

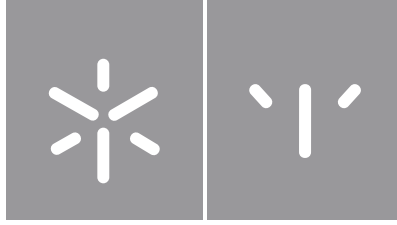


Fernando Jorge Traguedo Macedo

Correlatos de eletroencefalografia (EEG) do poder de alfa no córtex pré-frontal na Perturbação Depressiva Major

Universidade do Minho  
Escola de Psicologia





Universidade do Minho  
Escola de Psicologia

Fernando Jorge Traguedo Macedo

Correlatos de eletroencefalografia (EEG) do  
poder de alfa no córtex pré-frontal na  
Perturbação Depressiva Major

Dissertação de Mestrado  
Mestrado em Psicologia Aplicada

Trabalho efetuado sob a orientação da  
Professora Doutora Sandra Carvalho  
e do  
Professor Doutor Jorge Leite

junho de 2019

## **Despacho RT - 31 /2019 - Anexo 3**

### **Declaração a incluir na Tese de Doutoramento (ou equivalente) ou no trabalho de Mestrado**

#### **DIREITOS DE AUTOR E CONDIÇÕES DE UTILIZAÇÃO DO TRABALHO POR TERCEIROS**

Este é um trabalho académico que pode ser utilizado por terceiros desde que respeitadas as regras e boas práticas internacionalmente aceites, no que concerne aos direitos de autor e direitos conexos.

Assim, o presente trabalho pode ser utilizado nos termos previstos na licença abaixo indicada.

Caso o utilizador necessite de permissão para poder fazer um uso do trabalho em condições não previstas no licenciamento indicado, deverá contactar o autor, através do RepositóriUM da Universidade do Minho

#### **Licença concedida aos utilizadores deste trabalho**



#### **Atribuição-NãoComercial-SemDerivações CC BY-NC-ND**

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

## **Agradecimentos**

Nada na vida se consegue sozinho e nestes agradecimentos tenho a oportunidade de retribuir em forma de gratidão tudo aquilo que me prestaram que ao longo deste desafiante percurso.

Obrigado à minha orientadora, Professora Doutora Sandra Carvalho, por acreditar em mim e pela orientação pautada pelo desafio constante, rigor científico, interesse, disponibilidade e sobretudo exigência que contribuiu claramente para o meu crescimento académico e pessoal.

Obrigado ao Professor Doutor Jorge Leite, co-orientador, pela capacidade crítica e exigência que contribuíram igualmente para o meu crescimento.

Obrigado à Patrícia Coelho, que ao ser responsável por avaliações e intervenções com os pacientes incluídos na amostra, foi uma pessoa fundamental para que esta dissertação fosse possível.

Obrigado ao Dr. Diego, responsável pelas análises de EEG e que teve portanto um enorme contributo neste estudo.

Obrigado aos pacientes que gentilmente aceitaram participar neste estudo, tendo portanto contribuído para a realização do mesmo mas sobretudo para o avanço científico no tema investigado.

Obrigado ao Rui Vieira, colega de turma, amigo, companheiro desta viagem que esteve sempre disponível para partilhar conhecimento e ajudar sempre que assim foi necessário. Um amigo para a vida!

Obrigado aos meus! Aos meus Pais, Cármen e Fernando, e irmãs, Sandra, Neusa e Carla pelo amor incondicional, pelo carinho, pela força, por acreditarem verdadeiramente em mim, pela presença constante e por me terem dado todas as condições a todos os níveis para que o meu percurso fosse possível. Aos meus sobrinhos e cunhados que completam esta família à qual me honro de pertencer. Talvez um dia eu consiga retribuir tudo o que fizeram e fazem por mim!

Obrigado à minha Catarina! Namorada, melhor amiga, companheira para a vida que me atura à uns aninhos, que me deu todo o apoio ao longo deste caminho, que me motivou, que me encorajou a ser melhor e que contribui enormemente para que eu seja feliz!

Por fim mas não menos importante agradeço a todos os que, não estando aqui mencionados, contribuíram igualmente direta ou indiretamente para que tudo isto fosse possível.

**Despacho RT - 31 /2019 - Anexo 4**

**Declaração a incluir na Tese de Doutoramento (ou equivalente) ou no trabalho de Mestrado**

**DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE**

Declaro ter atuado com integridade na elaboração do presente trabalho académico e confirmo que não recorri à prática de plágio nem a qualquer forma de utilização indevida ou falsificação de informações ou resultados em nenhuma das etapas conducente à sua elaboração.

Mais declaro que conheço e que respeitei o Código de Conduta Ética da Universidade do Minho.

## Correlatos de eletroencefalografia (EEG) do poder de alfa no córtex pré-frontal na Perturbação Depressiva Major

### **Resumo**

A Depressão Major é uma perturbação psiquiátrica crónica com elevada prevalência e recorrência ao longo da vida, no entanto, nem todas as pessoas que sofrem de depressão respondem às terapias. Desse modo, é de extrema importância desenvolver novas abordagens terapêuticas para esta perturbação que permitam dar resposta à lacuna associada aos tratamentos convencionais. Neste sentido, a terapia combinada de estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) com intervenções psicológicas (IP) tem vindo a afirmar-se como uma solução viável. Neste estudo foi conduzida uma revisão da literatura sobre os efeitos clínicos da terapia combinada de ETCC com IP no tratamento da depressão (estudo 1) e foi realizado um ensaio clínico com pacientes deprimidos usando a terapia combinada de ETCC com Terapia Cognitivo Comportamental com o objetivo de avaliar a atividade elétrica do córtex pré-frontal (estudo 2), enquanto potencial biomarcador da eficácia da terapia combinada. A revisão da literatura evidenciou resultados promissores da terapia combinada em pacientes deprimidos. O ensaio clínico não registou assimetria no córtex pré-frontal em pacientes com depressão. Os dois estudos corroboram a necessidade de investigação na terapêutica assim como na neurobiologia associadas à depressão.

*Palavras-chave:* EEG, Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua, Psicoterapia, Perturbação Depressiva Major

### **Abstract**

Major Depression is a chronic psychiatric disorder with high prevalence and recurrence throughout life. Nonetheless, there are still innumerable patients who do not respond to conventional therapies. Therefore it is utmost importance to develop new therapeutic approaches to this disorder that will address the gap associated with conventional treatments. In this sense, the combination of transcranial direct current stimulation (tDCS) with psychological interventions (PI) has become a viable solution. In this study, a literature review was conducted on the clinical effects of combined therapy of tDCS with PI in the treatment of depression (study 1) and a clinical trial was conducted with depressed patients using combined therapy of tDCS with PI with the objective of evaluate the electrical activity of the prefrontal cortex (study 2) as a potential surrogate marker of the efficacy of the intervention. The review of the literature has shown promising results from the combined therapy. The clinical trial did not register asymmetry in the prefrontal cortex in patients with depression. Both studies corroborate the need for therapeutic as well as neurobiology research associated with depression.

*Keywords:* EEG, Major Depression Disorder, Psychotherapy, Transcranial Direct Current Stimulation

## Índice

Correlatos de eletroencefalografia (EEG) do poder de alfa no córtex pré-frontal na Perturbação Depressiva Major .....	10
Enquadramento geral e objetivos do estudo .....	14
Estudo 1 – Revisão da literatura .....	15
Metodologia .....	15
Resultados .....	16
Parâmetros ETCC.....	17
Medicação .....	17
Avaliação .....	18
Intervenção Psicológica .....	19
Discussão .....	22
Conclusão .....	24
Estudo 2 – Correlatos do poder de alfa em pacientes com Perturbação Depressiva Major: um estudo piloto .....	24
Metodologia .....	24
Procedimentos .....	25
Recrutamento e critérios de elegibilidade .....	26
Caracterização da amostra .....	27
Avaliação clínica.....	27
Avaliação da atividade elétrica cerebral.....	28
Intervenções .....	29
Análise estatística.....	30
Resultados .....	30
Discussão .....	32
Conclusão .....	34
Conclusões do estudo.....	34
Referências .....	35



## LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1	<i>Flowchart</i> dos resultados de investigação.....	16
2	Procedimentos/desenho do estudo.....	26
3	Poder de alfa médio em F3 e F4 na <i>baseline</i> .....	31
4	Poder de alfa médio em F3 e F4 após intervenção.....	31

## LISTA DE TABELAS

Tabela		Página
1	Sumário dos artigos incluídos.....	21
2	Caracterização demográfica dos participantes.....	27
3	Estatística descritiva dos dados analisados na <i>baseline</i> .....	31
4	Estatística descritiva dos dados analisados após intervenção.....	31

## **Correlatos de eletroencefalografia (EEG) do poder de alfa no córtex pré-frontal na Perturbação Depressiva Major**

A perturbação depressiva major é caracterizada por humor depressivo ou irritabilidade, tristeza, perda de interesse ou prazer na maioria das atividades, sentimentos de culpa ou de autoestima baixa, perturbações do sono ou do apetite, sensação de cansaço e baixo nível de concentração (APA, 2013). A depressão pode ser duradoura e recorrente, prejudicando substancialmente a capacidade de uma pessoa funcionar em diferentes contextos traduzindo-se numa dificuldade em lidar com a vida diária tendo ainda um elevado risco de recaída (Zhang, Zhang, Zhang, Jin, & Zheng, 2018). A Depressão Major é uma perturbação psiquiátrica crónica marcada por disfuncionalidades cognitivas e emocionais (Marazziti, Consoli, Picchetti, Carlini, & Faravelli, 2010), com uma elevada prevalência e recorrência ao longo do tempo de vida (Bromet et al., 2011).

A nível mundial esta perturbação afeta cerca de 320 milhões de pessoas (equivalente a 4,4% da população) o que representa um aumento de 18.4% relativamente ao ano de 2005 (World Health Organization, 2017). Trata-se da principal responsável de mortes por suicídio representando cerca de 800 mil casos por ano (World Health Organization, 2017). De acordo com a variável da idade, atinge o seu pico entre os 55 anos e os 74 anos, sendo mais prevalente em mulheres do que em homens (7.5% e 5.5% respetivamente). A depressão pode também ocorrer na infância e adolescência embora seja menos prevalente em comparação com os grupos etários superiores (World Health Organization, 2017). A depressão é classificada pela OMS como o maior contribuinte da incapacidade para a atividade produtiva, tendo registado em 2015, 7,5% de todos os anos vividos com incapacidade. Pessoas com sintomas depressivos têm 2.17 vezes mais probabilidade de estar de baixa médica (Adler *et al.*, 2006). Mesmo em trabalho a sua produtividade é limitada pela incapacidade de concentração, baixa eficiência e pouca capacidade de organização. Em Portugal a depressão aumentou 43% (de acordo com o número de inscritos no centro de saúde subiu de 6,85% para 9,8% em 2017) e esta perturbação contribui para cerca de 700 suicídios por ano (Ordem dos Psicólogos Portugueses, 2018).

Diversos estudos têm apontado alterações em circuitos neuronais na depressão (Chaudhury, Liu, & Han, 2015; Dunlop & Mayberg, 2014; Greene & Wang, 2018; Koenigs & Grafman, 2010). Várias regiões cerebrais podem ser responsáveis pelo amplo espectro de sintomas observados em pacientes deprimidos. Uma meta-análise recente (Sacher et al., 2012) evidenciou alterações estruturais e funcionais na amígdala, hipocampo, lobo frontal e no córtex do cíngulo em pessoas com depressão. Outros autores (Siegle, Thompson, Carter, Steinhauer, & Thase, 2007) verificaram um aumento da atividade em estruturas do sistema límbico em resposta ao processamento de informação emocional e uma diminuição da atividade do córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) em resposta a tarefas cognitivas. Neste sentido estudos indicam que dado que o córtex pré-frontal exerce um efeito inibitório nas regiões límbicas tais como a amígdala e esta por sua vez projeta para as regiões subcorticais e corticais, é provável que a reatividade emocional da amígdala possa resultar de um controle executivo pré-frontal diminuído (Anthes, 2014; Derubeis, Siegle, & Hollon, 2009).

Reforçando o papel do córtex pré-frontal nos mecanismos neurobiológicos inerentes à depressão, alguns estudos reportaram hipoatividade nesta área (Sacher et al., 2012) assim como um desequilíbrio inter-hemisférico da atividade das ondas alfa, ou seja, verificaram uma atividade eletrofisiológica maior no hemisfério frontal direito em comparação com o esquerdo (Brunoni et al., 2013; Henrington et al., 2010; Liu et al., 2016; Stewart, Bismark, Towers, Coan, & Allen, 2010; Bruder et al., 2008; Nelson, Kessel, Klein, & Shankman, 2018; De Pascalis, Cozzuto, Caprara, & Alessandri, 2013; Wheeler, Davidson, & Tomarken, 1993; Thibodeau, Jorgensen, & Kim, 2006). Alterações da atividade neuronal em diferentes hemisférios ou compensações em diferentes áreas dos circuitos neuronais têm sido associadas à neurobiologia de um conjunto de perturbações clínicas. A atividade pré-frontal direita aumentada por comparação com a esquerda é corroborada por estudos metabólicos e de neuroimagem (Fregni et al., 2006; Mottaghy et al., 2002; C. K. Loo et al., 2003). Estes padrões de lateralidade foram observados na *baseline* da atividade neuronal em repouso, tal como com tarefa de performance desenhada para ativar regiões hemisféricas específicas. A literatura sugere que perfil de assimetria da ativação hemisférica cerebral influencia a capacidade de regular as emoções (Deslandes et al., 2008; Mocaiber et al., 2008). Por outro lado embora a assimetria alfa em EEG seja tipicamente encontrada no córtex pré-frontal dorsolateral (F3/F4), frontais anteriores (Fp1/Fp2) ou frontais laterais (F7/F8), pouco se sabe acerca das suas origens (De Pascalis et al., 2013). Não são claros os mecanismos neuronais que dão origem à assimetria frontal. Assume-se que

esta assimetria reflete atividade dos sistemas neurais subjacentes envolvidos na expressão das experiências assim como da regulação das emoções (Allen, Keune, Schönenberg, & Nusslock, 2018). Neste âmbito estudos recentes suportam o papel da assimetria funcional nas regiões cerebrais pré-frontais, especialmente no CPFDL: maior atividade hemisférica esquerda estará associada a características positivas tais como afeto positivo, motivação, bem-estar e uma capacidade forte de regular emoções; em contraste maior atividade hemisférica direita estará relacionada com sintomas depressivos (Liu et al., 2016; Davidson, 1998; Henriques & Davidson, 1997; Debener et al., 2000). O balanço entre os dois fatores tem sido referido como o estilo afetivo do indivíduo, o qual está relacionado com os estímulos emocionais, humor e vulnerabilidade à psicopatologia (Mennella, Patron, & Palomba, 2017; Allen, Keune, Schönenberg, & Nusslock, 2018).

Se por um lado diversos estudos apontam a assimetria frontal em pacientes com depressão como um possível biomarcador e endofenotipo de perturbações depressivas, outros estudos não encontraram alterações que sustentem esta afirmação (Carvalho et al., 2011; Olbrich & Arns, 2013; Kemp, Hopkinson, Paul, Clark, & Bryant, 2005). Uma meta-análise recente (van der Vinne, Vollebregt, van Putten, & Arns, 2017) coloca mesmo a questão da assimetria relacionada com a depressão como “facto ou ficção?”. Nesta meta-análise foram incluídos 16 estudos e os resultados indicaram que a assimetria frontal tem um valor de diagnóstico limitado, devendo ser usada mais como um prognóstico do que como um instrumento de diagnóstico puro.

Segundo Ross, Travis, & Arbuckle (2015) a depressão é uma perturbação do cérebro que requer modelos neurobiológicos para ser compreendida e tratada com sucesso. Os tratamentos mais usados são a psicoterapia, a medicação antidepressiva ou a combinação de ambos. Os estudos sugerem que a psicoterapia atua sobretudo sobre o córtex pré-frontal recrutando eficazmente os centros de função executiva e controlo inibitório promovendo um mecanismo “*top-down*”, ou seja, do córtex sobre a amígdala, entre outras estruturas sub-corticais. Por outro lado, a medicação, embora tenha um efeito sistémico, terá como alvo as estruturas límbicas modulando a sua atividade neural tornado posteriormente o seu controlo mais facilitado (mecanismo *bottom-up*). Embora atuem de forma diferente estes dois métodos parecem restaurar a estabilidade das estruturas envolvidas (Anthes, 2014). Na verdade não são poucas as evidências de mudanças significativas a níveis bioquímicos durante intervenções psicológicas (Jeong et al., 2005; Jockers-Scherübl et al., 2007; Lopes, Carvalho, Oliveira, & Gonçalves, 2016). Estes tratamentos evidenciam eficácia semelhante,

isto é, cerca de 60% dos pacientes respondem positivamente ao tratamento (Gartlehner et al., 2015). No entanto, uma parte considerável dos pacientes com depressão, não responde a estas terapias convencionais, e por isso são necessárias novas terapêuticas para responder a estes pacientes resilientes. É neste sentido, que estudos mais recentes (Brunoni et al., 2011; Brunoni et al., 2013; D'Urso, Mantovani, Micillo, Priori, & Giordano, 2013; Kalu, Sexton, Loo, & Ebmeier, 2012; Loo et al., 2012), com base nos mecanismos neuronais subjacentes à depressão, têm estudado novas intervenções (ou combinação de novas intervenções, tal como é o da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), combinada ou não com outras terapias (Brunoni et al., 2014).

A ETCC é uma técnica de estimulação cerebral não evasiva têm sido crescentemente usadas como um novo método para fazer face a alguns desafios atuais que a farmacologia e a psicoterapia enfrentam (Lefaucheur et al., 2017). É uma técnica de neuromodulação que consiste na indução de corrente elétrica direta e de baixa intensidade (tipicamente até 2 mA), através de elétrodos colocados sobre o escalpe que podem aumentar (ânodo) ou diminuir (cátodo) a excitabilidade cortical das áreas motoras subjacentes aos elétrodos (Nitsche & Paulus, 2000). Embora os mecanismos de ação exatos da ETCC permaneçam pouco claros, a atuação provavelmente opera através da indução de pequenas mudanças (< 1 mV) no potencial de membrana (Nitsche & Paulus, 2000), agindo, assim, na frequência de sincronização de pico e modificando a excitabilidade cortical da rede (Purpura & McMurtry, 1965; Nitsche & Doemkes, 2007). Trata-se de uma técnica de neuromodulação que tem demonstrado efeitos promissores tanto na população normal (Salehinejad, Nejati, & Derakhshan, 2017) como em populações clínicas (Lefaucheur, 2016). No âmbito da depressão a ETCC é aplicada assimetricamente no córtex pré-frontal (elétrodo anodal no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo e o catodal no córtex pré-frontal dorsolateral direito). Esta montagem é baseada na “hipótese do desequilíbrio da depressão” que sugere hipoatividade no CPFDL esquerdo (Grimm et al., 2008; Nitsche, Boggio, Fregni, & Pascual-Leone, 2009; Plewnia, Schroeder, & Wolkenstein, 2015) aplicando o ânodo nesta área e o cátodo na área homóloga oposta. Uma meta-análise recente sugere que a tDCS pode ser uma técnica eficaz no tratamento da depressão, mas é necessária mais investigação (Kalu et al., 2012).

A literatura recente sugere que embora a ETCC possa ser usada como um tratamento substituto de outro, esta técnica potencia os efeitos de outras abordagens. Segundo Nejati e colaboradores (2017) é expectável que o resultado terapêutico seja mais eficaz quando a ETCC é

usada como método suplementar e é combinada com intervenções psicológicas. Este é um aspeto particularmente importante no tratamento da depressão uma vez que novas abordagens terapêuticas são necessárias. Esta abordagem combinada parte do pressuposto de que a ETCC melhora a disfunção do controlo cognitivo e da desregulação emocional na depressão major através da modulação do desequilíbrio na atividade cortical no CPFDL (Salehinejad, Ghanavai, Rostami, & Nejati, 2017) e quando esta melhoria é adicionada aos efeitos terapêuticos da psicoterapia, são esperados melhorias dos sintomas a longo prazo (Nejati et al., 2017). Neste sentido estes autores desenvolveram recentemente um estudo designado "*Psychological intervention combined with direct electrical brain stimulation (PIN-CODES) for treating major depression*". Considerando o perfil da depressão major com foco específico em correlatos cognitivos, emocionais, sociais e neuronais os autores combinaram o tratamento de ETCC com psicoterapia psicanalítica, na qual a intervenção psicológica atuou ao nível emocional e social enquanto a ETCC teve como alvo a disfunção neuronal no CPFDL. Outra abordagem terapêutica combinada com ETCC para o tratamento da depressão tem sido a neurocognitiva nomeadamente o Treino de Controlo Cognitivo. O TCC procura, tal como a ETCC, a estimulação da atividade do CPFDL mas por via de métodos comportamentais (Siegle, Ghinassi, & Thase, 2007). O TCC compreende o envolvimento repetido em duas atividades cognitivas alvo que foram desenhadas (com base em evidências de neuroimagem) para estimular o CPFDL (Lazeron, Rombouts, De Sonnevile, Barkhof, & Scheltens, 2003; Lockwood, Linn, Szymanski, Coad, & Wack, 2004).

De facto a partir da década de 90, considerada a "década do cérebro", os estudos do comportamento humano baseados no funcionamento do cérebro aumentaram significativamente (Gonçalves et al., 2016). A psicopatologia seguiu essa direção utilizando a grande variedade de novas técnicas científicas para estudar mais a fundo as relações entre cérebro, perturbação mental e tratamento. Uma das técnicas é o eletroencefalografia (EEG) um método eletrofisiológico que é utilizado para registar a atividade elétrica do cérebro. Atualmente representa o método mais seguro, fácil, melhor investigado e documentado para perceber o funcionamento do córtex frontal na depressão (Brzezicka, Kamiński, Kamińska, Wołyńczyk-Gmaj, & Sedek, 2017; Cantisani et al., 2015).

### **Enquadramento geral e objetivos do estudo**

Esta dissertação integra dois estudos. O estudo 1 um compreende uma revisão da literatura acerca dos efeitos clínicos do tratamento combinado de psicoterapia com estimulação transcraniana

por corrente contínua em pessoas com Perturbação Depressiva Major (PDM). O estudo 2 compreende um estudo piloto acerca do correlato do poder de alfa no córtex frontal em pacientes com depressão. Este estudo insere-se num estudo maior – um ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo, que procura estudar os efeitos da combinação de psicoterapia cognitivo-comportamental (PCC) com ETCC em pacientes com PDM, por comparação com aplicação de PCC com ETCC placebo (*sham*). Neste estudo é avaliado também alterações do EGG regional antes e logo após o término da intervenção. No presente estudo analisamos alterações regionais do poder de alfa no córtex frontal bilateralmente.

Tendo em conta a literatura nesta área, hipotetizamos que os pacientes com PDM apresentariam uma assimetria inter-hemisférica da banda alfa no córtex pré-frontal, na qual o *power* de alfa no córtex pré-frontal dorsolateral direito é maior por comparação com o esquerdo. Como objetivo secundário pretendeu-se avaliar a alteração desta assimetria da banda alfa no córtex pré-frontal comparando os resultados da avaliação EEG inicial com a mesma avaliação na semana 6 da intervenção combinada. Constituiu-se a hipótese de que a intervenção combinada de psicoterapia com estimulação transcraniana por corrente contínua provocou uma diminuição da assimetria inter-hemisférica da banda alfa e portanto um reequilíbrio da atividade elétrica no córtex pré-frontal.

### **Estudo 1 – Revisão da literatura**

#### **Metodologia**

A revisão sistemática foi desenvolvida de acordo com as linhas orientadoras do PRISMA (*Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions*. - Liberati et al., 2009). A pesquisa de artigos foi realizada nas bases de dados *PubMed*, *PsycINFO* e *SCOPUS*, não tendo sido definido um período temporal de pesquisa relativo ao ano de publicação dos artigos. Foram usados os termos “*tDCS*”, “*transcranial direct current stimulation*” (campo 1), “*MDD*”, “*major depressive disorder*” (campo 2), “*Psychotherapy*”, “*Cognitive Behavioral Therapy*”, “*Cognitive Therapy*” e “*Psychological intervention*” (campo 3) em combinações de 3 termos. Cada combinação incluiu sempre os termos do campo 1 e do campo 2 tendo variado o termo do campo 3. Estas combinações permitiram identificar 1009 publicações (ver figura 1). Incluíram-se os estudos com avaliações pré e pós dos sintomas relacionados com o humor, com a combinação de ETCC e intervenções psicológicas e com um racional claro de suporte à colocação dos elétrodos da estimulação elétrica. Por outro lado, excluíram-se os estudos sem grupo de controlo assim como



estudos de caso. A revisão foi realizada por duas pessoas de forma independente na qual foi verificada a adequação da randomização, diferenças de linha de base e “*blinding*” dos participantes.

## Resultados

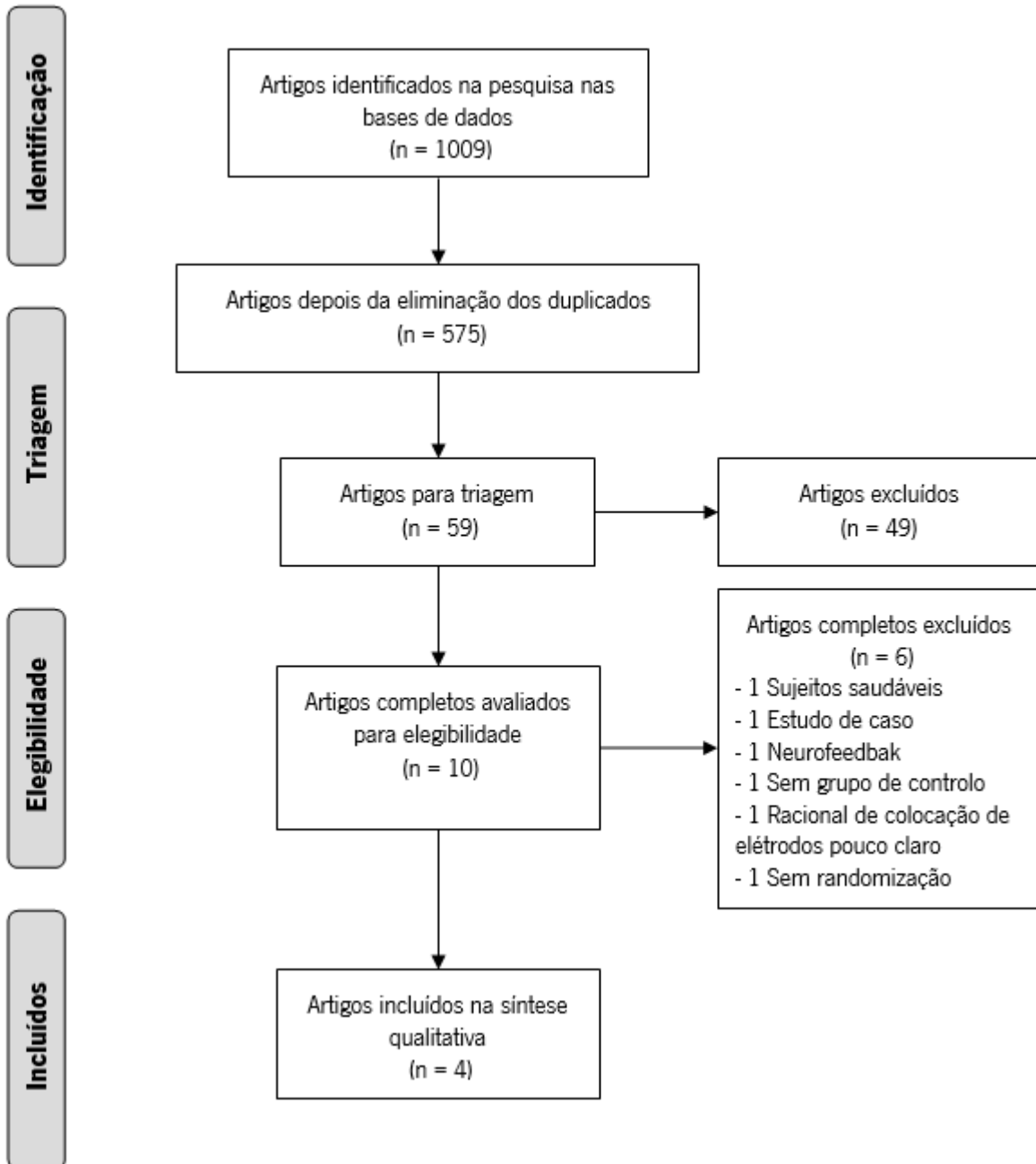


Figura 1 – *Flowchart* dos resultados de investigação

Dos 1009 artigos encontrados, restaram 575 após a eliminação de 434 duplicados. Adicionalmente, 516 foram eliminados com base no título e 49 no *abstract* pelo facto de não estarem de acordo com os critérios de inclusão escolhidos. No total, 10 artigos foram seleccionados para leitura integral. Destes 10, apenas 4 artigos cumpriram os critérios de serem randomizados e duplo-cegos, e por isso foram incluídos para análise na presente revisão, representando um total de 116 participantes. O *Flowchart* representativo do processo de exclusão de artigos está apresentado na figura 1 e a tabela 1 apresenta o sumário dos resultados dos artigos incluídos na análise e as suas principais características.

### **Parâmetros ETCC**

Relativamente aos parâmetros e ao tipo de montagem usados nas sessões de ETCC, verificou-se alguma heterogeneidade. A colocação dos eléctrodos segue duas montagens: 2 estudos (Nejati et al., 2017; Segrave, Arnold, Hoy, & Fitzgerald, 2014) colocaram o eléctrodo anodal na zona F3 e o catodal na zona Supraorbital Contralateral (montagem unilateral), enquanto que os restantes 2 estudos utilizaram a montagem bilateral que consiste na colocação do ânodo na zona F3 e o cátodo na zona F4 (Nusslock et al., 2011). Relativamente à duração da estimulação, apenas Segrave e colaboradores (2014) utilizaram 5 sessões de estimulação, sendo que os restantes realizaram 10 sessões (Brunoni et al., 2014; Segrave et al., 2014; Vanderhasselt et al., 2015). À excepção de Nejati e colaboradores (2017b) que utilizaram um intervalo inter-sessões de 72 horas, todos os outros autores realizaram as sessões de ETCC diariamente. A intensidade de corrente foi o único parâmetro em que foi encontrada homogeneidade entre os estudos, tendo todos os autores optado por uma intensidade de corrente de 2 mA. No entanto, a duração das sessões variou entre 20 e 30 minutos. O tamanho das esponjas utilizadas para introdução dos eléctrodos variou, entre 25 cm<sup>2</sup> (Brunoni et al., 2014; Vanderhasselt et al., 2015) e 35 cm<sup>2</sup> (Segrave, Arnold, Hoy, & Fitzgerald, 2014; Nejati et al., 2017). Não foram reportados efeitos adversos consequentes da estimulação eléctrica em nenhum dos estudos.

### **Medicação**

De uma forma geral, na maioria dos estudos os participantes encontram-se a fazer algum tipo de farmacoterapia para a depressão. Apenas no estudo de Nejati e colaboradores (2017b) os participantes não estavam a fazer qualquer tipo de medicação para a depressão durante a sua participação no estudo. Os participantes no estudo de Segrave e colaboradores (2014) não se encontravam medicados com benzodiazepinas, estabilizadores de humor e antipsicóticos. Brunoni e

colaboradores (2014) limitaram o acesso ao estudo a sujeitos medicados com antipsicóticos e antidepressivos tricíclicos. Brunoni e colaboradores (2014) e Vanderhasselt e colaboradores (2015) limitaram o uso de Benzodiazepinas a um máximo de 20 mg por dia, seguindo indicações de estudos prévios que sugerem que as benzodiazepinas podem interferir nos mecanismos antidepressivos da ETCC (Brunoni et al., 2013).

A combinação de antidepressivos com terapias de neuromodulação tais como a ETCC constitui-se como uma alternativa aos tratamentos mais comuns para a depressão, no sentido em que podem acelerar a remissão (Fregni, Brunoni, & Fraguas, 2009). Assim a possível influência da medicação nos resultados dos estudos apresentados nesta revisão não pode ser eliminada e neste âmbito mais investigação é necessária para explorar esta possível fonte de enviesamento (Vanderhasselt et al., 2015).

### **Avaliação**

Existe também alguma heterogeneidade na escolha da escala clinica para avaliar os efeitos da intervenção no humor. Nomeadamente HAM-D (*Hamilton Depression Rating Scale, 1960* – escala de 21 itens que determina o nível de depressão, variando entre “sem depressão” e “depressão muito severa”), BDI-II (*Beck Depression Inventory – 2nd edition* – inventário de autorrelato de 21 itens de medida da severidade da depressão em jovens e adultos. Foi elaborado por Beck, Steer e Brown em 1996), SCL-90-R (*The Symptom Checklist 90-R* – questionário de auto-relato de 90 itens para avaliar o espectro de problemas psicológicos e psicopatologia que pode ser aplicado a partir dos 13 anos. Foi elaborado por Derogatis em 1994) e *Ruminative Responses Scale* (escala de 10 itens que a tendência individual de ruminação quando a pessoa se encontra triste ou com humor deprimido. Foi desenvolvida por Treynor, Gonzalez e Nolen-Hoeksema em 2003).

Adicionalmente, Nejati e colaboradores (2017) utilizaram o *Reading the Mind in the Eyes test* e o *Reading the Mind in the Voice* para medir a Cognição Social. Nejati e colaboradores (2017) realizaram avaliações 1 mês antes da Intervenção, imediatamente antes e após a Intervenção, e 1 mês depois da mesma. Brunoni e colaboradores (2014) realizaram a avaliação de linha de base, na semana 2 (após fim de intervenção) e 4. Vanderhasselt e colaboradores (2015) realizaram avaliações pré e pós-intervenção. Segrave e colaboradores (2014) realizaram a avaliação de linha de base, 5 dias após o início do tratamento e 3 semanas depois do fim do mesmo.

### **Intervenção Psicológica**

De acordo com a Intervenção Psicológica usada, os estudos dividiram-se em duas abordagens. Por um lado Nejati e colaboradores (2017) usaram a Psicoterapia Psicodinâmica Breve, uma psicoterapia eficaz no tratamento da depressão (Driessen et al., 2015), que procura facilitar a expressão de conflitos não resolvidos e permite construir um método não verbal de lidar com a problemática depressiva (Malchiodi, 2013). Partindo do pressuposto que a depressão major tem um perfil multivariado, isto é, apresenta componentes neuronais, sociais, emocionais e cognitivas, os autores hipotetizaram que a intervenção psicológica atuaria ao nível das vertentes emocional e social e a ETCC nas restantes. Os resultados evidenciaram maior eficácia da terapia combinada em comparação com as terapias em separado, não só em termos de sintomas específicos, mas também no estado psicopatológico geral.

Por outro lado, os outros três estudos (Brunoni et al., 2014; Segrave et al., 2014; Vanderhasselt et al., 2015) optaram por uma abordagem neurocognitiva nomeadamente Treino de Controlo Cognitivo. Na depressão as intervenções neurocognitivas consistem em tarefas focadas na memória de trabalho e no treino da atenção sustentada sendo que estas tarefas estão associadas com o CPFDL – de facto na depressão os pacientes têm uma performance pobre em muitas destas tarefas (Jones, Siegle, Muelly, Haggerty, & Ghinassi, 2010).

No estudo de Brunoni e colaboradores (2014) o TCC consistiu numa versão modificada da PASAT (*Paced Auditory Serial Addition Task* – tarefa aritmética mental associada ao córtex pré-frontal dorsolateral que reflete múltiplas habilidades cognitivas como a atenção sustentada, memória de trabalho, controlo inibitório e velocidade de processamento). Neste estudo foi avaliado se a ETCC potenciou os efeitos do TCC, dado que ambas estão associadas à atividade do CPFDL (Siegle, Ghinassi, et al., 2007). Os resultados mostraram uma melhoria nos dois grupos estudados (grupo 1: ETCC placebo + TCC; grupo 2: ETCC ativo + TCC) evidenciando portanto que não foram identificados efeitos sinérgicos da ETCC com TCC como era esperado. No entanto registou-se uma melhoria significativa dos sintomas depressivos na terapia combinada nos pacientes idosos.

No estudo de Segrave e colaboradores (2014) foi usada a PASAT (numa versão adaptada) e uma versão modificada da WAT (*Wells Attention Training* – exercita múltiplos aspetos do processamento atencional associado ao córtex pré-frontal dorsolateral e está concebido para melhorar a atenção seletiva e autodirigida na presença de distrações). Os autores testaram a hipótese de que a

co-administração da ETCC e do TCC resultaria numa maior redução da sintomatologia depressiva do que a administração dos dois tratamentos separados. Os resultados mostraram melhorias nas três condições terapêuticas (grupo 1: ETCC + TCC; grupo 2: ETCC placebo + TCC; grupo 3: ETCC + TCC placebo) mas no grupo da intervenção combinada os efeitos a longo prazo foram mais significativos, mesmo para além do período de tratamento. Estes resultados evidenciaram a eficácia da intervenção combinada mesma em amostras pequenas e com um tratamento relativamente breve.

Por último no estudo de Vanderhasselt e colaboradores (2015) o treino neurocognitivo consistiu numa versão modificada da PASAT. Os autores investigaram os efeitos do treino neurocognitivo combinado com a ETCC relativamente à performance na memória de trabalho, ao quadro depressivo assim como a uma possível relação entre as duas. Os resultados mostraram o papel do treino neurocognitivo através da PASAT na melhoria do quadro depressivo e evidenciou que quantos mais recursos cognitivos estão empregues no treino mais o quadro depressivo.

Correlatos de EEG do poder de alfa no córtex pré-frontal na PDM

Tabela 1

Sumário dos artigos incluídos

Autores	Tamanho da amostra	Colocação dos elétrodos	Número de sessões ETCC	Intensidade da estimulação	Intervenção psicológica	Hipóteses	Grupos	Psicofarmacologia	Resultados principais	*Nível de evidência
Brunoni et al. (2014)	N = 37 Perturbação Depressiva Major	Ânodo no F3, Cátodo no F4	1 Sessão por dia durante 10 dias consecutivos	2 mA durante 30 minutos	Terapia do Controlo Cognitivo (TCC) - Versão modificada do Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT)	Melhoria do TCC através da ETCC e consecutivamente melhoria dos sintomas depressivos	CCT + ETCC ativo, CCT + ETCC placebo	ISRS, ISRN, Benzodiazepina	Melhoria em ambos os grupos, aumento dos efeitos clínicos do tratamento combinado especialmente em idosos	1b
Nejati et al. (2017)	N = 15 Perturbação Depressiva Major Unipolar	Ânodo no F3, Cátodo na área supraorbital direita	10 Sessões, 2 por semana com 72H de intervalo entre elas	2 mA durante 24 minutos	Psicoterapia Psicodinâmica Breve (Short-term Psychodynamic Psychotherapy, STPP)	O tratamento combinado será mais eficaz na melhoria dos sintomas depressivos e da cognição social, com efeitos a longo prazo quando comparado com os outros grupos	Apenas ETCC, apenas STPP, PIN-CODES (Psychological Intervention Combined with Direct Electrical Stimulation), Control Group	Não	Todas as intervenções melhoraram os sintomas depressivos mas o tratamento combinado teve efeitos mais duradouros	1b
Segrave, Arnold & Fitzgerald (2014)	N = 27 Perturbação Depressiva Major	Ânodo no F3, Cátodo no Contralateral Supraorbital	1 Sessão por dia durante 5 dias consecutivos	2 mA durante 24 minutos	Terapia do Controlo Cognitivo (TCC) – Versão modificada do Wells Attentional Training (WAT) e versão adaptada do Paced Serial Addition Task (PASAT)	Grande redução da severidade da depressão no grupo de tratamento combinado ativo	ETCC ativo + CCT, ETCC placebo + CCT, ETCC ativo + CCT placebo	ISRS (Inibidor seletivo da recaptção de serotonina), ISRN (Inibidor seletivo da recaptção de noradrenalina), TCA (Antidepressivo tricíclico), ISRN + TeCA (Medicação tetracíclica), ISRS + TCS, Modafinil	Melhorias significativas no grupo de tratamento combinado ao fim de 3 semanas e <i>follow-up</i>	1b
Vanderhasselt et al. (2014)	N = 37 Perturbação Depressiva Major	Ânodo no F3, Cátodo no F4	1 Sessão por dia durante 10 dias consecutivos	2 mA durante 30 minutos	Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT)	A memória de trabalho melhorará a longo prazo com a ETCC, o quadro depressivo será reduzido com a ETCC, relação entre a melhoria da memória de trabalho e da depressão com a ETCC	PASAT + ETCC placebo, PASAT + ETCC ativo	ISRS, ISRN, Benzodiazepina	O quadro depressivo foi reduzido em todos os grupos e está relacionado com a melhoria da memória de trabalho. A ETCC não acrescentou valor na redução dos sintomas e na sua relação com a melhoria da memória de trabalho	1b

Nota. \*De acordo com os critérios de Centre for Evidence-Based Medicine (Ver: Burns, Rohrich, & Chung, 2011)

## **Discussão**

A revisão da literatura teve como objetivo perceber a eficácia dos efeitos clínicos do tratamento combinado de psicoterapia com ETCC em pessoas com Perturbação Depressiva Major (PDM).

Os quatro estudos incluídos evidenciaram resultados promissores na redução da sintomatologia depressiva dos participantes, nomeadamente nos grupos em que se combinou a psicoterapia com a ETCC. Estes resultados convergem com a literatura que sugere que a ETCC poderá apresentar melhores resultados se usada como uma técnica complementar (Andrews, Daskalakis, Fitzgerald, Hoy, & Enticott, 2010; Brunoni et al., 2014; Koganemaru, Fukuyama, & Mima, 2015).

Neste âmbito o estudo de Nejati et al. (2017b) foi o primeiro ensaio experimental randomizado a combinar psicoterapia com ETCC (*Psychological Intervention combined with direct electrical brain stimulation*, PIN-CODES) no tratamento da depressão major. Este estudo investigou também pela primeira vez os efeitos da ETCC na capacidade de leitura da mente. Os resultados mostraram efeitos prometedores da PIN-CODES nos sintomas depressivos, no estado psicopatológico geral e na capacidade de leitura de mente particularmente em relação aos efeitos a longo prazo por comparação com as duas intervenções não combinadas. Estes efeitos da PIN-CODES sugerem que a ETCC é mais eficaz e persistente no tempo quando combinada com intervenções psicológicas e este fator é consistente com os estudos recentes que suportam os efeitos da ETCC a longo prazo quando combinada com outros métodos (Park, Seo, Kim, & Ko, 2014). Apesar destes resultados satisfatórios e promissores este estudo apresentou algumas limitações tais como o facto da amostra ser pequena (n=15), assim como pelo facto de não terem sido avaliadas outras montagens ETCC nem outras intervenções psicológicas como por exemplo terapia cognitivo comportamental. Para além deste estudo outros autores (D'Urso, Mantovani, Micillo, Priori, & Muscettola Giordano, 2013) desenvolveram uma investigação que registou efeitos significativos da ETCC combinada com TCC no tratamento da depressão, mas por se tratar de um estudo de caso a interpretação dos resultados deve ser cuidadosa.

A ETCC tem também sido combinada com outro tipo de intervenções nomeadamente neurocognitivas. Esta abordagem foi explorada nos três estudos randomizados, duplo-cegos e controlados descritos sumariamente de seguida. No estudo de Brunoni et al. (2014) a ETCC foi combinada com Terapia de Controlo Cognitivo para o tratamento da depressão e os resultados

mostraram que esta combinação é mais eficaz do que cada tratamento sozinho especialmente em idosos. Os autores explicam estes resultados com o facto de neste grupo o declínio cognitivo e a atrofia cortical pré-frontal serem mais proeminentes. Como limitação do estudo considera-se o facto de não ter sido incluído um grupo placebo que permitiria analisar diretamente se os grupos de tratamento apresentavam uma resposta superior do que o grupo placebo. Ainda assim o rácio de resposta (25%) observado é semelhante a outros estudos duplo-cegos com ETCC (Berlim, Van den Eynde, & Daskalakis, 2013).

Por outro lado, no estudo de Vanderhasselt et al. (2015) que combinou treino neurocognitivo (PASAT) com ETCC os resultados evidenciaram o papel do treino neurocognitivo na depressão mostrando que quanto mais os recursos cognitivos estão empregues durante o treino mais o quadro de depressão é reduzido. Este estudo mostrou também que a neuromodulação do CPFDL através da ETCC não produziu um efeito suplementar no treino cognitivo (PASAT) em relação à redução da ruminação. No entanto seria expectável o oposto uma vez que estimulando a atividade pré-frontal num contexto de tarefa emocional os indivíduos seriam mais capazes de ter controlo sobre os pensamentos negativos quotidianos através do desacoplamento de representações negativas na memória de trabalho (De Lissnyder, Koster, & De Raedt, 2012). Para além desta incongruência a interpretação dos resultados deve ser cuidadosa tendo em consideração a ausência de placebo do treino da memória de trabalho bem como o tamanho da amostra e os efeitos da medicação no processo terapêutico.

Por fim num estudo piloto de Segrave, Arnold e Fitzgerald (2014) no qual a ETCC foi combinada com treino do controlo cognitivo concorrente os resultados sugerem que os efeitos antidepressivos da ETCC aplicada no CPFDL podem ser potenciados pela intervenção cognitiva. No entanto e curiosamente ao contrário do que se constituía como hipótese, os benefícios terapêuticos mais proeminentes foram observados apenas três semanas após a última sessão terapêutica o que pode ser explicado com o facto de processos a jusante que são iniciados, mas continuam além do ciclo de tratamento de uma semana e são componentes críticos da resposta clínica. Os autores do estudo advertem para as limitações dos resultados encontrados uma vez que o tamanho da amostra foi modesto, o curso do tratamento foi breve e não existiu um grupo com intervenção TCC placebo + ETCC placebo.

Uma revisão sistemática recente (Elmasry, Loo, & Martin, 2015) avaliou os efeitos da estimulação eléctrica transcraniana combinada com treino cognitivo na performance em tarefas e



funções cognitivas. Em 13 estudos integrando 465 participantes, os resultados mostraram que a combinação terapêutica melhorou a performance nas tarefas cognitivas estudadas.

Apesar dos resultados prometedores dos estudos que investigaram a ETCC como técnica complementar/combinada particularmente com intervenções psicológicas ou neurocognitivas a evidência científica desta abordagem terapêutica para o tratamento da depressão é ainda pouco robusta. Conseqüentemente a comparação entre estudos/investigações é muito limitada devido à lacuna na literatura neste âmbito. Por outro lado, a relação entre a ETCC e as intervenções referidas acima permanece pouco clara uma vez que ainda não são compreendidos os mecanismos de interação da ETCC com as redes neuronais envolvidas no processamento cognitivo caracterizado por processos complexos.

A heterogeneidade entre os estudos que integram esta revisão em relação a procedimentos metodológicos nomeadamente relacionados com a colocação dos elétrodos, o número e intensidade das sessões de ETCC, a constituição dos grupos bem como a psicofarmacologia usada limitam a comparação entre os mesmos. Por outro lado, apenas um estudo contempla uma abordagem psicológica sendo as outras neurocognitivas.

## **Conclusão**

Considerando por um lado a heterogeneidade da depressão no que diz respeito à interação de fatores relacionados com correlatos cognitivos, emocionais, sociais e neuronais e por outro lado a resistência da depressão aos tratamentos mais utilizados torna-se urgente estudar e desenvolver novas abordagens terapêuticas para esta problemática. A combinação da ETCC com intervenções psicológicas ou neurocognitivas promete alcançar resultados terapêuticos interessantes no âmbito do tratamento desta perturbação.

## **Estudo 2 – Correlatos do poder de alfa em pacientes com Perturbação Depressiva Major: um estudo piloto**

### **Metodologia**

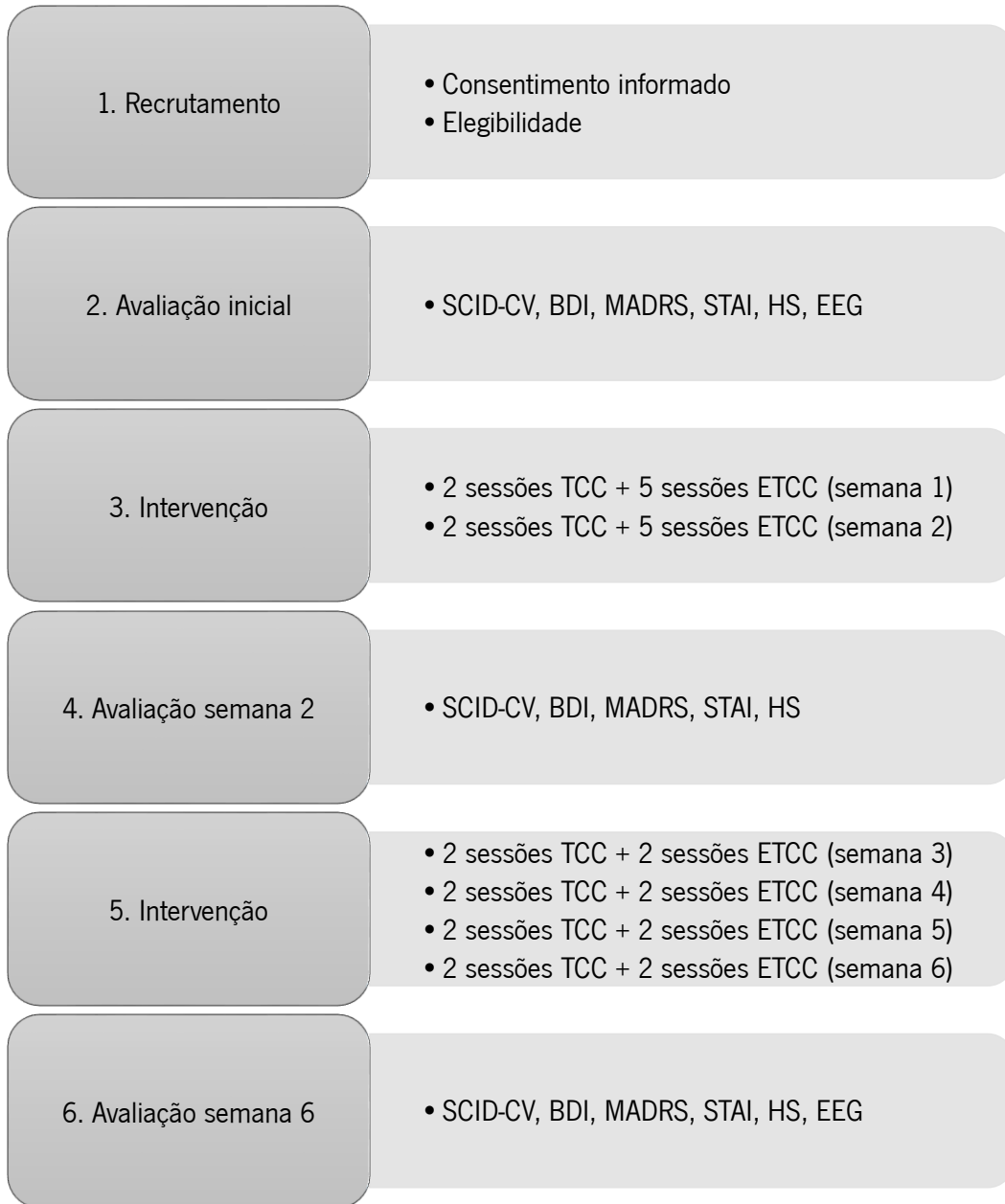
Este estudo visou avaliar o poder de alfa bilateral (através de EEG em descanso) na região do córtex dorsolateral pré-frontal (CDLPPF) em pacientes com Perturbação Depressiva Major (PDM) antes e logo após 6 semanas de intervenção combinada de psicoterapia cognitivo-comportamental (PCC) e

estimulação direta por corrente contínua (ETCC). Este estudo é um ensaio clínico, randomizado, controlado por placebo e duplo cego.

### **Procedimentos**

Este estudo foi aprovado pela Subcomissão de Ética para as Ciências da Vida e da Saúde (SECVS) da Universidade do Minho. A investigação decorreu em seis fases e com três objetivos diferentes: recrutamento, avaliação e intervenção (figura 2, abaixo).

O primeiro passo deste ensaio clínico coincidiu com o recrutamento de participantes com depressão. Depois do preenchimento do consentimento informado e os critérios de elegibilidade relativos aos critérios de inclusão e exclusão bem como às contraindicações da ETCC, 5 participantes foram devidamente avaliados. Esta avaliação integrou avaliação clínica e também avaliação da atividade cerebral do córtex pré-frontal através do EEG. Concluído este período de avaliação foi então realizada a primeira fase de intervenção combinada durante o período de duas semanas nas quais decorreram 4 sessões TCC e 10 sessões ETCC. No final da intervenção decorreu nova avaliação somente clinica. De seguida ocorreu uma nova fase de intervenção que teve a duração de 4 semanas, tendo sido realizadas 8 sessões TCC (2 em cada semana) e 8 sessões ETCC (2 em cada semana). A última fase do estudo traduziu-se na avaliação clínica e de EEG. Devido a questões temporais a avaliação EEG final foi realizada apenas com 2 dos 5 participantes.



*Figura 2* – Procedimentos/desenho do estudo

### **Recrutamento e critérios de elegibilidade**

O recrutamento de participantes voluntários foi realizado através da divulgação do estudo (via email institucional) para todos os membros da Universidade do Minho. Os participantes interessados em participar no estudo mostraram o seu interesse por email e foram posteriormente avaliados numa sessão para avaliação de elegibilidade. Para a composição da amostra foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: 1) idade igual ou superior a 18 e 75 anos; 2) perturbação depressiva major

unipolar, não psicótica; 3) pontuação entre 7 e 34 na MADRS (depressão suave a moderada); 4) risco de suicídio baixo; 5) capacidade de assinar o consentimento informado. E os seguintes critérios de exclusão: 1) qualquer contraindicação de receber ETCC (tal como metais na cabeça, implantes de dispositivos médicos cerebrais, entre outros); 2) outra perturbação psiquiátrica ou neurológica, exceto perturbações da ansiedade; 3) história de abuso de substâncias nos últimos 6 meses; 4) doença ou condição médica em tratamento ou em estado instável, que possa diminuir o estado funcional do paciente, tais como cancro ou adaptação a uma nova fase hormonal (menopausa, ou em terapia de substituição hormonal).

### **Caracterização da amostra**

Depois de cumpridos os critérios acima descritos e assinado o consentimento informado a amostra foi então constituída por 5 indivíduos diagnosticados com PDM (tabela 2), dos quais 4 mulheres (m=31 e dv=14,90 de idades) e um homem.

Tabela 2

#### *Caracterização demográfica dos participantes*

Sexo	Idade	Início dos sintomas	Diagnóstico	Co-morbilidades	Profissão	Estado civil
M	27	2013	Depressão Major	Ansiedade	Estudante	Solteiro
F	48	2014	Depressão Major	Ansiedade	Professora	Solteira
F	39	2018	Depressão Major	Ansiedade	Professora	Solteira
F	19	2016	Depressão Major	Ansiedade	Estudante	Solteira
F	18	2014	Depressão Major	Ansiedade	Estudante	Solteira

*Nota.* (M=masculino; F=feminino).

### **Avaliação clínica**

Os voluntários recrutados foram cuidadosamente avaliados por uma psicóloga experiente cega à condição de estimulação (ETCC), com recurso a vários instrumentos de avaliação psicológica.

- Inventário de Depressão de Beck desenvolvido por Beck, Ward, Mendelson, Mock e Erbaugh em 1961. A escala original consiste em 21 itens, incluindo sintomas e atitudes, cuja intensidade varia de 0 a 3. Em 1996 foi publicada a segunda versão, BDI-II. A pontuação total corresponde ao somatório dos 21 itens. As duas versões da escala estão adaptadas para a população portuguesa por Vaz e Serra (1973) e Campos e Gonçalves (2011) respetivamente. Permite avaliar a severidade da depressão;

- Versão Clínica da Entrevista Clínica Estruturada, do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais desenvolvida por First, Williams Janet, Spitzer e Gibbon e publicada em 1996. Entrevista semiestruturada com várias versões e é utilizada para realizar os principais diagnósticos propostos no DSM-IV. Foi traduzida e adaptada para a população portuguesa por Ângela Maia;

- Escala de Satisfação com a vida – The Satisfaction with life scale, SWLS – desenvolvida por Diener, Emmons, Larsen and Griffin em 1985. Tem 5 itens e avalia julgamentos cognitivos gerais acerca da satisfação com a própria vida. Traduzido por Sandra Carvalho em 2017. Permite avaliar o grau de satisfação com a vida, de extremamente satisfeito a extremamente insatisfeito;

- Inventário Estado-Traço da Ansiedade desenvolvido por Spielberger, Gorsuch, Lushene, Vagg e Jacobs em 1970. Foi concebido para avaliar a ansiedade-estado e a ansiedade-traço. A Forma Y, é constituída por 20 itens para avaliar a ansiedade-traço e 20 itens para avaliar a ansiedade-estado. Traduzida por McIntyre e McIntyre em 1995;

- Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh desenvolvida por Buysse, Reynolds, Monk, Berman, & Kupfer em 1988. Tem 19 questões de avaliação da qualidade e dificuldades do sono num período de 1 mês;

- Questionário de elegibilidade para ETCC desenvolvido por Carvalho e Leite em 2016. É composto por 15 questões que atestam a normal utilização da ETCC.

### **Avaliação da atividade elétrica cerebral**

O EEG trata-se de um método não-invasivo que gera uma representação gráfica da diferença de voltagem entre dois pontos distintos do cérebro e que pode potencialmente ser usado como marcador biológico (Fidalgo et al., 2015).

Os EEG's foram obtidos através do neuroestimulador Startsim de 20 canais (Neuroelectrics, Barcelona, Espanha), seguindo o sistema internacional de posicionamento de elétrodos 10-20 (Jasper, 1958) em modo contínuo a um rácio de digitalização de 500 Hz, com um filtro de passagem de banda de 0,01 a 100 Hz. Foi digitalmente registado para análise *offline*. As impedâncias dos elétrodos foram mantidas abaixo de 5 k $\Omega$ . Os ficheiros EEG contínuos foram analisados usando o EEGLAB (Delorme & Makeig, 2004) do *software* Matlab®. Primeiro, os dados do EEG foram filtrados por banda entre 0,1 e 30 Hz. Depois a aplicação rawdata de limpeza (Mullen et al., 2015) foi usada para detetar canais ruidosos (correlação inferior a 0.75 com os elétrodos vizinhos) e usada a *artefacto subspace*

*reconstruction* para limpar atividades artefactuais transitórias súbitas e intensas. A coleta EEG foi referenciada à média de todos os elétrodos. Os artefactos de movimento dos olhos e batimento cardíaco foram removidos usando a *Independent Components Analysis* (ICA). A *Fast Fourier transform* foi usada para estimar o log-transformed power spectral density (i.e.  $10 \cdot \log_{10}(\mu V^2/Hz)$ ) de alfa nos elétrodos F3 e F4 separadamente. De seguida, foi calculada a média do poder alfa durante as três sessões de olhos abertos e olhos fechados de forma independente.

### **Intervenções**

As intervenções – TCC e ETCC – foram aplicadas de modo combinado, apesar de aplicadas com durações diferentes. O tratamento foi aplicado ao longo de 6 semanas, sendo as primeiras duas semanas mais intensivo – 10 sessões diárias de ETCC (excepto ao fim-de-semana) combinada com 4 sessões de TCC (duas vezes por semana). Nas restantes 4 semanas foram aplicadas duas sessões de TCC com ETCC. No total cada paciente recebeu 18 sessões de ETCC e 12 de TCC.

### ***Terapia Cognitivo Comportamental (TCC)***

A Terapia Cognitiva Comportamental (TCC) é uma terapia eficaz no tratamento de perturbações de ansiedade e depressão (Hofmann, Wu & Boettcher, 2014), sendo considerada como tratamento de primeira linha para estas perturbações. Para o presente estudo de mestrado, apenas foram incluídos dois pacientes que receberam psicoterapia combinada com ETCC. As sessões de psicoterapia foram levadas a cabo por uma psicoterapeuta inscrita na Ordem dos Psicólogos Portugueses (OPP) e sob supervisão clínica de uma psicóloga mais experiente (membro efetivo da OPP). Os pacientes receberam um total de 12 sessões de psicoterapia, cada uma com cerca de 45 minutos.

As sessões seguiram o modelo preconizado no manual “*Unified Protocol for Transdiagnostic Treatment of Emotional Disorders*” (manual e *workbook*) de Barlow et. al. (2011a, 2011b), uma abordagem cognitivo comportamental para o tratamento de perturbações emocionais. A intervenção desenvolveu-se de acordo com as características e necessidades de cada caso. Foram seguidas as linhas orientadoras NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*, 2018) para o tratamento da depressão major.

### ***Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua***

As sessões com ETCC seguiram o desenho semelhante ao estudo de Brunoni e colaboradores (2013). A ETCC foi realizada a partir do dispositivo Eldith DC Stimulator Plus (Neuroconn, Germany) com eléctrodos em esponjas humedecidas em solução salínica e com tamanho de 35cm<sup>2</sup>. O ânodo foi colocado em F3 (córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo) e o cátodo em F4 (córtex pré-frontal dorsolateral direito) de acordo com o “Sistema Internacional Eletroencefalográfico 10 - 20”. Os participantes receberam uma corrente eléctrica de 2mA durante 20 minutos, com uma rampagem inicial e final de 15 segundos (15/15 *fade in/fade out*).

### **Análise estatística**

Após análise para remoção de artefactos, foram calculados os índices do poder de alfa nos córtex pré-frontal direito e esquerdo. Foi utilizado o teste de Wilcoxon para medidas emparelhadas com método de Fisher para deteção de diferenças relativas à atividade eléctrica entre as áreas F3 e F4, com olhos abertos e fechados (para 5 pacientes na baseline). O mesmo teste foi usado para avaliar diferenças no poder de alfa antes e após a intervenção de terapia combinada (para 2 pacientes).

### **Resultados**

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas com o teste de Wilcoxon para as diferenças no poder de alfa entre F3 e F4 em olhos abertos ( $Z = -1.214$ ,  $P = .313$ ) e para olhos fechados ( $Z = -.674$ ,  $P = .625$ ) na baseline. Também não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas com o teste de Wilcoxon em relação ao poder alfa no EEG com olhos fechados e abertos no início versus pós intervenção em F3 ( $Z = -1.342$ ;  $P = .180$  e  $Z = -.447$ ;  $P = .655$  respetivamente) nem em F4 ( $Z = -.447$ ;  $P = .655$  e  $Z = -1.342$ ;  $P = .180$  respetivamente). As tabelas seguintes referem-se aos valores do poder alfa recolhidos no EEG.

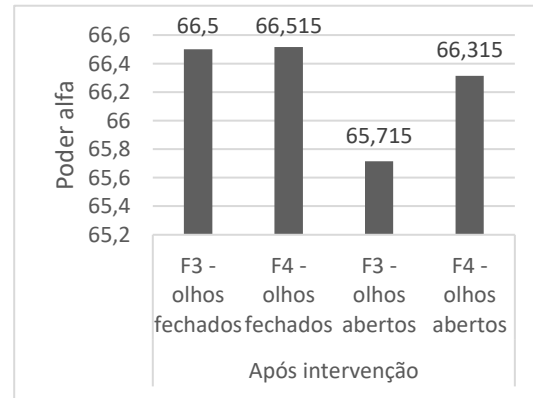
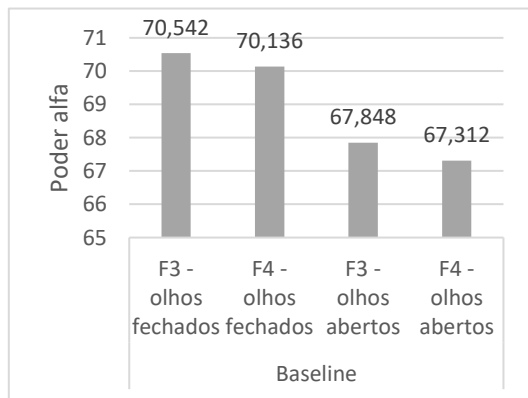
Tabelas 3 e 4

*Estatística descritiva dos dados analisados*

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
F3_fechados_fim	5	66.08	77.27	70.5411	5.17061
F4_fechados_fim	5	65.34	77.30	70.1358	5.47913
F3_abertos_fim	5	64.19	73.32	67.8475	4.14250
F4_abertos_fim	5	62.55	73.28	67.3127	4.78396
N válido (de lista)					

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
F3_fechados_fim	2	66.13	66.87	66.4971	.52312
F4_fechados_fim	2	65.64	67.39	66.5153	1.24062
F3_abertos_fim	2	65.53	65.90	65.7165	.25714
F4_abertos_fim	2	64.70	67.93	66.3138	2.28068
N válido (de lista)					

Nos gráficos de barras abaixo constam os valores médios do poder de alfa em EEG de F3 e F4 na baseline (5 pacientes) e após a intervenção (2 pacientes) com olhos fechados e abertos.



*Figuras 3 e 4 – Poder de alfa médio em F3 e F4 na baseline e após intervenção*

Na *baseline* o índice de assimetria ( $\ln(F4/F3)$ ) com os olhos fechados e abertos foi de -0.01. No pós intervenção o índice de assimetria com os olhos fechados e com os olhos abertos foi de 0.01.



## **Discussão**

Este ensaio clínico teve como objetivo principal avaliar o poder de alfa no córtex pré-frontal dorsolateral direito e esquerdo (F3 e F4) em 5 pacientes deprimidos procurando perceber se se verifica uma assimetria inter-hemisférica da banda nesta região. Procurou-se também avaliar se a terapia combinada de TCC e ETCC alteraria uma possível diferença inter-hemisférica do poder de alfa (F3 versus F4) em dois pacientes com PDM.

Relativamente à linha de base, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas do poder de alfa F3 versus F4, tanto em EEG de descanso com olhos abertos como olhos fechados. Dada a relação inversa entre o poder alfa (amplitude de onda alfa) e atividade cortical, o aumento do poder alfa é reflexo de atividade cortical diminuída e consequentemente o poder alfa diminuído é indicador de aumento de atividade cortical (Benca et al., 1999; Laufs et al., 2003).

Dado que não se verificou assimetria do poder alfa e considerando o descrito acima, a atividade cortical em F3 e F4 não se manifesta assimétrica.

Estes resultados poderão estar relacionados com fatores metodológicos como por exemplo a recolha de EEG em estado de repouso e não EEG com tarefa emocional como tem sido corroborado na literatura (Coan, Allen, & McKnight, 2006) e o facto de os participantes apresentarem coocorrência de ansiedade, uma vez que, a mesma pode mascarar a relação entre a assimetria frontal e a depressão (Nusslock et al., 2018). Os resultados obtidos vão ao encontro de outros estudos (Allen, Urry, Hitt, & Coan, 2004; Carvalho et al., 2011; Deldin & Chiu, 2005; Gold, Fachner, & Erkkilä, 2013; Kaiser, Doppelmayr, & Iglseder, 2016; Kentgen et al., 2000; Knott, Mahoney, Kennedy, & Evans, 2001; Mathersul, Williams, Hopkinson, & Kemp, 2008; Quraan et al., 2014; Reid, Duke, & Allen, 1998) entre os quais o maior estudo de EEG na depressão com uma amostra de 1008 pacientes de Arns e colaboradores (2016), onde também não foram encontradas diferenças inter-hemisféricas em F3 versus F4. De facto na literatura existe um debate em torno deste potencial marcador biológico para a depressão e ansiedade. Neste âmbito uma meta-análise recente (van der Vinne et al., 2017) investigou a assimetria alfa frontal e incluiu 16 estudos e um total de 1883 pacientes com depressão major. Os resultados indicaram efeitos não significativos e uma elevada heterogeneidade entre os estudos incluídos, sugerindo que a assimetria alfa não é um biomarcador de diagnóstico da depressão major, devendo ser usada mais como um prognóstico do que como um instrumento de diagnóstico. Outro estudo (Davidson, 1998) sugere que a assimetria frontal deve refletir diferenças individuais no

estilo afetivo mais do que um marcador diagnóstico puro de depressão major. No sentido oposto, Jesulola, Sharpley e Agnew (2017) avaliaram a assimetria alfa frontal e verificou uma interação entre o género e a severidade da depressão, resultando num padrão de assimetria alfa frontal em pacientes femininas com depressão severa. Foram também reportadas diferenças entre sujeitos saudáveis e deprimidos em amostras jovens numa meta-análise recente (Beeney, Levy, Gatzke-Kopp, & Hallquist, 2014). No mesmo sentido Nelson e colaboradores (2018) registaram uma associação entre a assimetria frontal e depressão.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em relação ao poder de alfa em EEG de descanso (olhos abertos e olhos fechados), entre a linha de base e o pós intervenção, nos dois pacientes avaliados. De facto, tendo em conta que não existiram diferenças inter-hemisféricas na linha de base no poder de alfa nestes dois pacientes, não se esperavam alterações em função da terapia. Apesar ambos os pacientes melhoraram a nível sintomático. No âmbito da terapia combinada um estudo recente (Welch et al., 2018) avaliou os efeitos da TCC (por computador) com ETCC em pacientes deprimidos mas concluiu que a investigação não teve poder para detetar diferenças de eficácia entre os grupos estudados.

De facto verifica-se uma lacuna na literatura relativamente a ensaios clínicos e outro tipo de investigações que avaliem os efeitos da terapia combinada de ETCC com TCC na depressão major. Para além desta limitação, os estudos existentes evidenciam uma enorme controvérsia entre si. Um fator fundamental que poderá explicar a controvérsia dos resultados é a heterogeneidade da própria depressão. O objetivo comum dos estudos relevantes tem passado por ajustar a atividade cortical pré-frontal mas esta ideia é ainda hipotética e a evidência experimental ainda não provou a relação entre as perturbações neurofisiológicas e os sintomas depressivos.

O presente ensaio clínico apresentou algumas limitações desde logo a inexistência de grupo de controlo assim como o facto de não avaliar a atividade elétrica cerebral no córtex pré-frontal em todos os participantes no segundo momento de avaliação (semana 6, pós intervenção), tendo sido avaliados apenas 2 dos 5 participantes. Destaca-se também a limitação da replicabilidade dos resultados tendo em consideração o tamanho da amostra. Neste contexto Van der Vinne e colaboradores (2017) sugerem que seria necessária uma amostra de pelo menos 300 indivíduos para obter efeitos biologicamente plausíveis e estáveis da assimetria na depressão.

Os estudos futuros acerca da assimetria alfa frontal como biomarcador devem ajudar a melhorar a compreensão das dimensões básicas subjacentes ao comportamento humano e conseqüentemente à melhoria do tratamento. Estudos futuros devem também ter em consideração aspectos metodológicos que têm sido referidos por vários autores (Allen, Coan, & Nazarian, 2004; Coan, Allen, & McKnight, 2006; Hagemann, Naumann, & Thayer, 2001; Smith, Reznik, Stewart, & Allen, 2017) entre as quais decisões relativas a análise e recolha que podem influenciar a métrica final da assimetria frontal. São exemplos a escolha de referências, a seleção de métodos de gestão dos artefactos, uso de tarefas emocionais versus estado de repouso, a especificação de modelos que testem explicitamente a relação entre a assimetria frontal e as diferenças individuais e ainda a coocorrência da ansiedade com a depressão.

Recomenda-se a realização de investigação que permita melhorar os conhecimentos acerca dos efeitos da terapia combinada de ETCC com TCC nomeadamente ao nível da atividade do córtex pré-frontal, uma área chave na depressão.

### **Conclusão**

Este estudo não tendo verificado assimetria inter-hemisférica do poder alfa no córtex pré-frontal em pacientes deprimidos não verificou conseqüentemente alterações em função da terapia combinada. Estes resultados adensam as dúvidas relativas à assimetria pré-frontal como um marcador biológico da PDM. Destaca-se a falta de estudos que explorem os efeitos da terapia combinada de ETCC com TCC na depressão e reforça-se portanto a necessidade de investigação nesta área.

### **Conclusões do estudo**

A revisão da literatura evidenciou resultados prometedores da terapia combinada de ETCC com IP em pacientes com PDM. Os estudos incluídos usaram sobretudo abordagens neurocognitivas combinadas com ETCC tendo tido como alvo principal o CPFDL, dada a sua importância na depressão. O ensaio clínico não verificou assimetria frontal da banda alfa em pacientes deprimidos e igualmente não identificou alterações por consequência da terapia combinada. Embora se trate de um estudo piloto os resultados traduzem a controvérsia na literatura relativa à assimetria frontal na depressão. Estudos futuros devem procurar tornar mais claros os mecanismos neurobiológicos associados à depressão assim como a sua relação com a abordagem terapêutica para esta perturbação.

## Referências

- Adler, D., McLoughlin, T., Rogers, W., Chang, H., Lapitsky, L., & Lerner, D. (2006). Job performance deficits due to depression. *American Journal of Psychiatry*, *163*, 1569–1576.
- Allen, J. J. B., Coan, J. A., & Nazarian, M. (2004). Issues and assumptions on the road from raw signals to metrics of frontal EEG asymmetry in emotion. *Biological Psychology*, *67*(1–2), 183–218. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2004.03.007>
- Allen, J. J. B., Keune, P. M., Schönenberg, M., & Nusslock, R. (2018). Frontal EEG alpha asymmetry and emotion: From neural underpinnings and methodological considerations to psychopathology and social cognition. *Psychophysiology*, *55*(1), 1–6. <https://doi.org/10.1111/psyp.13028>
- Allen, J. J. B., Urry, H. L., Hitt, S. K., & Coan, J. A. (2004). The stability of resting frontal electroencephalographic asymmetry in depression. *Psychophysiology*, *41*(2), 269–280. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2003.00149.x>
- Andrews, S. C., Daskalakis, Z. J., Fitzgerald, P. B., Hoy, K. E., & Enticott, P. G. (2010). Improving working memory: the effect of combining cognitive activity and anodal transcranial direct current stimulation to the left dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimulation*, *4*(2), 84–89. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2010.06.004>
- Anthes, E. (2014). A Change of Mind. *Nature*, *515*(8), 185–197. <https://doi.org/10.2307/3463583>
- APA. (2013). *Diagnostic Estatistic Manual of Mental Disorders - DSM 5* (5th ed.). American Psychiatric Association.
- Arns, M., Bruder, G., Hegerl, U., Spooner, C., Palmer, D. M., Etkin, A., ... Gordon, E. (2016). EEG alpha asymmetry as a gender-specific predictor of outcome to acute treatment with different antidepressant medications in the randomized iSPOT-D study. *Clinical Neurophysiology*, *127*(1), 509–519. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.05.032>
- Barlow, D., Farchione, T., Fairholme, C., Ellard, K., Boisseau, C., Allen, L., & Ehrenreich-May, J. (2011a). *Unified Protocol for Transdiagnostic Treatment of Emotional Disorders - Module Handouts and Homework Forms*. New York: Oxford University Press.
- Barlow, D., Farchione, T., Fairholme, C., Ellard, K., Boisseau, C., Allen, L., & Ehrenreich-May, J. (2011b). *Unified Protocol for Transdiagnostic Treatment of Emotional Disorders - Therapist Guide*. New York: Oxford University Press.
- Beeney, J. E., Levy, K. N., Gatzke-Kopp, L. M., & Hallquist, M. N. (2014). EEG asymmetry in borderline

- personality disorder and depression following rejection. *Personality Disorders: Theory, Research, and Treatment*, 5(2), 178–185. <https://doi.org/10.1037/per0000032>
- Benca, R., Obermeyer, W., Larson, C., Yun, B., Dolski, I., Kleist, K., ... Davidson, R. (1999). EEG alpha power and alpha power asymmetry in sleep and wakefulness. *Psychophysiology*, 36(4), 430–436. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.3640430>
- Berlim, M. T., Van den Eynde, F., & Daskalakis, Z. J. (2013). Clinical utility of transcranial direct current stimulation (tDCS) for treating major depression: A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Journal of Psychiatric Research*, 47(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.09.025>
- Bromet, E., Browne, M. O., Mora, M. E. M., Alonso, J., Levinson, D., Iwata, N., ... Hu, C. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *Biomedcentral Medicine*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-90>
- Bruder, G. E., Sedoruk, J. P., Stewart, J. W., McGrath, P. J., Quitkin, F. M., & Tenke, C. E. (2008). Electroencephalographic Alpha Measures Predict Therapeutic Response to a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressant: Pre- and Post-Treatment Findings. *Biological Psychiatry*, 63(12), 1171–1177. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.10.009>
- Brunoni, A. R., Boggio, P. S., De Raedt, R., Bensenor, I. M., Lotufo, P. A., Namur, V., ... Vanderhasselt, M. A. (2014). Cognitive control therapy and transcranial direct current stimulation for depression: A randomized, double-blinded, controlled trial. *Journal of Affective Disorders*, 162, 43–49. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.03.026>
- Brunoni, A. R., Ferrucci, R., Bortolomasi, M., Scelzo, E., Boggio, P. S., Fregni, F., ... Priori, A. (2013). Interactions between transcranial direct current stimulation (tDCS) and pharmacological interventions in the Major Depressive Episode: Findings from a naturalistic study. *European Psychiatry*, 28(6), 356–361. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2012.09.001>
- Brunoni, A., Valiengo, L., Baccaro, A., Zanao, T. A., de Oliveira, J. F., Vieira, G. P., ... Fregni, F. (2011). Sertraline vs. Electrical Current Therapy for Treating Depression Clinical Trial - SELECT TDCS: Design, rationale and objectives. *Contemporary Clinical Trials*, 32(1), 90–98. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2010.09.007>
- Brunoni, Andre R., Valiengo, L., Baccaro, A., Zanão, T. A., De Oliveira, J. F., Goulart, A., ... Fregni, F. (2013). The sertraline vs electrical current therapy for treating depression clinical study. *JAMA*

- Psychiatry*, 70(4), 383–391. <https://doi.org/10.1001/2013.jamapsychiatry.32>
- Brzezicka, A., Kamiński, J., Kamińska, O. K., Wołyńczyk-Gmaj, D., & Sedek, G. (2017). Frontal EEG alpha band asymmetry as a predictor of reasoning deficiency in depressed people. *Cognition and Emotion*, 31(5), 868–878. <https://doi.org/10.1080/02699931.2016.1170669>
- Cantisani, A., Koenig, T., Horn, H., Müller, T., Strik, W., & Walther, S. (2015). Psychomotor retardation is linked to frontal alpha asymmetry in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 188, 167–172. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.08.018>
- Carvalho, A., Moraes, H., Silveira, H., Ribeiro, P., Piedade, R. A. M., Deslandes, A. C., ... Versiani, M. (2011). EEG frontal asymmetry in the depressed and remitted elderly: Is it related to the trait or to the state of depression? *Journal of Affective Disorders*, 129(1–3), 143–148. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.08.023>
- Chaudhury, D., Liu, H., & Han, M.-H. (2015). Neural Correlates of Depression. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 72(24), 4825–4848. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2044-6>
- Coan, J. A., Allen, J. J. B., & McKnight, P. E. (2006). A capability model of individual differences in frontal EEG asymmetry. *Biological Psychology*, 72(2), 198–207. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2005.10.003>
- D'Urso, G., Mantovani, A., Micillo, M., Priori, A., & Muscettola Giordano; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5156-658X>, G. A. I.-O. <http://orcid.org/D'Urs>. (2013). Transcranial direct current stimulation and cognitive-behavioral therapy: Evidence of a synergistic effect in treatment-resistant depression. *Brain Stimulation*, 6(3), 465–467. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2012.09.003>
- Davidson, R. (1998). Anterior electrophysiological asymmetries, emotions and depression: conceptual and methodological conundrums. *Psychophysiology*, 35, 607–614.
- Davidson, R. J. (1998). Anterior electrophysiological asymmetries, emotion, and depression: Conceptual and methodological conundrums. *Psychophysiology*, 35(5), 607–614. <https://doi.org/10.1017/S0048577298000134>
- De Lissnyder, E., Koster, E. H. W., & De Raedt, R. (2012). Emotional interference in working memory is related to rumination. *Cognitive Therapy and Research*, 36(4), 348–357. <https://doi.org/10.1007/s10608-011-9352-4>
- De Pascalis, V., Cozzuto, G., Caprara, G. V., & Alessandri, G. (2013). Relations among EEG-alpha

- asymmetry, BIS/BAS, and dispositional optimism. *Biological Psychology*, *94*(1), 198–209. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.05.016>
- Debener, S., Beauducel, A., Nessler, D., Brocke, B., Heilemann, H., & Kayser, J. (2000). Is Resting Anterior EEG Alpha Asymmetry a Trait Marker for Depression? *Neuropsychobiology*, *41*(1), 31–37. <https://doi.org/10.1159/000026630>
- Deldin, P. J., & Chiu, P. (2005). Cognitive restructuring and EEG in major depression. *Biological Psychology*, *70*(3), 141–151. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2005.01.003>
- Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, *134*(1), 9–21. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2003.10.009>
- Derubeis, R., Siegle, G., & Hollon, S. (2009). Cognitive therapy vs. medications for depression: Treatment outcomes and neural mechanisms. *Nature Reviews Neuroscience*, *9*(10), 788–796. <https://doi.org/10.1038/nrn2345>.Cognitive
- Deslandes, A. C., de Moraes, H., Ribeiro, P., Cagy, M., Piedade, R. A. M., Alves, H., ... Capitão, C. (2008). Electroencephalographic frontal asymmetry and depressive symptoms in the elderly. *Biological Psychology*, *79*(3), 317–322. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2008.07.008>
- Diessen, E., Hegelmaier, L. M., Abbass, A. A., Barber, J. P., Dekker, J. J. M., Van, H. L., ... Cuijpers, P. (2015). The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy for depression: A meta-analysis update. *Clinical Psychology Review*, *42*, 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.07.004>
- Dunlop, B. W., & Mayberg, H. S. (2014). Neuroimaging-based biomarkers for treatment selection in major depressive disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *16*(4), 479–490. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25733953><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4336918>
- Elmasry, J., Loo, C., & Martin, D. (2015). A systematic review of transcranial electrical stimulation combined with cognitive training. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *33*(3), 263–278. <https://doi.org/10.3233/RNN-140473>
- Fidalgo, T., Morales-Quezada, L., Muzy, G., Chiavetta, N., Mendonça, M., Santana, M., ... Fregni, F. (2015). Biological markers in non-invasive brain stimulation trials in major depressive disorder: a systematic review. *Journal of Electroconvulsive Therapy*, *30*(1), 47–61.

<https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e31828b34d8.Biological>

- Fregni, F., Ono, C., Santos, C., Bermpohl, F., Buchpiguel, C., Barbosa, E. R., ... Valente, K. (2006). Effects of antidepressant treatment with rTMS and fluoxetine on brain perfusion in PD. *Neurology*, *66*, 1629–1637.
- Fregni, Felipe, Brunoni, & Fraguas Jr. (2009). Pharmacological and combined interventions for the acute depressive episode: focus on efficacy and tolerability. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 897–910. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s5751>
- Gold, C., Fachner, J., & Erkkilä, J. (2013). Validity and reliability of electroencephalographic frontal alpha asymmetry and frontal midline theta as biomarkers for depression. *Scandinavian Journal of Psychology*, *54*(2), 118–126. <https://doi.org/10.1111/sjop.12022>
- Gonçalves, Ó., Lopes, R., Carvalho, M., & Oliveira, F. (2016). A neurobiologia da psicopatologia e psicoterapia e as implicações práticas de uma perspectiva materialista na definição de mente. *Universitas Psychologica*, *15*(5). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.upsy15-5.nppi>
- Greene, R. D., & Wang, S. (2018). Neurologic Changes and Depression. *Psychiatric Clinics of North America*, *41*(1), 111–126. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2017.10.009>
- Grimm, S., Beck, J., Schuepbach, D., Hell, D., Boesiger, P., Bermpohl, F., ... Northoff, G. (2008). Imbalance between Left and Right Dorsolateral Prefrontal Cortex in Major Depression Is Linked to Negative Emotional Judgment: An fMRI Study in Severe Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry*, *63*(4), 369–376. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.033>
- Hagemann, D., Naumann, E., & Thayer, J. F. (2001). The quest for the EEG reference revisited: A glance from brain asymmetry research. *Psychophysiology*, *38*(5), 847–857. <https://doi.org/10.1017/S0048577201001081>
- Henriques, J., & Davidson, R. (1997). Brain electrical asymmetries during cognitive task performance in depressed and nondepressed subjects. *Biological Psychiatry*, *42*, 1039–1050.
- Henrrington, J., Heller, W., Mohanty, A., Engels, A., Banich, M., Webb, A., & Miller, G. (2010). Localization of asymmetric brain function in emotion and depression. *Psychophysiology*, *47*(3), 442–454. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2009.00958.x>.
- Jasper, H. (1958). The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *10*, 371–375.
- Jeong, Y. J., Hong, S. C., Myeong, S. L., Park, M. C., Kim, Y. K., & Suh, C. M. (2005). Dance movement



- therapy improves emotional responses and modulates neurohormones in adolescents with mild depression. *International Journal of Neuroscience*, *115*(12), 1711–1720. <https://doi.org/10.1080/00207450590958574>
- Jesulola, E., Sharpley, C. F., & Agnew, L. L. (2017). The effects of gender and depression severity on the association between alpha asymmetry and depression across four brain regions. *Behavioural Brain Research*, *321*, 232–239. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.12.035>
- Jockers-Scherübl, M. C., Zubraegel, D., Baer, T., Linden, M., Danker-Hopfe, H., Schulte-Herbrüggen, O., ... Hellweg, R. (2007). Nerve growth factor serum concentrations rise after successful cognitive-behavioural therapy of generalized anxiety disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *31*(1), 200–204. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.09.006>
- Jones, N. P., Siegle, G. J., Muelly, E. R., Haggerty, A., & Ghinassi, F. (2010). Poor performance on cognitive tasks in depression: Doing too much or not enough? *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, *10*(1), 129–140. <https://doi.org/10.3758/CABN.10.1.129>
- Kaiser, A. K., Doppelmayr, M., & Iglseder, B. (2016). Electroencephalogram alpha asymmetry in geriatric depression Alpha-Asymmetrie im Elektroenzephalogramm bei geriatrischer Depression. *Zeitschrift Für Gerontologie Und Geriatrie*, *51*(2), 200–205. <https://doi.org/10.1007/s00391-016-1108-z>
- Kalu, U. G., Sexton, C. E., Loo, C. K., & Ebmeier, K. P. (2012). Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: A meta-analysis. *Psychological Medicine*, *42*(9), 1791–1800. <https://doi.org/10.1017/S0033291711003059>
- Kemp, A. H., Hopkinson, P., Paul, R. H., Clark, C. R., & Bryant, R. A. (2005). Toward an integrated profile of depression: evidence from the brain resource international database. *Journal of Integrative Neuroscience*, *4*(1), 95–106.
- Kentgen, L. M., Tenke, C. E., Pine, D. S., Fong, R., Klein, R. G., & Bruder, G. E. (2000). Electroencephalographic asymmetries in adolescents with major depression: Influence of comorbidity with anxiety disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, *109*(4), 797–802. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.109.4.797>
- Knott, V., Mahoney, C., Kennedy, S., & Evans, K. (2001). EEG power, frequency, asymmetry and coherence in male depression. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, *106*, 123–140. Retrieved

from papers3://publication/uuid/B6A38E3A-509A-4B3B-A772-2C6EE5ED3D0A

- Koenigs, M., & Grafman, J. (2010). The functional neuroanatomy of depression: Distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex Michael. *Behavioural Brain Research*, *46*(2), 220–231. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.10.025>.The
- Koganemaru, S., Fukuyama, H., & Mima, T. (2015). Two is More Than One: How to Combine Brain Stimulation Rehabilitative Training for Functional Recovery? *Frontiers in Systems Neuroscience*, *9*(November), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00154>
- Laufs, H., Krakow, K., Sterzer, P., Eger, E., Beyerle, A., Salek-Haddadi, A., & Kleinsschmidt, A. (2003). Electroencephalographic signatures of attentional and cognitive default modes in spontaneous brain activity fluctuations at rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *100*(19), 11053–11058. <https://doi.org/10.1073pnas.1831638100>
- Lazeron, R. H. C., Rombouts, S. A. R. B., De Sonneville, L., Barkhof, F., & Scheltens, P. (2003). A paced visual serial addition test for fMRI. *Journal of the Neurological Sciences*, *213*(1–2), 29–34. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(03\)00144-8](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(03)00144-8)
- Lefaucheur, J. P. (2016). A comprehensive database of published tDCS clinical trials (2005–2016). *Neurophysiologie Clinique*, *46*(6), 319–398. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2016.10.002>
- Lefaucheur, J. P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., ... Paulus, W. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*, *128*(1), 56–92. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087>
- Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Public Library of Science Medicine*, *6*(7). <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.006>
- Liu, W., Mao, Y., Wei, D., Yang, J., Du, X., Xie, P., & Qiu, J. (2016). Structural Asymmetry of Dorsolateral Prefrontal Cortex Correlates with Depressive Symptoms: Evidence from Healthy Individuals and Patients with Major Depressive Disorder. *Neuroscience Bulletin*, *32*(3), 217–226. <https://doi.org/10.1007/s12264-016-0025-x>
- Lockwood, A. H., Linn, R. T., Szymanski, H., Coad, M. Lou, & Wack, D. S. (2004). Mapping the neural systems that mediate the Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT). *Journal of the International Neuropsychological Society*, *10*(1), 26–34.

<https://doi.org/10.1017/S1355617704101045>

Loo, C. K., Sachdev, P. S., Haindl, W., Wen, W., Mitchell, P., Croker, V., & Malhi, G. (2003). High (15 Hz) and low (1 Hz) frequency transcranial magnetic stimulation have different acute effects on regional cerebral blood flow in depressed patients. *Psychological Medicine*, *33*(6), 997–1006.

<https://doi.org/10.1017/s0033291703007955>

Loo, Colleen K., Alonzo, A., Martin, D., Mitchell, P. B., Galvez, V., & Sachdev, P. (2012). Transcranial direct current stimulation for depression: 3-Week, randomised, sham-controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, *200*(1), 52–59. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.097634>

Malchiodi, C. (2013). *Expressive therapies*. Guilford Publications.

Marazziti, D., Consoli, G., Picchetti, M., Carlini, M., & Faravelli, L. (2010). Cognitive impairment in major depression. *European Journal of Pharmacology*, *626*(1), 83–86.

<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.08.046>

Mathersul, D., Williams, L. M., Hopkinson, P. J., & Kemp, A. H. (2008). Investigating Models of Affect: Relationships Among EEG Alpha Asymmetry, Depression, and Anxiety. *Emotion*, *8*(4), 560–572.

<https://doi.org/10.1037/a0012811>

Mennella, R., Patron, E., & Palomba, D. (2017). Frontal alpha asymmetry neurofeedback for the reduction of negative affect and anxiety. *Behaviour Research and Therapy*, *92*, 32–40.

<https://doi.org/10.1016/j.brat.2017.02.002>

Mocaiber, I., Oliveira, L., Pereira, M., Machado-Pinheiro, W., Ventura, P., Figueira, I., & Volchan, E. (2008). Neurobiologia da regulação emocional: implicações para a terapia cognitivo-comportamental. *Psicologia Em Estudo*, *13*(3), 531–538.

Mottaghy, F. M., Keller, C. E., Gangitano, M., Ly, J., Thall, M., Parker, J. A., & Pascual-Leone, A. (2002). Correlation of cerebral blood flow and treatment effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, *115*(1–2), 1–14.

[https://doi.org/10.1016/S0925-4927\(02\)00032-X](https://doi.org/10.1016/S0925-4927(02)00032-X)

Mullen, T. R., Kothe, C. A. E., Chi, Y. M., Ojeda, A., Kerth, T., Makeig, S., ... Cauwenberghs, G. (2015). Real-Time Neuroimaging and Cognitive Monitoring Using Wearable Dry EEG. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, *62*(11), 2553–2567.

<https://doi.org/10.1109/TBME.2015.2481482>

Nejati, V., Salehinejad, M. A., Shahidi, N., & Abedin, A. (2017). Psychological intervention combined

- with direct electrical brain stimulation (PIN-CODES) for treating major depression: A pre-test, post-test, follow-up pilot study. *Neurology Psychiatry and Brain Research*, 25, 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.npbr.2017.05.003>
- Nelson, B. D., Kessel, E. M., Klein, D. N., & Shankman, S. A. (2018). Depression symptom dimensions and asymmetrical frontal cortical activity while anticipating reward. *Psychophysiology*, 55(1), 1–14. <https://doi.org/10.1111/psyp.12892>
- NICE. (2018). Depression in adults : recognition and management.
- Nitsche, M., & Doemkes, S. (2007). Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *Journal of Neurophysiol*, 3109–3117. <https://doi.org/10.1152/jn.01312.2006>.
- Nitsche, M A, & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *Journal of Physiology*, 527(3), 633–639. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x>
- Nitsche, Michael A., Boggio, P. S., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2009). Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): A Review. *Experimental Neurology*, 219(1), 14–19. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.03.038>
- Nusslock, R., Shackman, A. J., Harmon-Jones, E., Alloy, L., Coan, J. A., & Abramson, L. (2011). Cognitive Vulnerability and Frontal Brain Asymmetry: Common Predictors. *Journal of Abnormal Psychology*, 120(2), 497–503. <https://doi.org/10.1037/a0022940>.
- Nusslock, R., Shackman, A. J., McMenamin, B. W., Greischar, L. L., Davidson, R. J., & Kovacs, M. (2018). Comorbid anxiety moderates the relationship between depression history and prefrontal EEG asymmetry. *Psychophysiology*, 55(1), 1–9. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1111/psyp.12953>
- Olbrich, S., & Arns, M. (2013). EEG biomarkers in major depressive disorder: Discriminative power and prediction of treatment response. *International Review of Psychiatry*, 25(5), 604–618. <https://doi.org/10.3109/09540261.2013.816269>
- Ordem dos Psicólogos Portugueses. (2018). Dia Mundial de Saúde Mental. Retrieved October 11, 2018, from <https://www.ordemdospsicologos.pt/pt/noticia/2348>
- Park, S. H., Seo, J. H., Kim, Y. H., & Ko, M. H. (2014). Long-term effects of transcranial direct current stimulation combined with computer-assisted cognitive training in healthy older adults.

- NeuroReport*, 25(2), 122–126. <https://doi.org/10.1097/WNR.000000000000080>
- Plewnia, C., Schroeder, P. A., & Wolkenstein Philipp A.; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9941-6086>, L. A. I.-O. <http://orcid.org/Schroede>. (2015). Targeting the biased brain: Non-invasive brain stimulation to ameliorate cognitive control. *The Lancet Psychiatry*, 2(4), 351–356. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366%2815%2900056-5>
- Purpura, D. P., & McMurtry, J. G. (1965). Intracellular Activities and Evoked Potential Changes During of motor cortex. *Neurophysiol*, 28(1), 166–185.
- Quraan, M. A., Protzner, A. B., Daskalakis, Z. J., Giacobbe, P., Tang, C. W., Kennedy, S. H., ... McAndrews, M. P. (2014). EEG power asymmetry and functional connectivity as a marker of treatment effectiveness in DBS surgery for depression. *Neuropsychopharmacology*, 39(5), 1270–1281. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.330>
- Reid, S. A., Duke, L. M., & Allen, J. J. B. (1998). Resting frontal electroencephalographic asymmetry in depression: Inconsistencies suggest the need to identify mediating factors. *Psychophysiology*, 35(4), 389–404. <https://doi.org/10.1017/S0048577298970986>
- Ross, D., Travis, M., & Arbuckle, M. (2015). The future of psychiatry as clinical neuroscience why not now? *Journal of the American Medical Association Psychiatry*, 72(5), 413–414. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.3199>. Conflict
- Sacher, J., Neumann, J., Fünfstück, T., Soliman, A., Villringer, A., & Schroeter, M. L. (2012). Mapping the depressed brain: A meta-analysis of structural and functional alterations in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 140(2), 142–148. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.08.001>
- Salehinejad, M. A., Ghanavai, E., Rostami, R., & Nejati Mohammad Ali; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1913-4677>, V. A. I.-O. <http://orcid.org/Salehineja>. (2017). Cognitive control dysfunction in emotion dysregulation and psychopathology of major depression (MD): Evidence from transcranial brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). *Journal of Affective Disorders*, 210, 241–248. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.12.036>
- Salehinejad, M. A., Nejati, V., & Derakhshan, M. (2017). Neural correlates of trait resiliency: Evidence from electrical stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex (dLPFC) and orbitofrontal cortex (OFC). *Personality and Individual Differences*, 106, 209–216. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2016.11.005>

- Segrave, R. A., Arnold, S., Hoy, K., & Fitzgerald, P. B. (2014). Concurrent cognitive control training augments the antidepressant efficacy of tDCS: A pilot study. *Brain Stimulation, 7*(2), 325–331. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.12.008>
- Siegle, G. J., Ghinassi, F., & Thase, M. E. (2007). Neurobehavioral therapies in the 21st century: Summary of an emerging field and an extended example of cognitive control training for depression. *Cognitive Therapy and Research, 31*(2), 235–262. <https://doi.org/10.1007/s10608-006-9118-6>
- Siegle, G. J., Thompson, W., Carter, C. S., Steinhauer, S. R., & Thase, M. E. (2007). Increased Amygdala and Decreased Dorsolateral Prefrontal BOLD Responses in Unipolar Depression: Related and Independent Features. *Biological Psychiatry, 61*(2), 198–209. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.05.048>
- Smith, E. E., Reznik, S. J., Stewart, J. L., & Allen, J. J. B. (2017). Assessing and conceptualizing frontal EEG asymmetry: An updated primer on recording, processing, analyzing, and interpreting frontal alpha asymmetry. *International Journal of Psychophysiology, 111*, 98–114. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2016.11.005>
- Stewart, J. L., Bismark, A. W., Towers, D. N., Coan, J. A., & Allen, J. J. B. (2010). Resting frontal EEG asymmetry as an endophenotype for depression risk: Sex-specific patterns of frontal brain asymmetry. *Journal of Abnormal Psychology, 41*(3), 502–512. <https://doi.org/10.1037/a0019196>
- Thibodeau, R., Jorgensen, R. S., & Kim, S. (2006). Depression, anxiety, and resting frontal EEG asymmetry: A meta-analytic review. *Journal of Abnormal Psychology, 115*(4), 715–729. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.115.4.715>
- van der Vinne, N., Vollebregt, M. A., van Putten, M. J. A. M., & Arns, M. (2017). Frontal alpha asymmetry as a diagnostic marker in depression: Fact or fiction? A meta-analysis. *NeuroImage: Clinical, 16*(April), 79–87. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.07.006>
- Vanderhasselt, M. A., De Raedt, R., Namur, V., Lotufo, P. A., Bensenor, I. M., Boggio, P. S., & Brunoni, A. R. (2015). Transcranial electric stimulation and neurocognitive training in clinically depressed patients: A pilot study of the effects on rumination. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 57*, 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.09.015>
- Welch, E. S., Weigand, A., Hooker, J. E., Philip, N. S., Tyrka, A. R., Press, D. Z., & Carpenter, L. L.

- (2018). Feasibility of Computerized Cognitive-Behavioral Therapy Combined With Bifrontal Transcranial Direct Current Stimulation for Treatment of Major Depression. *Neuromodulation. Mood Disorders Research Program, Butler Hospital, Providence, RI, United States: Blackwell Publishing Inc.* <https://doi.org/10.1111/ner.12807>
- Wheeler, E., Davidson, R., & Tomarken, A. (1993). Frontal brain asymmetry and emotional reactivity: a biological substrate of affective style. *Psychophysiology, 30*, 82–89.
- World Health Organization. (2017). Depression and other common mental disorders: global health estimates. *World Health Organization*, 1–24. <https://doi.org/CC BY-NC-SA 3.0 IGO>
- Zhang, Z., Zhang, L., Zhang, G., Jin, J., & Zheng, Z. (2018). The effect of CBT and its modifications for relapse prevention in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Central Psychiatry, 18*(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1610-5>