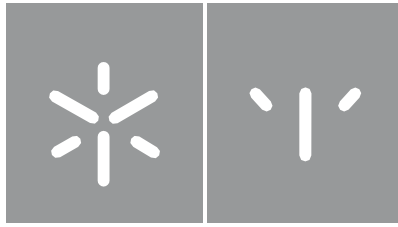




Universidade do Minho
Escola de Psicologia

Afonso Jorge Vaz da Silva

**Estimulação transcraniana por
corrente contínua combinada com
terapia cognitivo comportamental no
tratamento da depressão major**



Universidade do Minho

Escola de Psicologia

Afonso Jorge Vaz da Silva

**Estimulação transcraniana por
corrente contínua combinada com
terapia cognitivo comportamental no
tratamento da depressão major**

Dissertação de Mestrado
Mestrado Integrado em Psicologia

Trabalho efetuado sob a orientação do(a)
Professora Doutora Sandra Carvalho

FCT Fundação
para a Ciência
e a Tecnologia

Este projeto está financiado pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) - PTDC/PSI-ESP/29701/2017

setembro de 2020

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.



Atribuição-NãoComercial-SemDerivações

CC BY-NC-ND

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

Assinatura: Afonso Jorge Vaz da Silva

Agradecimentos

À Professora Doutora Sandra Carvalho por me ter apresentado a este mundo das “Neurociências” e por ter acreditado nas minhas capacidades que me levarão a continuar a investir e a melhorar. A atenção e disponibilidade foram essenciais para o meu crescimento enquanto estudante, assim como para a elaboração da Dissertação.

À Patrícia Coelho, que foi uma das principais responsáveis por tudo aquilo que aprendi neste último ano. Sem ti, não saberia que os cafés não se vão buscar sozinhos, os elétrodos são para se lavar em 10 minutos e não em meia hora e que as baterias de avaliação são pesadas, mas que alguém tem de andar com elas de um lado para o outro. Mas acima de tudo, nunca me vou esquecer de que foste tu que me integraste no laboratório, ajudaste-me a preparar as apresentações, tiveste tempo para ouvir todas as minhas dúvidas ridículas e que te voluntariaste para me auxiliar na dissertação quando mais precisei. Foste a melhor chefe, psicóloga, ‘coorientadora’ e, claro, amiga que um estagiário pode ter. Tenho a certeza de que um dia vou conseguir retribuir tudo aquilo que fizeste por mim.

À minha mãe por me aturar e ouvir todos os meus desabafos, assim como pela preocupação e carinho.

Ao meu pai, não só pelo seu apoio financeiro nestes últimos anos, mas principalmente pela confiança depositada em mim e por ser um exemplo para mim.

À minha irmã pelo incentivo que foi fundamental durante os momentos mais difíceis.

Ao Jaime Apolinário por ter sido o principal responsável pela minha adaptação a Braga. Não só foste o psicólogo que nunca pedi, como a pessoa que mais vezes me ofereceu jantares. Só falta mesmo combinar aquelas sessões de guitarra de que tanto falas.

Ao João Bernardo que, apesar da distância, foi a pessoa que mais me ajudou nos primeiros anos da minha vida académica. A tua sabedoria musical invejável será sempre um ponto de referência para mim.

Ao João Pinto e ao Luís Poças por terem tornado a vida monótona de Amarante numa verdadeira aventura. Não tenho espaço (nem palavras) suficientes para descrever o impacto que vocês tiveram e que ainda têm na minha vida ao longo destes largos anos. Tenho a certeza que ainda haverá tempo para um “Salamanca parte 2”.

À Eva Soares que sempre teve um lugar especial na minha vida. Apesar de ainda estar à espera da justificação de faltas, a tua amizade significa muito para mim.

À Daniela, Rita e Sara pelo companheirismo, apoio e paciência para me aturarem durante esta jornada bracarense. Acredito seriamente que um dia dominarão a arte de falar à “gunão” para conseguirem estabelecer diálogos construtivos e enriquecedores com o Jeremias “o fora da lei”.

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.

Assinatura: Afonso Jorge Vaz da Silva

Estimulação transcraniana por corrente contínua combinada com terapia cognitivo comportamental no tratamento da depressão major

Resumo

A Perturbação Depressiva *Major* (PDM) é uma doença mental com grande prevalência a nível mundial. Como tratamento padronizado não-farmacológico, a Terapia Cognitivo Comportamental (TCC) é uma técnica terapêutica com um bom suporte-empírico estabelecido para a depressão. Por sua vez, a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) é uma técnica neuromodulatória segura, não-invasiva, económica, fácil de administrar e indolor. Apesar da já evidenciada eficácia, não são claros os efeitos da combinação das duas técnicas na redução dos sintomas da PDM.

Neste estudo clínico piloto, controlado e duplo cego, seis sujeitos diagnosticados com PDM foram randomizados para receberem uma de duas condições possíveis. A primeira, TCC combinada com ETCC ativa bilateral sobre o córtex pré-frontal dorsolateral ou a segunda, TCC combinada com ETCC *sham*, ao longo das seis semanas de intervenção. Os indivíduos foram posteriormente seguidos durante um período de três meses.

Ambos os grupos melhoraram significativamente na sintomatologia depressiva após término da intervenção, contudo não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Estes efeitos mantiveram-se ao longo do seguimento. Apesar dos resultados promissores, é fundamental o aumento do tamanho da amostra.

Palavras-chave: perturbação depressiva major, estimulação transcraniana por corrente contínua, terapia cognitivo comportamental, estudo randomizado e controlado, córtex pré-frontal dorsolateral

Transcranial direct current stimulation combined with cognitive-behavioral therapy in the treatment of major depression

Abstract

Major Depressive Disorder (MDD) is a mental illness with a high worldwide prevalence. As a standardized non-pharmacological treatment, the Cognitive Behavioral Therapy (CBT) is a therapeutic technique well-established, and empirically supported for depression, including for those that have not responded to antidepressants. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) is a safe, non-invasive, not expensive, easy to administrate, and well tolerated neuromodulatory technique. Despite the already proven effectiveness, it is not yet clear what are the effects of using the combination of these two interventions on MDD symptoms.

In this pilot clinical trial, double-blind study, a total of six subjects with MDD were randomized to receive CBT combined with bilateral active tDCS over the DLPFC or CBT combined with sham tDCS, during six weeks of intervention. Subsequently, the participants were followed by three months.

The participant's humor significantly ameliorated in both groups after the treatment, however there was no statistically significant differences between groups. These effects remained during follow up assessments. Future studies should increase the sample size.

Keywords: major depressive disorder, transcranial direct current stimulation, cognitive behavioral therapy, randomized controlled study, dorsolateral prefrontal cortex

Índice

Estimulação transcraniana por corrente contínua combinada com terapia cognitivo comportamental no tratamento da depressão major	10
Objetivos e Hipóteses do Estudo	13
Método.....	14
Participantes	14
Design do Estudo.....	15
Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua	16
Terapia Cognitivo Comportamental	17
Procedimento	18
Instrumentos	18
Elegibilidade para a Participação no Estudo.....	18
Instrumento de Avaliação Primária	19
Instrumentos de Avaliação Secundária	19
Análise Estatística.....	20
Resultados	21
Caracterização da Amostra	21
Sintomatologia Depressiva	22
Sintomatologia Ansiogénica.....	23
Satisfação com a Vida e Qualidade do Sono	23
Amostra Completa	24
Efeitos Secundários da ETCC	24
Variação Percentual da Avaliação Primária (Período de Intervenção)	25
Sintomatologia Depressiva	25
Variação Percentual da Avaliação Secundária (Período de Intervenção)	26
Sintomatologia Depressiva	26
Sintomatologia Ansiogénica.....	26

Satisfação com a Vida	27
Qualidade do Sono.....	27
Variação Percentual da Avaliação Primária (<i>Follow-up</i>).....	27
Sintomatologia Depressiva	27
Variação Percentual da Avaliação Secundária (<i>Follow-up</i>)	28
Sintomatologia Depressiva	28
Sintomatologia Ansiogénica.....	29
Satisfação com a Vida	29
Qualidade do Sono.....	29
Discussão.....	29
Conclusão	33
Referências	34
Anexos	43

Índice de tabelas

Tabela 1. <i>Diferenças entre o grupo sham e o grupo ativo na sintomatologia depressiva</i>	23
Tabela 2. <i>Diferenças entre o grupo sham e o grupo ativo na sintomatologia ansiogénica</i>	23
Tabela 3. <i>Diferenças entre o grupo sham e o grupo ativo na satisfação com a vida e na qualidade do sono</i>	24
Tabela 4. <i>Diferenças entre as avaliações iniciais e finais para a amostra completa</i>	24
Tabela 5. <i>Mediana dos diversos itens da VAS no momento pré e pós sessão</i>	25

Lista de ilustrações

Figura 1. Representação esquemática do design do estudo.	16
Figura 2. (a) Representação esquemática da montagem da ETCC sobre o CPFDL bilateral; (b) Imagem real da montagem utilizada no estudo.	17
Figura 3. Cronograma do estudo.	18
Figura 4. Procedimento de inclusão e exclusão dos participantes.	22
Figura 5. Mudanças verificadas na medida principal de humor (MADRS) ao longo do tempo. T0, avaliação inicial; T1, avaliação intermédia; T2, avaliação final; T3, follow-up 15 dias; T4, follow-up 1 mês; T5, follow-up 2 meses; T6, follow-up 3 meses.....	26
Figura 6. Mudanças verificadas na medida principal de humor (MADRS) ao longo do tempo. T0, avaliação inicial; T1, avaliação intermédia; T2, avaliação final; T3, follow-up 15 dias; T4, follow-up 1 mês; T5, follow-up 2 meses; T6, follow-up 3 meses.....	28

Estimulação transcraniana por corrente contínua combinada com terapia cognitivo comportamental no tratamento da depressão major

A Perturbação Depressiva *Major* (PDM) representa um desafio global para a saúde e um distúrbio potencialmente letal (Murray *et al.*, 2013). Anualmente em Portugal, cerca de 7.9% da população é diagnosticada com depressão, e o suicídio é responsável por mais de 100 mortes (Almeida *et al.*, 2013; Wittchen *et al.*, 2011). A Organização Mundial da Saúde (2017) estima que cerca de 322 milhões vivem com depressão (WHO, 2017), sendo a prevalência no sexo feminino duas vezes superior à do sexo masculino (Sagud *et al.*, 2002). Segundo os critérios do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (DSM-5) (American Psychiatric Association, 2013), a PDM é caracterizada pela presença de cinco ou mais sintomas com a duração de pelo menos duas semanas, com uma remissão inter-episódio.

O tratamento para a PDM envolve comumente psicoterapia e/ou medicação antidepressiva. Contudo, estudos apontam que mesmo recebendo os tratamentos convencionais recomendados, cerca de 30% dos pacientes continua a exibir sintomatologia (Rush *et al.*, 2006). Num estudo de Gartlehner e colaboradores (2011), a farmacoterapia teve efeito clínico em cerca de 60% dos pacientes com depressão (cited in. Pearce *et al.*, 2015, pp.2). Kohn e colaboradores (2004) constataram que 85% dos pacientes que recuperaram, reincidiram durante o período de seguimento. Assim, tem-se procurado a combinação de vários tratamentos ou o aumento progressivo da dosagem medicamentosa para melhorar a resposta destes doentes às terapias convencionais, o que pode conduzir a um aumento significativo de efeitos secundários adversos (Chalah & Ayache, 2019; Ionescu *et al.*, 2015). Desta forma, é essencial testar e avaliar os efeitos de novas terapias não farmacológicas que procuram modular mecanismos cerebrais não sistêmicos e que, portanto, não estão diretamente relacionados com a modulação de neurotransmissores. Para tal, é necessário compreender os mecanismos envolvidos no quadro de PDM. A psicoterapia é uma terapia de primeira linha no tratamento da depressão, com comprovada evidência clínica. Hunsley e colaboradores (2014) demonstraram que a psicoterapia tem efeitos clinicamente significativos tanto em depressões leves como em severas. Especificamente, a Terapia Cognitivo Comportamental (TCC) tem sido apontada como a terapia *golden-standard* para o tratamento da depressão. Esta foca-se na compreensão de como os processos e mecanismos da mudança cognitiva que parecem estar correlacionados com as mudanças nos sintomas depressivos, funcionam (Bruijniks *et al.*, 2018). Nesta, os pacientes são auxiliados na modificação de crenças e comportamentos que estão na base e na manutenção dos estados de humor. Numa primeira fase o foco é nos pensamentos automáticos e nos esquemas depressiogénicos, seguindo-se um trabalho ao nível das relações

interpessoais e por fim na mudança de comportamentos de forma a melhorar o *coping* com problemas identificados (J. S. Beck, 2011). A participação ativa do paciente no processo de mudança e de aprendizagem é fundamental para a TCC produzir efeitos (Leahy, 2017). Estudos têm apontado que a combinação da TCC com outras terapias parece potenciar os seus efeitos a curto e longo prazo, tal como é o caso da farmacoterapia (Driessen & Hollon, 2010; Gloaguen *et al.*, 1998). De acordo com Cuijpers e colaboradores (2013), a utilização de terapias breves, com sessões curtas, mas com uma frequência consistente e elevada é capaz de produzir resultados de elevada eficácia clínica, quando comparadas a sessões com um maior intervalo temporal ao longo do tempo.

Estudos de Ressonância Magnética funcional (RMf) e de Eletroencefalografia (EEG) têm apontado o Córtex Pré-Frontal Dorsolateral (CPFDL) como uma área envolvida na PDM (Engels *et al.*, 2010; Zuchowicz *et al.*, 2019), mais concretamente, responsável pelo desequilíbrio inter-hemisférico da atividade neuronal devido à hipofunção esquerda e à hiperfunção direita (Mayberg *et al.*, 2000). Segundo Grimm e colaboradores (2008), a hipoatividade no CPFDL esquerdo estará relacionado com o julgamento emocional, enquanto a hiperatividade do CPFDL direito está associada ao mecanismo atencional deste julgamento. Portanto, quanto menor for a atividade do CPFDL esquerdo, menor é a capacidade de os sujeitos com PDM de classificarem de forma positiva as imagens emocionais positivas. Hirschfeld e Weissman (2002) verificaram um aumento e uma diminuição das atividades em diferentes áreas do Córtex Pré-Frontal (CPF). Através de estudos de neuroimagem, é possível constatar uma hiperatividade no CPF lateral orbital (i.e., responsável pela modulação de estados afetivos desadaptados) e no CPF ventromedial (i.e., responsável pela regulação da dor e comportamentos alimentares) e uma hipoatividade na área insular (Fox *et al.*, 2012). As abordagens de tratamento atuais fornecem suporte adicional para anormalidades em redes neuronais específicas em pessoas com PDM. Por exemplo, a análise volumétrica de pacientes com PDM a realizar tratamento com sertralina (fármaco utilizado no tratamento da PDM) revelou um aumento no volume de massa cinzenta sobre o CPFDL esquerdo (Smith *et al.*, 2013). A Assimetria de Alfa (AA) frontal nos sujeitos com PDM é caracterizada por uma maior atividade do alfa no lado esquerdo do cérebro (de Aguiar Neto & Rosa, 2019; Kaiser *et al.*, 2018; Mennella *et al.*, 2015). O alfa reflete, de forma inversa, a atividade cortical que se encontra associada a um aumento do alfa na região frontal esquerda e uma diminuição do alfa na região frontal direita (Park *et al.*, 2019; Thibodeau *et al.*, 2006; van der Vinne *et al.*, 2017). Esta especificidade pode ser usada na predição da resposta antidepressiva do tratamento (Al-Kaysi *et al.*, 2017).

Com base na evidência neurobiológica da depressão, os principais alvos para o tratamento de sintomas depressivos utilizando técnicas não-invasivas de estimulação cerebral tem sido o CPFDL esquerdo e

direito. Para tal, diversos estudos têm desmontado os efeitos terapêuticos das terapias de estimulação cerebral não-invasiva na depressão (Berman *et al.*, 2000; Boggio *et al.*, 2008, 2009; Fregni *et al.*, 2006b; Garcia-Toro *et al.*, 2001; Loo *et al.*, 2012). Entre as demais, a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) é uma técnica não-invasiva de estimulação cerebral, que apesar do elevado número de estudos que testaram os seus efeitos clínicos na depressão, esta ainda carece de maior comprovação empírica. A ETCC permite alterar a excitabilidade cortical das áreas subjacentes ao eletrodo ativo (DaSilva *et al.*, 2011). Para a realização desta estimulação são necessários pelo menos dois eletrodos: um ânodo (ou positivo) que aumenta a atividade neuronal e um cátodo (ou negativo) que diminuiu a atividade neuronal da região cerebral. A modulação do potencial da membrana é induzida pela despolarização durante a estimulação anodal e por uma hiperpolarização durante a estimulação catodal (Jefferys, 1981).

A evidência clínica da ETCC na depressão é promissora, no entanto existem ainda resultados contrastantes. Fregni e colaboradores (2006a) investigaram os efeitos da ETCC ao longo de cinco dias, onde cada sessão teve a duração de 20 minutos, com o ânodo sobre o CPFDL esquerdo e cátodo sobre a área contralateral supraorbital. Foi possível assistir a uma descida significativa de 60% e 70% na pontuação das escalas *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) e no *Beck Depression Inventory* (BDI) em quatro dos cinco participantes do grupo ativo, em comparação com o grupo *sham*. O efeito sinérgico da ETCC (i.e., efeito potenciador de dois ou mais agentes) é retratado no estudo de Brunoni e colaboradores (2013), cujo objetivo foi testar se a ETCC combinada com a sertralina é capaz de produzir uma maior eficácia quando comparado com cada intervenção realizada de forma isolada e placebo. Um total de 120 participantes foi randomizado em quatro grupos: ETCC *sham* e fármaco placebo; ETCC *sham* e sertralina; ETCC ativa e fármaco placebo; e ETCC ativa e sertralina. A montagem realizada era constituída pela colocação do ânodo sobre o CPFDL esquerdo e o cátodo sobre o CPFDL direito, com os parâmetros ETCC de 2mA durante 20 minutos por dia ao longo de duas semanas e duas sessões de ETCC extra a cada duas semanas até à última semana (sexta semana). Foi possível concluir que o tratamento combinado produziu um maior efeito na redução da sintomatologia depressiva quando comparado com administração das técnicas de forma isolada.

A capacidade de potencialização, tem sido explorada de igual forma através da combinação com *Cognitive Control Training* (CCT). Este, empreende o CPF de forma a diminuir a sintomatologia depressiva e trabalhar a regulação emocional comprometida, após a realização de tarefas desenvolvidas para avaliar o controlo cognitivo na vulnerabilidade depressiva (Koster *et al.*, 2017). Segrave e colaboradores (2014) conduziram um estudo piloto com 27 participantes, distribuídos por três grupos: CCT ativo e ETCC *sham*; ETCC ativa e CCT *sham*; ETCC ativa e CCT ativo. Após cinco sessões com uma montagem com a

colocação do ânodo no lado esquerdo do CPFDL e o cátodo na órbita contralateral, constatou-se que todos os grupos obtiveram uma redução na severidade depressiva, mas apenas o grupo que recebeu o tratamento combinado ativo registou uma resposta sustentada nas três semanas pós-tratamento. Recentemente foram realizados dois estudos que exploram o efeito sinérgico da combinação entre ETCC e a terapia cognitivo comportamental. O trabalho de Welch e colaboradores (2019) teve como alvo uma amostra de 14 participantes que receberam estimulação bifrontal em combinação com terapia cognitivo comportamental computadorizada, não verificando, contudo, diferenças entre grupos. Na mesma linha, Nord e colaboradores (2019) avaliaram a eficácia numa amostra de 39 participantes randomizados em dois grupos: ETCC *sham* e TCC ativa; ETCC ativa e TCC ativa, com uma montagem unilateral. Os resultados não forneceram clara evidência de que ETCC potencializa a eficácia da terapia cognitivo comportamental. Apesar de 20% dos pacientes terem respondido ou remitido após a combinação das duas técnicas, este resultado não foi estatisticamente significativo. Torna-se evidente a clara necessidade de realizar mais estudos que avaliem os efeitos sinérgicos potenciais da combinação entre a ETCC e a terapia cognitivo comportamental.

Objetivos e Hipóteses do Estudo

O presente estudo teve como objetivo principal avaliar, através do *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS), os efeitos combinados da TCC com a ETCC ativa sobre o CPFDL em indivíduos diagnosticados com PDM, após seis semanas de intervenção, por comparação com TCC combinada com ETCC *sham*. O objetivo secundário consistiu na avaliação dos efeitos da intervenção a longo prazo, num seguimento de 15 dias, um, dois e três meses após o término da intervenção. Adicionalmente, pretende-se verificar o efeito desta intervenção noutras medidas clínicas, tais como, ansiedade, qualidade do sono e satisfação com a vida.

Neste sentido, surgiram as seguintes hipóteses:

- (H1) A combinação destas terapias vai produzir um efeito sinérgico no cérebro potenciando os efeitos clínicos da TCC, quando comparado com a TCC isolado.
- (H2) A combinação destas terapias vai produzir um efeito sinérgico no cérebro potenciando os efeitos clínicos da TCC a longo prazo, quando comparado com a TCC isolado.
- (H3) A combinação destas terapias vai produzir um efeito sinérgico no cérebro potenciando os efeitos clínicos da TCC em outros resultados clínicos como o sono, satisfação com a vida e ansiedade, quando comparado com a TCC isolado.

Método

Este estudo foi avaliado e aprovado pela Subcomissão de Ética para as Ciências da Vida e da Saúde (SECVS) – SECVS 174/2017 – e encontra-se registado no *U.S. National Library of Medicine Clinical Trials Registry*: NCT03548545 (ClinicalTrials.gov). Este ensaio clínico é conduzido na Escola de Psicologia da Universidade do Minho (Braga, Portugal) e encontra-se financiado pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT: PTCD/PSI-ESP/29701/2017). Teve início a janeiro de 2019 e está, atualmente, em curso.

Participantes

Seis participantes foram aleatoriamente atribuídos a uma de duas condições do ensaio clínico, quatro participantes receberam ETCC ativa combinada TCC e os restantes receberam ETCC *sham* combinada TCC ($n = 2$). O processo de recrutamento foi realizado através do e-mail institucional da Universidade do Minho (UM) e por panfletos publicados nas redes sociais e distribuídos em diversos pontos da cidade de Braga.

Todos os participantes foram avaliados por um psicólogo clínico, que confirmou o diagnóstico de PDM leve ou moderada utilizando as versões portuguesas da *Structured Clinical Interview for DSM-5 – Clinical Version* (SCID-5-CV) e da MADRS (versão portuguesa de Teresa McIntyre & Scott McIntyre, 1995). Foram ainda administrados cinco instrumentos de avaliação adicionais, nomeadamente, o BDI (versão portuguesa de Campos & Gonçalves, 2011), o *Beck Anxiety Inventory* (BAI) (versão portuguesa de Quintão e colaboradores, 2013), o *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI Forma Y-1 e Y-2) (versão portuguesa de Silva & Campos, 1998), o *Satisfaction with Life Scale* (SWLS) (versão portuguesa de Simões, 1992) e o *Pittsburg Sleep Quality Index* (PSQI) (versão experimental). Posteriormente, a ficha clínica com a avaliação inicial de cada participante foi reavaliada por um psicólogo clínico sénior para determinar o cumprimento de todos os critérios de inclusão e elegibilidade para integrar no estudo.

Deste modo, foram incluídos no estudo os participantes que cumprissem os seguintes critérios: (1) idade entre os 18 e os 75 anos; (2) ser capaz de assinar o consentimento informado; (3) baixo risco de cometer suicídio (critério avaliado durante a entrevista clínica); (4) diagnosticado com PDM segundo os critérios presentes no DSM-5 (APA, 2013); (5) obter uma pontuação entre 7 e 34 (leve a moderado) na MADRS. Existiam ainda critérios de exclusão, nomeadamente: (1) qualquer contraindicação ao tratamento com ETCC (e.g., presença de metal na cabeça ou dispositivos médicos implantados na cabeça); (2) historial de abuso de substâncias nos últimos seis meses; (3) outra perturbação psiquiátrica ou neurológica grave ou instável para além da PDM e perturbações de ansiedade; (4) outra perturbação

severa ou instável que ponha em risco a vida do participante, assim como alguma condição médica que pudesse piorar o estado funcional do participante (e.g., doença oncológica, doenças coronárias, dos rins ou fígado, diabetes); (5) estar a participar noutro ensaio clínico; (6) estar em fase de ajustamento de medicação para a PDM, nos últimos seis meses.

Relativamente aos tratamentos com fármacos, participantes a tomar antipsicóticos e antidepressivos tricíclicos não foram incluídos, porque esses tratamentos podem interferir com outras medidas de avaliação utilizadas no projeto (i.e., EEG, recolha de saliva). Todos os participantes estavam com medicação estável há pelo menos seis meses. Participantes medicados com benzodiazepinas com uma dosagem diária até 20mg puderam participar no estudo, contudo participantes medicados com dosagens superiores foram excluídos, uma vez que estudos têm sugerido que as benzodiazepinas podem interferir nos mecanismos ativados pela ETCC (Brunoni *et al.*, 2013).

Design do Estudo

Para cada participante, a intervenção teve uma duração de seis semanas e está organizado em seis fases: (a) avaliação inicial, (b) intervenção intensiva composta por seis sessões de ETCC apenas e quatro sessões de ETCC combinadas com TCC durante duas semanas (perfazendo um total de 10 sessões de ETCC consecutivas, com exceção dos fins de semana), (c) avaliação intermédia, (d) fase de reforço composta por sessões bissemanais de ETCC combinadas com TCC durante quatro semanas (perfazendo um total de 8 sessões), (e) avaliação final (repetindo o protocolo utilizado na sessão intermédia) e por último, (f) sessões de acompanhamento pós-tratamento (15 dias, 1, 2 e 3 meses) (Figura 1). Os participantes podiam faltar a duas sessões não consecutivas durante a fase de intervenção intensiva e essas sessões eram repostas antes da avaliação intermédia.

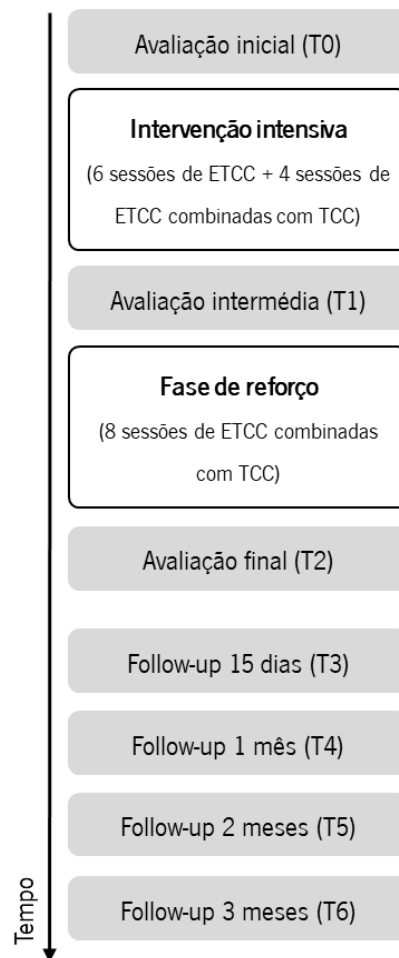


Figura 1. Representação esquemática do *design* do estudo.

Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

A ETCC foi administrada através do equipamento *Eldith DC Stimulator Plus* (Neuroconn, Alemanha). Os elétrodos foram inseridos dentro de esponjas de 35 cm² (7 x 5 cm) humedecidos em soro fisiológico (NaCl). O ânodo foi colocado sobre o CPFDL esquerdo (F3) e o cátodo sobre o CPFDL direito (F4), de acordo com o sistema internacional de EEG 10 - 20 (Jasper, 1958), com uma distância de seis centímetros entre eles de forma a evitar qualquer risco de ocorrência de *shunting effect*. A montagem do CPFDL bilateral está descrita em Brunoni e colaboradores (2013), de acordo com a teoria da assimetria pré-frontal (Figura 2). Para a condição ativa, foi aplicada estimulação com intensidade de 2 mA durante 20 minutos, com um *ramp-in* e *ramp-out* de 15 segundos cada. Para a condição *sham*, foi aplicada estimulação com intensidade de 2 mA durante 15 segundos, com um *ramp-in* e *ramp-out* de 15 segundos cada (ou seja, um total de 45 segundos de estimulação).

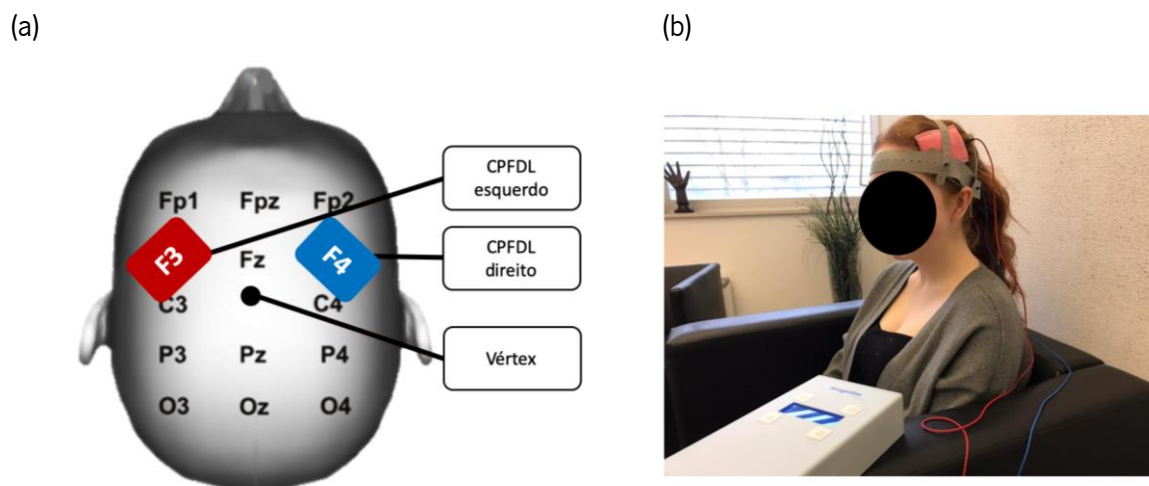


Figura 2. (a) Representação esquemática da montagem da ETCC sobre o CPFDL bilateral; (b) Imagem real da montagem utilizada no estudo.

Antes e após cada sessão de estimulação, os participantes eram questionados acerca de sintomas físicos através *Visual Analogue Scale* (VAS, versão experimental) para monitorizar possíveis efeitos adversos da ETCC. A ETCC era aplicada de forma isolada (6 sessões) ou em simultâneo com a TCC (12 sessões). No total, os participantes receberam 18 sessões de ETCC. No final da última sessão do tratamento, os participantes eram questionados sobre o tipo de estimulação que achavam ter recebido, tendo três opções de resposta, ‘ativa’, ‘sham’ ou ‘não sei’. Por se tratar de um estudo duplo cego e randomizado, nenhum dos intervenientes (participante ou terapeuta) tinham conhecimento do tipo de ETCC que o participante estava a receber. A programação do aparelho de estimulação era feita por um investigador fora do campo visual do participante e do terapeuta, de forma a não revelar a condição da estimulação a ser aplicada.

Terapia Cognitivo Comportamental

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 sénior (membro efetivo da OPP). Os participantes receberam um total de 12 sessões de psicoterapia, cada uma com cerca de 60 minutos de duração.

As sessões seguiram o modelo preconizado no manual “*Unified Protocol for Transdiagnostic Treatment of Emotional Disorders*” (manual e caderno de atividades) de Barlow e colaboradores (2011, 2017), uma abordagem cognitivo comportamental para o tratamento de perturbações emocionais, sempre adaptadas às características e histórico clínico de cada participante, planeadas 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 PDM.

Procedimento

Antes de serem aceites para participar no estudo, os participantes passavam por uma entrevista inicial subdividida em duas fases. Na primeira, assinavam o consentimento informado e na segunda, passavam por uma entrevista clínica (SCID-5 e MADRS) e preenchiam os seguintes questionários de avaliação: questionário sociodemográfico e clínico, questionário de elegibilidade para a ETCC, questionário de elegibilidade para o estudo e os instrumentos de avaliação secundários (BDI, BAI, STAI (forma Y-1 e Y-2), SWLS e PSQI).

Após a entrevista inicial e avaliada a elegibilidade dos participantes para o estudo, todos os participantes passaram pelo mesmo procedimento experimental com o preenchimento do instrumento de avaliação primário (MADRS) e secundários, em cada uma das fases (mencionado e evidenciado na Figura 3). Todas as sessões foram realizadas no serviço de atendimento ao público da Associação de Psicologia (APsi) da UM (Braga, Portugal).

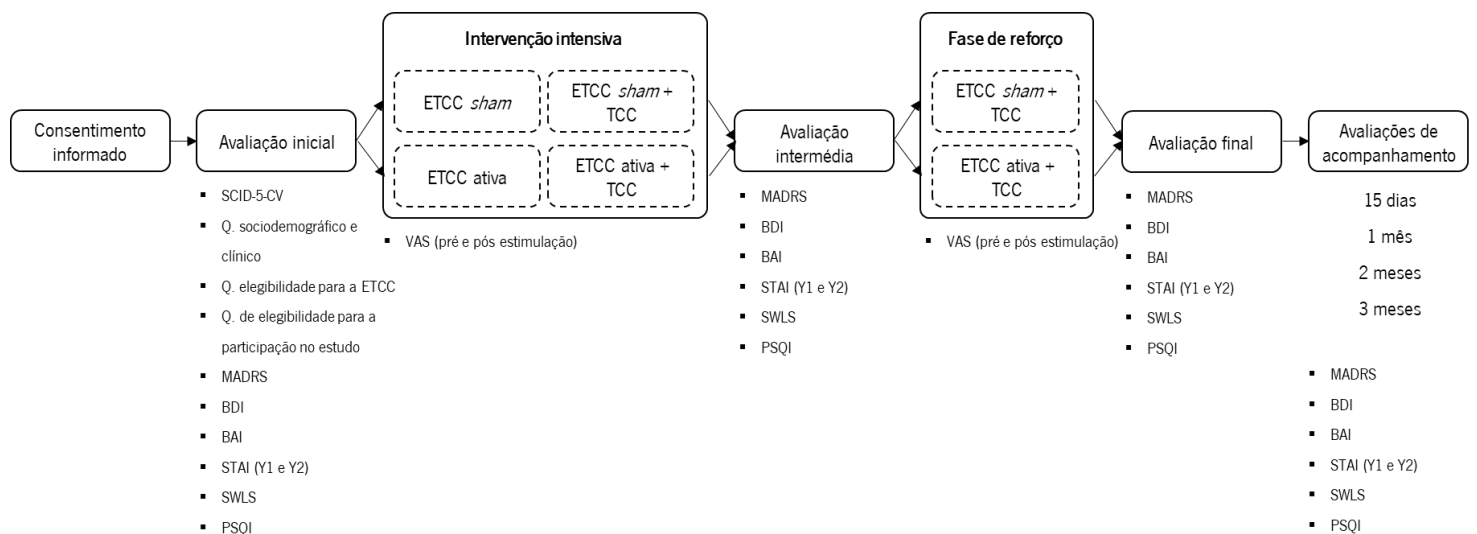


Figura 3. Cronograma do estudo.

Instrumentos

Elegibilidade para a Participação no Estudo

Questionário sociodemográfico e clínico (versão experimental). Questionário construído para o presente estudo e pretende questionar acerca dos dados sociodemográficos e clínicos.

Structured Clinical Interview for DSM-5 – Clinical Version (SCID-5-CV). Entrevista semiestruturada com a classificação das perturbações e respetivos critérios estabelecidos no DSM-5. Esta entrevista auxilia no diagnóstico clínico e diferencial (First *et al.*, 2016).

Questionário de elegibilidade para ETCC. Lista de 15 tópicos que avaliam a possibilidade de o participante poder ou não receber estimulação elétrica. Questionário adaptado para o presente estudo (versão experimental).

Questionário de elegibilidade para a participação no estudo (versão experimental). Questionário construído para o presente estudo e é composto por 15 questões que verificam se o sujeito cumpre ou não os critérios de inclusão ou exclusão para a sua participação no estudo.

Instrumento de Avaliação Primária

Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery & Asberg, 1979); Versão portuguesa de T. McIntyre & S. McIntyre (1995). Entrevista clínica constituída por 10 questões gerais e detalhadas sobre o humor do entrevistado: tristeza aparente, tristeza reportada, tensão interior, sono reduzido, apetite reduzido, dificuldades de concentração, rapidez em começar uma tarefa, incapacidade de sentir, pensamento pessimista e pensamento suicida. A MADRS avalia o grau de severidade da depressão. Esta escala apresenta uma consistência interna excelente (alfa de *Cronbach* de .93).

Instrumentos de Avaliação Secundária

Beck Depression Inventory (BDI) (A. T. Beck *et al.*, 1961); Versão portuguesa de Campos & Gonçalves (2011). Constituído por 21 itens de autorrelato que avalia sintomas depressivos numa escala de *Likert* com quatro respostas possíveis. Esta escala apresenta uma consistência interna excelente (alfa de *Cronbach* de .93).

Beck Anxiety Inventory (BAI) (A. T. Beck *et al.*, 1988); Versão portuguesa de Quintão e colaboradores (2013). Constituído por 21 itens de autorrelato que avalia sintomas ansiogénicos (ausência, leve, moderado ou severo) através de uma escala de *Likert*. Esta escala apresenta uma alta consistência interna (alfa de *Cronbach* de .90).

State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (Spielberger, 1983); Versão portuguesa de Silva & Campos (1998). Inventário de autorrelato que é constituído por duas escalas com 20 itens cada. A primeira escala (Y-1) avalia a Ansiedade-Estado referente à forma como o participante se sente no momento presente. Por sua vez, a segunda escala (Y-2) avalia o Ansiedade-Traço e remete para a forma como se sente

geralmente. O alfa de *Cronbach* do STAI- Y1 apresenta uma boa consistência interna (alfa de *Cronbach* de .91 para o sexo masculino e .93 para o sexo feminino). O STAI-Y2 apresenta uma consistência interna alta (alfa de *Cronbach* de .89 para ambos os sexos).

Satisfaction with Life Scale (SWLS) (Diener *et al.*, 1985); Versão portuguesa de Simões (1992). Instrumento de autorrelato constituído por cinco afirmações que quantifica os julgamentos cognitivos globais da satisfação de vida. Esta escala apresenta uma consistência interna alta (alfa de *Cronbach* de .89).

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (Buysse *et al.*, 1989). Instrumento de autorrelato que avalia a qualidade do sono durante o último mês através de 19 questões que estão relacionados com uma variedade de fatores como, qualidade de sono, latência do sono, duração do sono, eficiência habitual do sono, perturbações do sono, uso de medicação para dormir e disfunção durante o dia. Questionário traduzido para o presente estudo (versão experimental). A PSQI apresenta uma boa consistência interna (alfa de *Cronbach* de .72).

Visual Analogue Scale (VAS). Instrumento psicométrico que avalia os potenciais efeitos adversos da ETCC como, ansiedade, tristeza, dor, enxaqueca, agitação, cansaço, formigueiro, sabor metálico na boca, sonolência e comichão no momento presente. Questionário adaptado para o presente estudo (versão experimental).

Análise Estatística

O método *Last Observation Carried Forward* (LOCF) permitiu imputar dados omissos em alguns momentos de avaliação de alguns participantes ao longo da análise longitudinal. O valor em falta é obtido através da replicação do resultado observado no último momento de avaliação (Lachin, 2016).

A amostra reduzida (N = 6) não permite utilização dos testes paramétricos, tendo sido utilizados testes não-paramétricos para a análise dos dados de cada instrumento. O teste *Mann-Whitney U* é um teste não-paramétrico alternativo para duas amostras independentes que avalia se as medianas dos testes diferem significativamente entre dois grupos (Nachar, 2008). Neste caso, foi utilizado para avaliar se os resultados dos instrumentos de avaliação obtiveram uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo ativo e o grupo *sham*. O teste *Wilcoxon* foi utilizado para averiguar se as médias obtidas pela amostra total em um dos instrumentos de avaliação diferem entre o momento de avaliação inicial e a avaliação final. Para comparar a variação clínica para cada grupo foi calculada a variação percentual entre a avaliação inicial e todos os outros momentos de avaliação, descrevendo a mudança, em percentagem, em relação ao valor inicial (Hurst & Bolton, 2004). Todas as análises foram efetuadas com

recurso ao *Statistical Package for Social Science software* (IBM SPSS®) versão 23, com um valor de significância determinado a 5% (valor de $p = .05$).

Resultados

Caracterização da Amostra

Inicialmente foram avaliados nove sujeitos, no entanto, três foram excluídos. Um dos sujeitos consumia substâncias ilícitas diariamente, o segundo foi internado compulsivamente num ala psiquiátrica durante o processo de avaliação inicial e o terceiro tinha diagnóstico de Síndrome de *Tourette* (Figura 4). Pelo que, a amostra final foi constituída por seis participantes, dos quais quatro eram do sexo feminino. Todos os participantes eram de etnia caucasiana e com idade média de 35.17 anos (Mínimo = 20, Máximo = 50, Desvio Padrão (DP) = 11.44). Dois participantes estavam a frequentar o ensino superior e os restantes tinham o ensino superior completo e estavam a trabalhar.

O grupo com ETCC ativa foi composto por quatro participantes com idade média de 36.50 anos (DP = 10.34), sendo que, três eram do sexo feminino. Deste grupo, apenas um participante apresentou comorbidade, nomeadamente, com fobia social. O grupo com ETCC *sham* foi composto por dois participantes com uma média de idades de 31.50 anos (DP = 17.68), um do sexo feminino e o outro do sexo masculino. Ambos apresentavam comorbidade com fobia social.

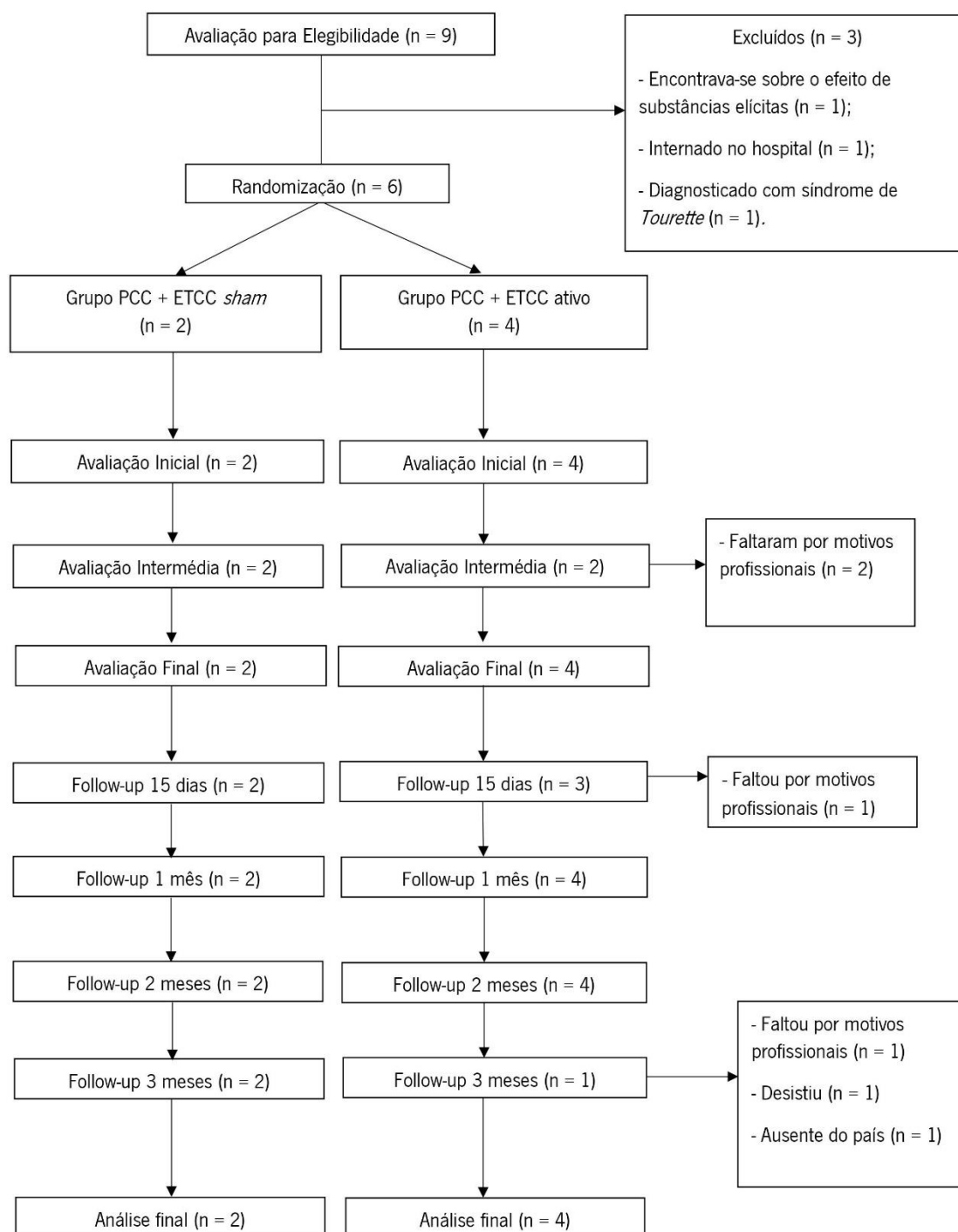


Figura 4. Procedimento de inclusão e exclusão dos participantes.

Sintomatologia Depressiva. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo *sham* e o grupo ativo, relativamente, às pontuações obtidas na MADRS e no BDI ao longo do estudo (todos os valores de $p > .05$) (Tabela 1).

Tabela 1

Diferenças entre o grupo sham e o grupo ativo na sintomatologia depressiva.

	MADRS		BDI	
	<i>U</i>	<i>p</i>	<i>U</i>	<i>p</i>
Avaliação inicial	2.00	.80	2.00	.53
Avaliação intermédia	1.00	.40	1.50	.27
Avaliação final	3.50	.80	1.50	.80
<i>Follow-up</i> 15 dias	3.00	1.00	3.00	.80
<i>Follow-up</i> 1 mês	1.00	.40	3.00	.80
<i>Follow-up</i> 2 meses	2.50	.80	2.00	.53
<i>Follow-up</i> 3 meses	1.50	.40	1.00	.27

Sintomatologia Ansiogénica. Não foram reveladas diferenças estatisticamente significativas na BAI e na STAI (Y1 e Y2), entre o grupo *sham* e o grupo ativo desde o período inicial até ao *follow-up* três meses (todos os valores de $p > .05$) (Tabela 2).

Tabela 2

Diferenças entre o grupo sham e o grupo ativo na sintomatologia ansiogénica.

	BAI		STAI (Y1)		STAI (Y2)	
	<i>U</i>	<i>p</i>	<i>U</i>	<i>p</i>	<i>U</i>	<i>p</i>
Avaliação inicial	4.00	1.00	3.00	.80	2.00	.53
Avaliação intermédia	3.50	.80	3.00	.80	2.00	.53
Avaliação final	2.00	.53	3.00	.80	4.00	1.00
<i>Follow-up</i> 15 dias	3.50	.80	2.50	.53	3.00	.80
<i>Follow-up</i> 1 mês	3.50	.80	3.00	.80	4.00	1.00
<i>Follow-up</i> 2 meses	4.00	1.00	4.00	1.00	4.00	1.00
<i>Follow-up</i> 3 meses	4.00	1.00	3.00	.80	1.00	.27

Satisfação com a Vida e Qualidade do Sono. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o grupo *sham* e o grupo ativo no SWLS e no PSQI (todos os valores de $p > .05$) (Tabela 3).

Tabela 3

Diferenças entre o grupo sham e o grupo ativo na satisfação com a vida e na qualidade do sono.

	SWLS		PSQI	
	<i>U</i>	<i>p</i>	<i>U</i>	<i>p</i>
Avaliação inicial	1.50	.27	1.50	.27
Avaliação intermédia	3.00	.80	.50	.13
Avaliação final	3.50	.80	2.50	.53
Follow-up 15 dias	3.50	1.00	1.50	.80
Follow-up 1 mês	3.00	1.00	2.00	.80
Follow-up 2 meses	3.00	1.00	1.00	.80
Follow-up 3 meses	2.50	.53	3.50	.80

Amostra Completa. Por fim, quando foram comparados os resultados obtidos nas avaliações inicial e final (6 semanas) na amostra completa, os testes *Wilcoxon* demonstraram diferenças estatisticamente significativas para os quatro fatores avaliados (todos os valores de $p < .05$) (Tabela 4).

Tabela 4

Diferenças entre as avaliações iniciais e finais para a amostra completa.

		Amostra completa	
		<i>Z</i>	<i>p</i>
Sintomatologia	MADRS	- 2.02	.04
depressiva	BDI	- 2.20	.03
Sintomatologia ansiosgénica	BAI	- 2.20	.03
	STAI (Y1)	- 2.21	.03
	STAI (Y2)	- 2.02	.04
Satisfação com a vida	SWLS	- 2.21	.03
Qualidade do sono	PSQI	- 2.03	.04

Efeitos Secundários da ETCC. Os testes de *Wilcoxon* que comparam os valores reportados na VAS não demonstraram diferenças estatisticamente significativas (todos os valores de $p > .05$) (Tabela 5).

Tabela 5

Mediana dos diversos itens da VAS no momento pré e pós sessão.

	Grupo Ativo			Grupo Sham		
	Pré	Pós	<i>p</i>	Pré	Pós	<i>p</i>
Cansaço	1.70	1.52	.14	1.56	1.61	.32
Ansiedade	1.49	.75	.11	1.31	1.61	.66
Tristeza	.73	.63	.72	.59	.53	.16
Agitação	1.20	.61	.11	.72	.64	.32
Sonolência	2.06	1.97	.27	1.20	.81	.18
Comichão	1.71	.16	.07	.53	.14	.32
Dor de cabeça	.00	.00	.32	.06	.25	.65
Outras Dores	.00	.00	.32	.45	.34	.32
Formigueiro	1.09	.06	.11	1.09	.03	.18
Sabor Metálico na Boca	.00	.00	1.00	.00	.00	.32

Variação Percentual da Avaliação Primária (Período de Intervenção)

Sintomatologia Depressiva

De acordo com o instrumento de medição depressiva primária, o grupo *sham* e ativo encontravam-se, em média, no intervalo de severidade 20 - 34 (depressão moderada) (Montgomery & Asberg, 1979).

No final do período intermédio, o grupo *sham* apresentou uma redução clínica de 59.09%, enquanto que o grupo ativo verificou uma redução de 17.97%. O grupo ativo manteve-se no mesmo intervalo de severidade. Por outro lado, o grupo *sham* situou-se no intervalo de depressão leve.

O grupo *sham* continuou a apresentar uma melhoria clínica exponencial, com uma redução de 84.09% no período pós-intervenção. O grupo ativo apresentou uma redução equivalente ao do grupo *sham* de 83.56% (Figura 5). Ambos os grupos se apresentaram num intervalo de severidade assintomático.

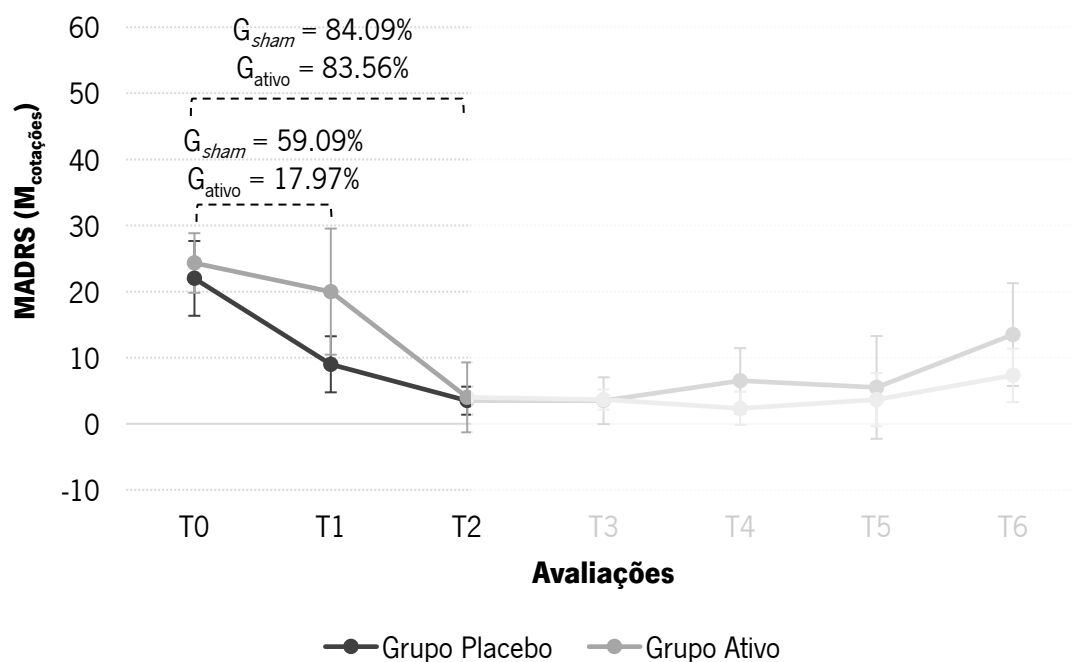


Figura 5. Mudanças verificadas na medida principal de humor (MADRS) ao longo do tempo. T0, avaliação inicial; T1, avaliação intermédia; T2, avaliação final; T3, follow-up 15 dias; T4, follow-up 1 mês; T5, follow-up 2 meses; T6, follow-up 3 meses.

Variação Percentual da Avaliação Secundária (Período de Intervenção)

Sintomatologia Depressiva

Durante o período intermédio, o grupo ativo apresentou uma redução de 22.35%, enquanto o grupo *sham* apresentou uma redução de 45.45%. No final deste período, foi possível assistir no grupo *sham* a uma transição do intervalo de depressão leve para mínimo, e no grupo ativo uma transição do intervalo de depressão moderada para o intervalo de depressão leve.

No período pós-intervenção, o grupo ativo apresentou uma redução de 74.12%, superior à redução de 66.67% verificada no grupo *sham*. No final deste momento temporal, ambos os grupos apresentavam-se no nível mínimo de sintomatologia depressiva.

Sintomatologia Ansiogénica

Segundo os resultados obtidos na BAI, o grupo ativo apresentou uma redução de 57.75%, enquanto o grupo *sham* apresentou uma redução de 56.67%. No final deste período intermédio, ambos os grupos apresentaram uma redução de leve a moderado para um intervalo assintomático.

No período pós-intervenção, o grupo ativo e o grupo *sham* apresentaram uma redução de 59.15% e

83.33%. No final do período pós-intervenção, ambos os grupos mantiveram-se assintomáticos.

Na escala ansiedade-estado, os participantes do grupo ativo e *sham* obtiveram uma redução de 18.04% e 2.11%, no final do período intermédio. Por outro lado, os dois grupos apresentaram uma redução superior no período pós-intervenção, com o grupo ativo e o grupo *sham* a revelarem uma redução de 41.24% e 38.95%. Na escala ansiedade-traço, o grupo ativo e *sham* apresentaram uma redução de 13.56% e 6.93%, durante o período intermédio. Esta melhoria manteve-se contínua durante o período pós-intervenção, com uma redução de 40.25% no grupo ativo e 31.68% no grupo *sham*.

Satisfação com a Vida

No período intermédio, foi possível assistir a uma melhoria na qualidade de vida no grupo ativo de 29.82%. No entanto, não foi possível verificar qualquer melhoria no grupo *sham* (0.00%). No final do período de avaliação intermédio, o grupo ativo registou uma mudança do nível de satisfação de “Insatisfeito” para “Ligeiramente Insatisfeito”. O grupo *sham* manteve-se no intervalo de “Neutro” verificado inicialmente.

Durante o período pós-intervenção, o grupo ativo apresentou uma melhoria de 80.70%, tendo o grupo *sham* apresentado uma melhoria de 21.95%. No final deste período, o grupo *sham* transitou para o intervalo de “Ligeiramente Satisfeito”, enquanto que o grupo ativo registou uma pontuação equivalente ao intervalo “Satisfeito”.

Qualidade do Sono

Neste parâmetro o grupo *sham* e o grupo ativo apresentaram, no final do período intermédio, uma melhoria de 9.09% e 16.28%. No período pós-intervenção, o grupo *sham* apresentou uma melhoria de 18.18% tendo, por outro lado, o grupo ativo apresentado uma melhoria de 44.19%.

Variação Percentual da Avaliação Primária (*Follow-up*)

Sintomatologia Depressiva

O grupo *sham* manteve-se assintomático no decorrer do período de *follow-up* 15 dias, registando uma melhoria de 84.09%. No grupo ativo, também foi possível observar uma redução estável de 84.92%. Durante o *follow-up* de um mês, os grupos *sham* e ativo obtiveram uma redução de 70.45% e de 90.42%, respetivamente. Esta redução estável manteve-se ao longo dos dois meses, com uma redução de 84.92% no grupo ativo e de 75.00% no grupo *sham*. No final do período de três meses, tanto o grupo ativo como o grupo *sham* sofreram uma transição do intervalo assintomático para o intervalo de depressão leve.

Contudo, o grupo ativo registou uma redução final (69.87%) superior, quando comparado com o grupo *sham* (38.64%) (Figura 6).

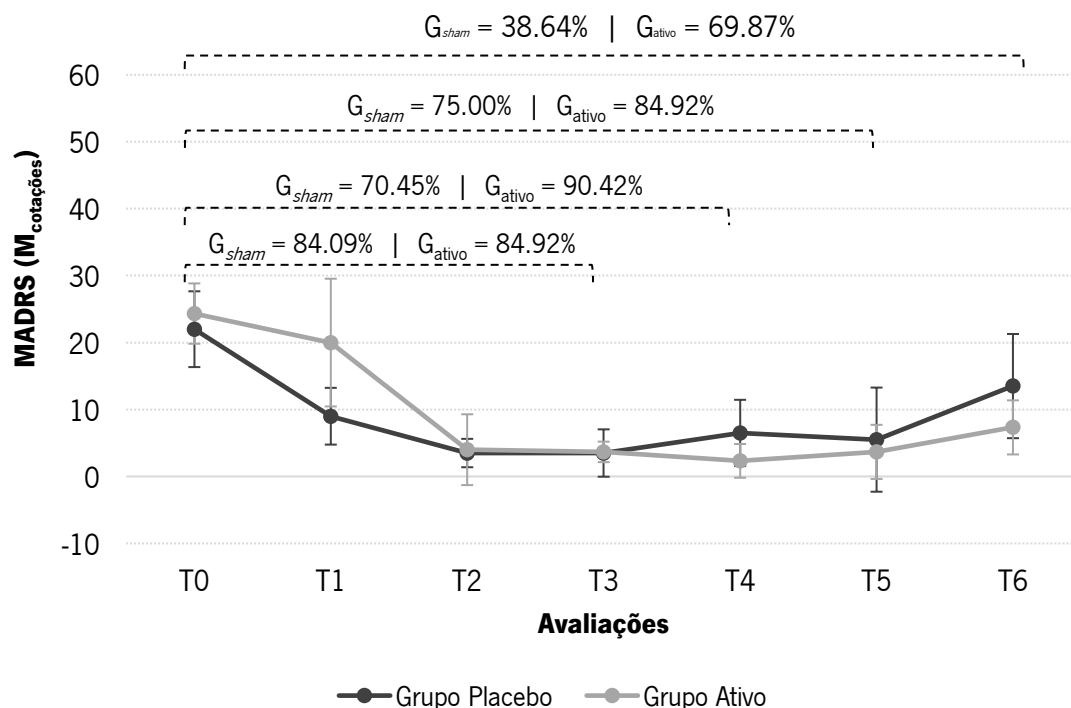


Figura 6. Mudanças verificadas na medida principal de humor (MADRS) ao longo do tempo. T0, avaliação inicial; T1, avaliação intermédia; T2, avaliação final; T3, follow-up 15 dias; T4, follow-up 1 mês; T5, follow-up 2 meses; T6, follow-up 3 meses.

Variação Percentual da Avaliação Secundária (*Follow-up*)

Sintomatologia Depressiva

Ambos os grupos se registaram no nível mínimo durante o primeiro período, com uma redução de 80.00% no grupo ativo e 60.61% no grupo *sham*. As reduções continuaram a ser proporcionais à medida que os participantes iam progredindo ao longo da linha temporal do procedimento previamente estabelecido, com uma redução no grupo ativo de 85.88% durante o período de *follow-up* de um e dois meses. No grupo *sham*, foi possível verificar uma redução de 72.73% e 63.64% no período de *follow-up* de um e dois meses, consecutivamente. Por último, o grupo *sham* registou uma redução de 33.33%, tendo o grupo ativo verificado uma redução de 84.71%. No final deste último período, ambos os grupos se situaram no intervalo de severidade “mínima”.

Sintomatologia Ansiogénica

Na BAI, o grupo ativo e o grupo *sham* mantiveram-se assintomáticos até ao final do período de três meses. O grupo ativo obteve no período de *follow-up* de 15 dias, um, dois e três meses uma redução de 76.06%, 77.46%, 84.51% e 73.24%. De igual forma, o grupo *sham* obteve uma redução contínua e estável durante o primeiro, segundo, terceiro e quarto período, com uma percentagem de 83.33%, 86.67%, 80.00% e 73.33%.

No que diz respeito ao STAI (ansiedade-estado), o grupo ativo obteve uma redução de 46.39%, 47.42%, 43.30% e 5.67%, no final do primeiro, segundo, terceiro e quarto período de *follow-up*. O grupo *sham* alcançou uma redução de 35.79%, 36.84%, 44.21% e 23.16% no período de 15 dias, um, dois e três meses. Na ansiedade-traço, durante o período de 15 dias, um, dois e três meses, o grupo ativo obteve uma redução de 39.83%, 43.22%, 45.76% e 60.17%. O grupo *sham* verificou uma redução de 27.72%, 35.64%, 33.66% e 19.80%, nos últimos quatro períodos de acompanhamento.

Satisfação com a Vida

Ambos os grupos situaram-se, no final do período de *follow-up* de três meses, no nível de qualidade de vida “Satisfeito”. O grupo *sham* registou uma melhoria de 31.71% no primeiro período de *follow-up* e 29.27% no segundo. No período de dois meses, o grupo *sham* observou uma melhoria de 29.27% com uma redução seguida de 39.02% no período de três meses. O grupo ativo durante o período de 15 dias, um, dois e três meses, obteve uma melhoria de 82.46%, 87.72%, 78.95% e 80.70%.

Qualidade do Sono

O grupo ativo obteve uma melhoria de 55.81% no primeiro período de *follow-up*, 69.77% no segundo, 70.00% durante o terceiro período e 69.77% no último. No grupo *sham*, foi possível relatar uma melhoria de 27.27% durante o período de *follow-up* 15 dias e 45.45% durante os últimos três períodos.

Discussão

O estudo piloto apresentado teve como objetivo principal avaliar se a TCC combinada com a ETCC produz uma melhoria significativa ao nível do humor, em pacientes diagnosticados com PDM. Adicionalmente, propôs-se a avaliar o efeito sinérgico da combinação TCC com ETCC, a curto e longo prazo, ao nível da sintomatologia ansiogénica, qualidade do sono e satisfação com a vida nos mesmos indivíduos.

Os resultados para a amostra completa revelaram que, na globalidade, os participantes melhoraram

significativamente a sua condição entre o início do tratamento e o término do mesmo (6 semanas de intervenção). No entanto, os resultados que comparam o grupo *sham* com o grupo ativo sugerem que não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre ambos durante os diversos momentos de avaliação (intervenção e *follow-ups*), ou seja, quando comparados entre si, nenhum dos grupos apresentou melhorias estatisticamente significativas no humor, ansiedade, satisfação com a vida e qualidade do sono. Deste modo, não foi possível encontrar um efeito claro dos efeitos da ETCC no grupo de estimulação ativa. No entanto, importa realçar que, para esta falta de significância estatística, pode ter contribuído o tamanho reduzido da amostra.

Como técnica terapêutica isolada, os mecanismos de ação da ETCC permitem reproduzir uma melhoria clínica ao fim de um período de três semanas, com o grupo ativo a revelar uma melhoria significativamente superior quando comparado com o grupo *sham* no resultado da medição primária MADRS (Loo *et al.*, 2012). Adicionalmente, resultados empíricos sugerem que o impacto da ETCC é dependente da atividade, o que significa que os efeitos antidepressivos da ETCC são potenciados pela ativação externa de tarefas como CCT (Segrave *et al.*, 2014). A escolha da MADRS como instrumento de medição principal utilizado neste estudo teve como fundamento a ótima resposta que possui em relação ao efeito dos tratamentos antidepressivos (Wang, 2019).

Em termos percentuais, quando comparados os resultados obtidos na avaliação inicial com a avaliação final, verificou-se que a sintomatologia depressiva diminuiu, sendo possível constatar uma melhoria clínica na sintomatologia depressiva avaliada pela MADRS e pelo BDI após a intervenção, comparativamente ao período inicial, em ambos os grupos. Porém, apesar de ambos os grupos terem sofrido um aumento no intervalo de severidade entre o segundo e o terceiro mês de follow-up na taxa de pontuação MADRS, o grupo ativo apresentou uma pontuação média de sete pontos, quando comparado com o grupo *sham* que apresentou uma pontuação média de 14 pontos. De igual forma na escala BDI, o grupo ativo registou no final do período de acompanhamento uma redução percentual superior em comparação com o grupo *sham*. Estes resultados vão ao encontro do estudo de caso realizado por D'Urso e colaboradores (2013), onde uma paciente de 52 anos com PDM exibiu uma remissão completa dos sintomas após a fase de intervenção de seis semanas da administração da ETCC combinada com TCC. Outros estudos têm reportado que apesar dos grupos que recebem ETCC *sham* melhorarem ao longo do tratamento, apenas os grupos que foram estimulados com ETCC ativa sustentam os efeitos do tratamento ao longo do tempo (redução dos sintomas depressivos) (Brunoni *et al.*, 2014; Nejati *et al.*, 2017; Segrave *et al.*, 2014).

Em relação à redução inicial dos sintomas depressivos, é possível observar através de ambos os

instrumentos (MADRS e BDI) uma maior redução no final do período de avaliação intermédio no grupo *sham* em comparação ao grupo ativo. Contudo, para além da manutenção dos ganhos, existe, posteriormente, uma redução superior no grupo ativo em relação ao grupo *sham*, tanto na escala MADRS como na escala BDI. O grupo ativo apresentou uma maior pontuação em ambos os instrumentos de medição da sintomatologia depressiva, durante o período de inicial e uma pontuação menor no final do período de *follow-up* aos três meses. Ferrucci e colaboradores (2009), num estudo com aplicação isolada da ETCC, avaliaram a eficácia da ETCC em pacientes com perturbação depressiva severa e pacientes com sintomas depressivos leve a moderado. O primeiro grupo apresentou uma melhoria superior na escala BDI, ao fim de um mês após o início do tratamento. De forma a expandir a análise exploratória, Brunoni e colaboradores (2011) compararam a eficácia da ETCC isolada em dois grupos: o primeiro grupo com pacientes diagnosticados com depressão bipolar e o segundo grupo constituído por sujeitos com depressão unipolar. O grupo que apresentou um maior grau de severidade inicial relatou uma maior redução (e uma menor pontuação) após um mês do início do tratamento. Esta tendência pode ser explicada pelo pressuposto de que tendo o grupo ativo maior pontuação no momento inicial dispõe, consequentemente, de maior margem para melhorar ao longo do tempo. Assim, a severidade da depressão está positivamente correlacionada com a melhoria na escala BDI.

Adicionalmente, foi possível verificar uma melhoria clínica na sintomatologia ansiogénica em ambos os grupos. Esta redução pode ter sido impulsionada pela montagem biltareal do CPFDL utilizada no estudo. Como foi verificado em estudos anteriores (Movahed *et al.*, 2018; Shiozawa *et al.*, 2014), esta montagem permite distribuir a corrente elétrica de forma a restabelecer o equilíbrio entre a atividade de ambos os hemisférios, potenciando a redução dos sintomas de ansiedade (Stein *et al.*, 2020). Por outras palavras, a redução da sintomatologia ansiogénica registada no estudo é uma consequência da redução da sintomatologia depressiva. Tanto no STAI-Y1 como no STAI-Y2, houve uma quebra na pontuação que vinha a ser mantida após o fim do período de intervenção. Na ansiedade-estado, ambos os grupos registaram um aumento na pontuação entre o período de *follow-up* de dois e três meses. Por outro lado, na ansiedade-traço, o grupo ativo registou uma diminuição superior aquela que foi registado no final do primeiro mês de acompanhamento. Esta irregularidade é caracterizada pelo diferente propósito das duas escalas, onde a ansiedade-traço é mais apropriado para a avaliação a longo prazo da ansiedade e a ansiedade-estado é marcado por um humor transitório, que flutua rapidamente (Booth *et al.*, 2016). A ansiedade-traço faz referência ao traço da personalidade que descreve as diferenças individuais relacionadas com a tendência a apresentar ansiedade-estado (Leal *et al.*, 2017). Sendo o objetivo da escala ansiedade-estado a caracterização da suscetibilidade à ansiedade como um traço longitudinal ou

característico, a ansiedade-traço é menos reativo às mudanças, quando comparado com a ansiedade-estado (Julian *et al.*, 2011). Tendo em conta que a prevalência de coocorrência com outro tipo de Perturbação de Ansiedade de 56.8%, em pacientes com PDM (Kessler *et al.*, 2003), a escala ansiedade-traço apresenta ainda limitações na diferenciação dos estados depressivos dos estados ansiogénicos (Julian *et al.*, 2011).

A melhoria sintomatológica da qualidade de sono obtido pelos dois grupos vai ao encontro dos resultados obtidos pelo estudo de Zhou e colaboradores (2020), onde a estimulação de ETCC não só produziu uma melhoria nos sintomas depressivos e ansiogénicos como teve efeito positivo na qualidade de sono. Esta melhoria foi traduzida pela redução verificada na pontuação obtida na escala PSQI utilizada. Adicionalmente, os resultados obtidos na SWLS durante e após a intervenção salientam o aumento de bem-estar dos participantes ao longo do tempo. Desta forma, a melhoria na satisfação com a vida acompanha os resultados obtidos nos outros domínios anteriormente mencionados, o que se pode dever ao facto de que a satisfação com a vida parece ser influenciada diretamente pelo bem-estar emocional (Pavot & Diener, 2009).

Foi possível observar um benefício terapêutico proeminente da combinação da ETCC com a TCC em ambos os grupos, no final do tratamento. O período pós-intervenção é caracterizado por uma descida contínua até ao primeiro período de *follow-up*, com manutenção posterior dos resultados nos seguintes momentos de *follow-up*. Os resultados obtidos corroboram não só a eficácia do tratamento da TCC em casos de PDM, como também apontam para a hipótese previamente levantada, de que a ETCC poderá potenciar mecanismos para a manutenção dos resultados alcançados na fase de intervenção a longo-prazo. Com isto, a combinação de ETCC e TCC sugere uma influência positiva nas funções cognitivas, assim como no aperfeiçoamento de estratégias de regulação emocional (Bajbouj *et al.*, 2018) com a contribuição dos procedimentos inerentes à TCC que afetam os diferentes processamentos de aprendizagem, sendo as diferenças individuais encontradas em cada paciente a explicação do porquê de um determinado paciente responder a uma eventual recaída e outro paciente não (Bruijniks *et al.*, 2019).

Os resultados promissores da combinação da TCC - como tratamento com provas dadas na PDM - e ETCC - como técnica terapêutica segura, portátil e económica com aplicação em perturbações de fórum psiquiátrico – obtidos neste estudo, constituem mais uma evidência para a aposta na realização de futuros estudos que invistam numa abordagem multimodal, fazendo uso da interação entre as terapias somáticas que melhoram, orientam e solidificam a neuroplasticidade aprimorada que resulta na diminuição de taxas de recaídas dos sintomas depressivos e consequentemente, na potenciação e

manutenção dos efeitos clínicos ao longo do tempo (Reinhart *et al.*, 2017; Wilkinson *et al.*, 2019).

Este estudo clínico piloto apresentou algumas limitações, desde logo o tamanho reduzido da amostra, fator que dificulta a replicabilidade dos resultados obtidos e que compromete a representatividade dos mesmos. Destaca-se, também, a falta de um grupo de controlo em que ambas as técnicas, a TCC e a ETCC, fossem administradas como *sham*, assim como, a ausência de uma avaliação de acompanhamento com um período maior pós-intervenção (e.g., *follow-up* seis meses ou um ano) para verificar se a melhoria depressiva observada no grupo *sham* se deveu apenas ao efeito TCC ou se o efeito placebo por parte da ETCC teve um papel importante na redução. Adicionalmente, seria importante que futuros ensaios clínicos ponderassem a inclusão de coletas de neuroimagem. Posto isto, recomenda-se que a realização de investigação futura permita melhorar os conhecimentos acerca dos efeitos da terapia combinada de ETCC com TCC, nomeadamente ao nível neurofuncional, uma área chave no estudo da PDM.

Conclusão

Neste ensaio randomizado, duplo cego e controlado com *sham* foi analisado se a ETCC pode potenciar a eficácia da TCC no tratamento de indivíduos com PDM. Os resultados principais deste estudo sugerem uma melhoria clínica ao nível da sintomatologia depressiva obtida através da combinação da ETCC aplicada bilateralmente sobre CPFDL com a TCC. Embora se trate de um ensaio clínico ainda em curso, até ao momento os resultados ainda não traduzem uma tendência clara sobre o efeito combinado das duas técnicas. Assim sendo, novos estudos devem procurar tornar mais claros os mecanismos neurobiológicos associados à PDM assim como, os efeitos da combinação de abordagens terapêuticas para esta perturbação.

Referências

- Al-Kaysi, A. M., Al-Ani, A., Loo, C. K., Powell, T. Y., Martin, D. M., Breakspear, M., & Boonstra, T. W. (2017). Predicting tDCS treatment outcomes of patients with major depressive disorder using automated EEG classification. *Journal of affective disorders*, 208, 597-603. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.10.021>.
- Almeida, J. M. C. D., Xavier, M., Cardoso, G., Pereira, A., Gusmão, R., Corrêa, B., & Silva, J. (2013). Estudo epidemiológico nacional de saúde mental: 1º relatório. *Lisboa: Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa*. http://www.fcm.unl.pt/main/alldoc/galeria_imagens/Relatorio_Estudo_Saude-Mental_2.pdf.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>.
- Bajbouj, M., Aust, S., Spies, J., Herrera-Melendez, A. L., Mayer, S. V., Peters, M., Plewnia, C., Fallgatter, A. J., Frase, L., Normann, C., Behler, N., Wulf, L., Brakemeier, E. L., & Padberg, F. (2018). PsychotherapyPlus: augmentation of cognitive behavioral therapy (CBT) with prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) in major depressive disorder—study design and methodology of a multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 268(8), 797–808. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0859-x>.
- Barlow, D. H., Ellard, K. K., Farholme, C. P., Farchione, T. J., Boisseau, L. B., Allen, L. B., & Ehrenreich-May, J. T. (2011). *Unified protocol for transdiagnostic treatment of emotional disorders: Workbook*. Oxford University Press.
- Barlow, D. H., Farchione, T. J., Sauer-Zavala, S., Latin, H. M., Ellard, K. K., Bullis, J. R., Bentley, K. H., Boettcher, H. T., & Cassiello-Robbins, C. (2017). *Unified protocol for transdiagnostic treatment of emotional disorders: Therapist guide*. Oxford University Press.
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An Inventory for Measuring Clinical Anxiety. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56, 893-897. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.56.6.893>.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561-571. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>.
- Beck, J. S. (2011). *Cognitive Behavior Therapy: Basics and Beyond* (2nd ed.). Guilford Press.
- Berman, R. M., Narasimhan, M., Sanacora, G., Miano, A. P., Hoffman, R. E., Hu, X. S., Charney, D. S., & Boutros, N. N. (2000). A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biological Psychiatry*, 47(4), 332–337. <https://doi.org/10.1016/S0006->

3223(99)00243-7.

- Boggio, P. S., Bormpohl, F., Vergara, A. O., Muniz, A. L. C. R., Nahas, F. H., Leme, P. B., Rigonatti, S. P., & Fregni, F. (2007). Go-no-go task performance improvement after anodal transcranial DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *Journal of Affective Disorders*, *101*(1–3), 91–98. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.10.026>.
- Boggio, P. S., Rigonatti, S. P., Ribeiro, R. B., Myczkowski, M. L., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2008). A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *11*(2), 249–254. <https://doi.org/10.1017/S1461145707007833>.
- Booth, R. W., Sharma, D., & Leader, T. I. (2016). The age of anxiety? It depends where you look: Changes in STAI trait anxiety, 1970–2010. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *51*(2), 193–202. <https://doi.org/10.1007/s00127-015-1096-0>.
- Brujiniks, S. J. E., DeRubeis, R. J., Hollon, S. D., & Huibers, M. J. H. (2019). The Potential Role of Learning Capacity in Cognitive Behavior Therapy for Depression: A Systematic Review of the Evidence and Future Directions for Improving Therapeutic Learning. *Clinical Psychological Science*, *7*(4), 668–692. <https://doi.org/10.1177/2167702619830391>.
- Brujiniks, S. J. E., Sijbrandij, M., Schlinkert, C., & Huibers, M. J. H. (2018). Isolating therapeutic procedures to investigate mechanisms of change in cognitive behavioral therapy for depression. *Journal of Experimental Psychopathology*, *9*(4). <https://doi.org/10.1177/2043808718800893>.
- Brunoni, A. R., Boggio, P. S., De Raedt, R., Bensenor, I. M., Lotufo, P. A., Namur, V., Valiengo, L. C. L., & 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., Vergari, M., Tadini, L., Boggio, P. S., Giacomuzzi, M., Barbieri, S., & Priori, A. (2011). Transcranial direct current stimulation (tDCS) in unipolar vs. bipolar depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *35*(1), 96–101. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.09.010>.
- Brunoni, A. R., Valiengo, L., Baccaro, A., Zanão, T. A., De Oliveira, J. F., Goulart, A., Boggio, P. A., Benseñor, I. M., & 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>.
- Buyse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a New Instrument for Psychiatric Practice and Research. *Psychiatry Research*, *28*(2), 193–

213. <https://psychiatry.pitt.edu/sites/default/files/inline-files/PSQI%20Article.pdf>.
- Campos, R. C., & Gonçalves, B. (2011). The Portuguese version of the beck depression inventory-II (BDI-II). *European journal of psychological assessment*, 27(4), 258-264. <https://doi.org/10.1027/1015-5759/a000072>.
- Chalah, M. A., & Ayache, S. S. (2019). Noninvasive brain stimulation and psychotherapy in anxiety and depressive disorders: A viewpoint. *Brain Sciences*, 9(4). <https://doi.org/10.3390/brainsci9040082>.
- Cuijpers, P., Huibers, M., Ebert, D., Koole, S. L., & Andersson, G. (2013). How much psychotherapy is needed to treat depression? A metaregression analysis. *Journal of Affective Disorders*, 149(1–3), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.02.030>.
- DaSilva, A. F., Volz, M. S., Bikson, M., & Fregni, F. (2011). Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation. *Journal of Visualized Experiments (JoVE)*, (51), e2744. <https://doi.org/10.3791/2744>.
- de Aguiar Neto, F. S., & Rosa, J. L. G. (2019). Depression biomarkers using non-invasive EEG: A review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 105, 83–93. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.07.021>.
- Diener, E., Emmons, R. A., Larsen, R. J., & Griffin, S. (1985). The Satisfaction With Life Scale. *Journal of Personality Assessment*, 49(1), 71-75. https://doi.org/10.1207/s15327752jpa4901_13.
- Driessen, E., & Hollon, S. D. (2010). Cognitive behavioral therapy for mood disorders: Efficacy, moderators and mediators. *Psychiatric Clinics of North America*, 33(3), 537–555. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2010.04.005>.
- D'Urso, G., Mantovani, A., Micillo, M., Priori, A., & Muscettola, G. (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/10.1016/j.brs.2012.09.003>.
- Engels, A. S., Heller, W., Spielberg, J. M., Warren, S. L., Sutton, B. P., Banich, M. T., & Miller, G. A. (2010). Co-occurring anxiety influences patterns of brain activity in depression. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 10(1), 141–156. <https://doi.org/10.3758/CABN.10.1.141>.
- Ferrucci, R., Bortolomasi, M., Brunoni, A. R., Vergares, M., Tadini, L., Giacomuzzi, M., & Priori, A. (2009). Comparative benefits of transcranial direct current stimulation (tDCS) treatment in patients with mild/moderate vs. severe depression. *Clinical Neuropsychiatry*, 6(6), 246-251. <https://www.clinicalneuropsychiatry.org/tag/non-invasive/>.
- First, M. B., Williams, J. B., Karg, R. S., & Spitzer, R. L. (2016). *User's Guide for the SCID-5-CV: Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders, Clinician Version*. American Psychiatric Association.

- Fox, M. D., Buckner, R. L., White, M. P., Greicius, M. D., & Pascual-Leone, A. (2012). Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biological Psychiatry*, 72(7), 595–603. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.04.028>.
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M., Marcolin, M., Rigonatti, S. P., & Pascual-Leone, A. (2006a). Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disorders*, 8, 203–204. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00291.x>.
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M., Rigonatti, S., & Pascual-Leone, A. (2006b). Cognitive Effects of Repeated Sessions of Transcranial Direct Current Stimulation in Patients With Depression. *Depression and Anxiety*, 23(8), 482–484. <https://doi.org/10.1002/da.20201>.
- Garcia-Toro, M., Mayol, A., Arnillas, H., Capllonch, I., Ibarra, O., Crespí, M., Micó, J., Lafau, O., & Lafuente, L. (2001). Modest adjunctive benefit with transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression. *Journal of Affective Disorders*, 64(2–3), 271–275. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00223-8](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00223-8).
- Gartlehner, G., Hansen, R. A., Morgan, L. C., Thaler, K., Lux, L. J., Noord, M. V., Mager, U., Gaynes, B. N., Thieda, P., Strobelger, M., Lloyd, S., Reichempfader, U., & Lohr, K. N. (2011). Second-Generation Antidepressants in the Pharmacologic Treatment of Adult Depression: An Update of the 2007 Comparative Effectiveness Review. *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Comparative Effectiveness Reviews*, 46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22299185>.
- Gloaguen, V., Cottraux, J., Cucherat, M., & Blackburn, I. M. (1998). A meta-analysis of the effects of cognitive therapy in depressed patients. *Journal of Affective Disorders*, 49(1), 59–72. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(97\)00199-7](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(97)00199-7).
- Grimm, S., Beck, J., Schuepbach, D., Hell, D., Boesiger, P., Bermppohl, F., Niehaus, L., Boeker, H., & 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>.
- Hirschfeld, R., & Weissman, M. (2002). Risk Factors for Major Depression and Bipolar Disorder. *The Fifth Generation of Progress*. https://acnp.org/wp-content/uploads/2017/11/CH70_1017-1026.pdf.
- Hunsley, J., Elliott, K., & Therrien, Z. (2014). The efficacy and effectiveness of psychological treatments for mood, anxiety, and related disorders. *Canadian Psychological/Psychologic canadienne*, 55(3), 161–176. <https://doi.org/10.1037/a0036933>.
- Hurst, H., & Bolton, J. (2004). Assessing the clinical significance of change scores recorded on subjective

- outcome measures. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, 27(1), 26–35. <https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2003.11.003>.
- Ionescu, D. F., Rosenbaum, J. F., & Alpert, J. E. (2015). Pharmacological approaches to the challenge of treatment-resistant depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 17(2), 111–126. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4518696/pdf/DialoguesClinNeurosci-17-111.pdf>.
- Jasper, H. H. (1958). Report of the Committee on Methods of Clinical Examination in Electroencephalography. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10(2), 370–375. <http://asenic.ru/fishka/austral/jasper1957.pdf>.
- Jefferys, J. G. (1981). Influence of electric fields on the excitability of Granule Cells in Guinea-pig Hippocampal Slices. *The Journal of Physiology*, 319(1), 143–152. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1981.sp013897>.
- Julian, L. J. (2011). Measures of anxiety. *Arthritis care & research*, 63(0 11). <https://doi.org/doi:10.1002/acr.20561>.
- Kaiser, A. K., Gnjezda, M. T., Knasmüller, S., & Aichhorn, W. (2018). Electroencephalogram alpha asymmetry in patients with depressive disorders: Current perspectives. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 14, 1493–1504. <https://doi.org/10.2147/NDT.S137776>.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., Rush, A., Walters, E., & Wang, P. S. (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, 289(23), 3095-3105. <https://doi.org/10.1001/jama.289.23.3095>.
- Kohn, R., Saxena, S., Levav, I., & Saraceno, B. (2004). The treatment gap in mental health care. *Bulletin of the World Health Organization*, 82(11), 858–866. <https://doi.org/S0042-96862004001100011>.
- Koster, E. H., Hoorelbeke, K., Onraedt, T., Owens, M., & Derakshan, N. (2017). Cognitive control interventions for depression: A systematic review of findings from training studies. *Clinical Psychology Review*, 53, 79-92. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.02.002>.
- Lachin, J. M. (2016). Fallacies of Last Observation Carried Forward. *Clinical trials*, 13(2), 161–168. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>.
- Leahy, R. (2th ed.) (2017). *A Cognitive Therapy Techniques: A Practitioner's Guide*. Guilford Publications.
- Leal, P. C., Goes, T. C., da Silva, L. C. F., & Teixeira-Silva, F. (2017). Trait vs. state anxiety in different threatening situations. *Trends in psychiatry and psychotherapy*, 39(3), 147-157. <https://doi.org/10.1590/22>.
- Loo, C. 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>.

- Mayberg, H. S., Brannan, S. K., Tekell, J. L., Silva, J. A., Mahurin, R. K., McGinnis, S., & Jerabek, P. A. (2000). Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: Serial changes and relationship to clinical response. *Biological Psychiatry*, 48(8), 830–843. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)01036-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)01036-2).
- McIntyre, T. & McIntyre, S. (1995). *Inventário de Ansiedade Estado e Traço (STAI)*. Universidade do Minho, Braga, Portugal.
- Mennella, R., Benvenuti, S., Buodo, G., & Palomba, D. (2015). Emotional modulation of alpha asymmetry in dysphoria: Results from an emotional imagery task. *International Journal of Psychophysiology*, 97(2), 113–119. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.05.013>.
- Montgomery, S. A., & Åsberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British journal of psychiatry*, 134(4), 382-389. <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>.
- Movahed, F. S., Goradel, J. A., Pouresmali, A., & Mowlaie, M. (2018). Effectiveness of transcranial direct current stimulation on worry, anxiety, and depression in generalized anxiety disorder: a randomized, single-blind pharmacotherapy and sham-controlled clinical trial. *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences*, 12(2). <https://doi.org/10.5812/ijpbs.11071>.
- Murray, C., Atkinson, C., Bhalla, K., Birbeck, G., Burstein, R., Chou, D., Dellavalle, R., Danaei, G., Ezzati, M., Fahimi, A., Flaxman, D., Foreman, Gabriel, S., Gakidou, E., Kassebaum, N., Khatibzadeh, S., Lim, S., Lipshultz, S., London, S., & Lopez. (2013). The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, 310(6), 591–608. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.13805>.
- Nachar, N. (2008). The Mann-Whitney U: A Test for Assessing Whether Two Independent Samples Come from the Same Distribution. *Tutorials in Quantitative Methods for Psychology*, 4(1), 13–20. <https://doi.org/10.20982/tqmp.04.1.p013>.
- National Institute for Health and Care Excellence. (2018). *Depression in adults: treatment and management* (NICE In Development No. 725). <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-cgwave0725>.
- 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. <http://doi.org/10.1016/j.npbr.2017.05.003>.
- Nord, C. L., Halahakoon, D. C., Limbachya, T., Charpentier, C., Lally, N., Walsh, V., Leibowitz, J., Pilling, S., & Roiser, J. P. (2019). Neural predictors of treatment response to brain stimulation and psychological

- therapy in depression: a double-blind randomized controlled trial. *Neuropsychopharmacology*, 44(9), 1613–1622. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0401-0>.
- Park, Y., Jung, W., Kim, S., Jeon, H., & Lee, S. H. (2019). Frontal alpha asymmetry correlates with suicidal behavior in major depressive disorder. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 17(3), 377–387. <https://doi.org/10.9758/cpn.2019.17.3.377>.
- Pavot, W., & Diener, E. (2009). Review of the Satisfaction With Life Scale. In *Assessing well-being*, 39, 101–117. Springer, Dordrech. https://doi.org/10.1007/978-90-481-2354-4_5.
- Pearce, M. J., Koenig, H. G., Robins, C. J., Nelson, B., Shaw, S. F., & King, M. B. (2015). Religiously Integrated Cognitive Behavioral Therapy: A New Method of Treatment for Major Depression in Patients With Chronic Medical Illness. *Psychotherapy*, 52 (1), 56–66. <https://doi.org/10.1037/a0036448>.Religiously.
- Quintão, S., Delgado, A. R., & Prieto, G. (2013). Estudo de Validade da Versão Portuguesa do Beck Anxiety Inventory Mediante o Modelo Rasch Rating Scale. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 26(2), 305-310. <https://doi.org/10.1590/S0102-79722013000200010>.
- Reinhart, R. M. G., Cosman, J. D., Fukuda, K., & Woodman, G. F. (2017). Using transcranial direct-current stimulation (tDCS) to understand cognitive processing. *Attention, Perception, & Psychophysics*, 79(1), 3–23. <https://doi.org/10.3758/s13414-016-1224-2>.
- Rush, J., A., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., George Niederehe, M., Thase, M. E., Lavori, P. W., Lebowitz, B. D., McGrath, P. J., Rosenbaum, J. F., Sackeim, H. A., Kupfer, D. J., Luther, J., & Maurizio Fava, M. (2006). Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. *American Journal of Psychiatry*, 163(11), 1905–1917. <http://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>.
- Sagud, M., Hotujac, L., Mihaljevic-Peles, A., & Jakovljevic, M. (2002). Gender Differences in Depression. *Collegium Antropologicum*, 26(1), 149–157. https://pdfs.semanticscholar.org/73f0/aaaabeb9c9210cbde4d37e6baf4ea1233c56.pdf?_ga=2.154260984.1933368595.1591284208-354093376.1591284208.
- 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>.
- Shiozawa, P., Leiva, A. P. G., Castro, C. D. C., da Silva, M. E., Cordeiro, Q., Fregni, F., & Brunoni, A. R. (2014). Transcranial direct current stimulation for generalized anxiety disorder: a case study. *Biological psychiatry*, 75(11), 17-18. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.07.014>.

- Silva, D. R., & Campos, R. C. (1998). Alguns Dados Normativos do Inventário de Estado-Traço de Ansiedade – Forma Y (STAI – Y) – de Spielberger, Para a População Portuguesa. *Revista Portuguesa de Psicologia*, 33, 71-88. https://doi.org/10.21631/rpp33_71.
- Simões, A. (1992). Ulterior validação de uma escala de satisfação com a vida (SWLS). *Revista Portuguesa de Pedagogia*, 25(3), 503-515. <https://www.scienceopen.com/document?vid=8cddf05e-d08a-4495-b28a-a729aa639c57>.
- Smith, R., Chen, K., Baxter, L., Fort, C., & Lane, R. D. (2013). Antidepressant effects of sertraline associated with volume increases in dorsolateral prefrontal cortex. *Journal of Affective Disorders*, 146(3), 414–419. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.07.029>.
- Spielberger, C. D. (1983). Manual for the State-Trait Anxiety Inventory: STAI (Form Y). Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Stein, D. J., Medeiros, L. F., Caumo, W., & Torres, I. L. S. (2020). Transcranial direct current stimulation in patients with anxiety: Current perspectives. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 16, 161–169. <https://doi.org/10.2147/NDT.S195840>.
- 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, 79–87. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.07.006>.
- Wang, Y. (2019). Transcranial direct current stimulation for the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry research*, 276, 186-190. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.05.012>.
- Welch, E. S., Weigand, A., Hooker, J. E., Philip, N. S., Tyrka, A. R., Press, D. Z., & Carpenter, L. L. (2019). Feasibility of Computerized Cognitive-Behavioral Therapy Combined With Bifrontal Transcranial Direct Current Stimulation for Treatment of Major Depression. *Neuromodulation*, 22(8), 898–903. <https://doi.org/10.1111/ner.12807>.
- Wilkinson, S. T., Holtzheimer, P. E., Gao, S., Kirwin, D. S., & Price, R. B. (2019). Leveraging neuroplasticity to enhance adaptive learning: the potential for synergistic somatic-behavioral treatment combinations to improve clinical outcomes in depression. *Biological psychiatry*, 85(6), 454-465. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.09.004>.
- Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B., Olesen, J., Allgulander, C.,

Alonso, J., Faravelli, C., Fratiglioni, L., Jennum, P., Lieb, R., Maercker, A., van Os, J., Preisig, M., Salvador-Carulla, L., & Steinhausen, H. C. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*, 21(9), 655–679. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.07.018>.

World Health Organization. (2017). *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*. World Health Organization
<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf;jsessionid=42E64EA52509386612D635ECA7F34138?sequence=1>.

Zhou, Q., Yu, C., Yu, H., Zhang, Y., Liu, Z., Hu, Z., Yuan, T., & Zhou, D. (2020). The effects of repeated transcranial direct current stimulation on sleep quality and depression symptoms in patients with major depression and insomnia. *Sleep Medicine*, 70, 17–26. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.02.003>.

Zuchowicz, U., Wozniak-Kwasniewska, A., Szekely, D., Olejarczyk, E., & David, O. (2019). EEG phase synchronization in persons with depression subjected to transcranial magnetic stimulation. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 1–17. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.01037>.

Anexos

Anexo A – Submissão à comissão de Ética do estudo “Estimulação transcraniana por corrente contínua combinada com terapia cognitivo-comportamental no tratamento da depressão major”



Universidade do Minho

SECVS

Subcomissão de Ética para as Ciências da Vida e da Saúde

Identificação do documento: SECVS 174/2017

Título do projeto: *Transcranial Direct Current Stimulation as add-on treatment to Cognitive-Behavior Therapy in first episode Major Depression drug-naïve patients (ESAP Trial)*

Investigador(a) responsável: Sandra Carvalho, da Escola de Psicologia da Universidade do Minho

Outros investigadores: Jorge Leite, da Escola de Psicologia da Universidade do Minho e do Instituto de Desenvolvimento Humano Portucalense (INPP) da Universidade Portucalense; Óscar F. Gonçalves da Escola de Psicologia da Universidade do Minho

Subunidade orgânica: Centro de Investigação em Psicologia (CIPsi), Universidade do Minho, Braga, Portugal

PARECER

A Subcomissão de Ética para as Ciências da Vida e da Saúde (SECVS) analisou o processo relativo ao projeto intitulado *Transcranial Direct Current Stimulation as add-on treatment to Cognitive-Behavior Therapy in first episode Major Depression drug-naïve patients (ESAP Trial)*.

Os documentos apresentados revelam que o projeto obedece aos requisitos exigidos para as boas práticas na experimentação com humanos, em conformidade com o Guião para submissão de processos a apreciar pela Subcomissão de Ética para as Ciências da Vida e da Saúde.

Face ao exposto, a SECVS nada tem a opor à realização do projeto.

Braga, 30 de janeiro de 2018.

A Presidente

MARIA CECÍLIA
DE LEMOS PINTO
ESTRELA LEÃO

Assinado de forma digital por
MARIA CECÍLIA DE LEMOS
PINTO ESTRELA LEÃO
Dados: 2018.01.31 09:25:14 Z

Maria Cecília de Lemos Pinto Estrela Leão