

Estimulação elétrica transcraniana por corrente contínua (ETCC)

Pedro Schestatsky

Introdução

A ETCC (em inglês “tDCS, transcranial direct current stimulation”) é uma técnica neuromodulatória que aplica corrente elétrica contínua sob áreas corticais facilitando ou inibindo a atividade neuronal espontânea (Brunoni et al., 2012). Nos últimos 10 anos os mecanismos fisiológicos de ação desta prática têm sido intensamente estudados auxiliando sua aplicação em pacientes com condições psiquiátricas diversas.

O ressurgimento do tDCS ocorreu após o estudo de Priori e colaboradores (1998), seguido pelo trabalho de Nitsche e Paulus (2000) que demonstraram que uma corrente elétrica contínua pode ser efetivamente aplicada através de eletrodos cutâneos superficiais (ânodo e o cátodo) gerando alterações bidirecionais na excitabilidade cortical. A orientação dos eletrodos fixados no escalpo definirá as mudanças na excitabilidade cerebral (Schestatsky et al., 2013): a estimulação anodal aumenta a excitabilidade cortical próxima à área em que está fixado o ânodo (eletrodo positivo) enquanto a estimulação catodal inibe a excitabilidade cortical adjacente à área onde está localizado o cátodo (eletrodo negativo).

Mecanismos de ação

Ao contrário do rTMS o ETCC não induz despolarização do potencial de ação da membrana neuronal. Diferentemente, ele modula atividade neuronal espontânea de base (Priori et al., 2009). Esta ação, conforme supracitado, é polaridade-dependente: estimulação anodal aumenta a atividade cortical enquanto a estimulação catodal tem efeitos opostos sobre a mesma (Nitsche e Paulus, 2000). Ademais, os efeitos da estimulação cortical duram por cerca de 1 hora, mesmo após a cessação do estímulo elétrico (Nitsche e Paulus, 2001). Assim sendo, os mecanismos de ação do ETCC não podem ser atribuídos apenas às mudanças elétricas do potencial de membrana neuronal. De fato, estudos demonstram que o ETCC também modifica sinapses mediadas por NMDA assim como a atividade gabaérgica (Liebetanz et al.,

2002; Stagg et al., 2009). O ETCC também interfere com a excitabilidade cerebral através da modulação de neurônios intracorticais e corticoespinhais (Ardolino et al., 2005). Os efeitos do ETCC parecem ser similares aos observados na LTP (long-term potentiation (LTP), conforme demonstrado em estudos animais (Fritsch et al., 2010).

Colocação de eletrodos

O ETCC usualmente conta com um eletrodo ânodo e outro cátodo dispostos sobre o escalpo com o objetivo de modular uma área particular do cérebro (Schestatsky et al., 2013). O posicionamento dos eletrodos é usualmente determinado de acordo com o “Sistema Internacional Eletroencefalográfico 10-20”. Por exemplo, para estudos explorando o cortex motor um dos eletrodos (ânodo ou cátodo) é colocado sobre C3 ou C4; para estimular o sistema visual os eletrodos são colocados em O1 ou O2 (Brunoni et al., 2012). No caso da depressão maior - indicação mais bem estabelecida do ETCC - o ânodo é colocado em F3 (cortex pré-frontal dorso-lateral esquerdo) e o cátodo em F4 (cortex pré-frontal dorso-lateral direito). Mais recentemente, uma touca com os eletrodos pré-fixados e com registro simultâneo de eletroencefalografia foi desenvolvido (Schestatsky et al., 2013)

Parâmetros do ETCC

A dose do ETCC é definida pelos seguintes parâmetros (Brunoni et al., 2012): (a) Intensidade de corrente (medida em amperes); (b) duração do estímulo; e (c) montagem dos eletrodos (tamanho e posição). A densidade de corrente (corrente elétrica dividida pelo tamanho do eletrodo) é também um parâmetro importante e bastante utilizado entre os experts em neuromodulação, especialmente para definir a segurança do método; Para a colocação correto dos eletrodos recomenda-se a leitura do artigo de DaSilva et al., 2011. O tamanho mais utilizado de eletrodo é de 25-35 cm² com correntes de 1-2 mA (gerando densidades de 0.28 a 0.80 A/m²) por cerca de 20 a 40 minutos.

Efeitos adversos

O ETCC tem sido testado em milhares de pacientes ao redor do mundo sem evidência de efeitos tóxicos até o presente momento. Alguns estudos tem focado especificamente na segurança do método. Poreisz et al (2007) revisaram os efeitos adversos em 77 sujeitos saudáveis e 25 pacientes submetidos a um total 567 sessões de 1 mA. Os efeitos adversos mais comum relatados são sensações de picada (75%), coceira leve (30%), fadiga moderada (35%) e cefaléia (11.8%); curiosamente estes efeitos não diferiram significativamente dos efeitos observados no grupo de estimulação placebo. Em outros estudo (Tadini et al., 2011), 164 sessões de ETCC foram analisadas. Mais recentemente uma metanálise avaliando a segurança do ETCC (Brunoni et al., 2011) corroborou estes achados ressaltando serem todos leves e transitórios sem acarretar abandono dos pacientes nos 209 estudos analisados.

Contraindicações

Os sujeitos devem estar livres de doenças médicas instáveis ou condições que aumentem o risco de efeitos adversos do ETCC tais como epilepsia refratária; embora a ocorrência de convulsões não tenha sido relatada em pacientes com epilepsia ativa (Brunoni et al., 2011). Adicionalmente, deve-se evitar o uso do ETCC naqueles sujeitos com implantes metálicos próximos aos eletrodos.

Indicações clínicas

A principal indicação clínica do uso do ETCC é na depressão maior. Um recente estudo, elegantemente conduzido no Brasil (Brunoni et al., 2013), avaliou 120 pacientes em 4 grupos: 1) sertralina placebo + ETCC placebo; 2) sertralina ativa + ETCC placebo; 3) sertralina placebo + ETCC ativa e 4) sertralina ativa + ETCC ativa. Ao final de 6 semanas houve maior redução dos sintomas depressivos no grupo com sertralina e ETCC ativos em comparação com os demais grupos. A principal crítica do estudo no entanto, foi a dose de 50 mg, considerada por muitos psiquiatras sub-terapêutica. Um próximo estudo nos mesmos moldes, desta vez utilizando o escitalopram 20 mg está à caminho de ser concluído. Mesmo

assim, uma recente metanálise corroborou os efeitos significativos do ETCC no alívio da depressão (Shiozawa et al., 2014).

Existem evidências promissoras do uso do ETCC em outras síndromes psiquiátricas tais como na mania aguda (Schestatsky et al., 2013), esquizofrenia (Brunelin et al., 2012), ansiedade generalizada (Shiozawa et al., 2014), dependência de substâncias (Jansen et al., 2013), transtorno obsessivo-compulsivo (Volpato et al., 2013), transtorno bipolar (Brunoni et al., 2011) mas estudos com um maior número de pacientes são necessários para conclusões mais definitivas sobre o papel da ETCC em outras condições além da depressão maior.

Conclusões

O ETCC parece ter efeitos antidepressivos significativos, especialmente naqueles pacientes com formas leve-moderadas da doença. Trata-se de uma terapia promissora uma vez que é minimamente invasiva, segura, portátil e de custo reduzido (cerca de de \$400 a \$10.000 o custo do aparelho). O ETCC pode ser também efetivo como tratamento adjuvante às drogas e à psicoterapia em pacientes refratários. Mais estudos são necessários para confirmar estas impressões na depressão maior e seu real papel em outras síndromes psiquiátricas.

Referências

1. Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, Edwards DJ, Valero-Cabre A, Rotenberg A, Pascual-Leone A, Ferrucci R, Priori A, Boggio PS, Fregni F. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimul.* 2012;5:175-95.
2. Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M. Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport.* 1998 Jul 13;9(10):2257-60
3. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol.* 2000 Sep 15;527 Pt 3:633-9.
4. Schestatsky P, Morales-Quezada L, Fregni F. Simultaneous EEG monitoring during transcranial direct current stimulation. *J Vis Exp.* 2013;17;(76)
5. Priori A, Hallett M, Rothwell JC. Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation? *Brain Stimul.* 2009 Oct;2(4):241-5
6. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology.* 2001 Nov 27;57(10):1899-901

7. Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation- induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* 2002;125(Pt 10):2238-2247.
8. Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC, et al. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *J Neurosci* 2009;29(16):5202-5206.
9. Ardolino G, Bossi B, Barbieri S, Priori A. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J Physiol* 2005; 568(Pt 2):653-663.
10. Fritsch B, Reis J, Martinowich K, et al. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron* 2010;66(2):198-204.
11. DaSilva AF, Volz MS, Bikson M, Fregni F. Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation. *J Vis Exp*. 2011 May 23;(51)
12. Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull* 2007;72(4-6):208-214.
13. Tadini L, El-Nazer R, Brunoni AR, Williams J, Carvas M, Boggio P, Priori A, Pascual-Leone A, Fregni F. Cognitive, mood, and electroencephalographic effects of noninvasive cortical stimulation with weak electrical currents. *J ECT*. 2011 Jun;27(2):134-40.
14. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011 Sep;14(8):1133-45.
15. Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, Zanão TA, de Oliveira JF, Goulart A, Boggio PS, Lotufo PA, Benseñor IM, Fregni F. The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA Psychiatry*. 2013 Apr;70(4):383-91.
16. Shiozawa P, Fregni F, Benseñor IM, Lotufo PA, Berlim MT, Daskalakis JZ, Cordeiro Q, Brunoni AR. Transcranial direct current stimulation for major depression: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014 Sep;17(9):1443-52.
17. Schestatsky P, Janovik N, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu P, Schestatsky S, Shiozawa P, Fregni F. Rapid therapeutic response to anodal tDCS of right dorsolateral prefrontal cortex in acute mania. *Brain Stimul*. 2013 Jul;6(4):701-3.
18. Brunelin J, Mondino M, Gassab L, Haesebaert F, Gaha L, Suaud-Chagny MF, Saoud M, Mechri A, Poulet E. Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2012 Jul 1;169(7):719-24.
19. Shiozawa P, Leiva AP, Castro CD, da Silva ME, Cordeiro Q, Fregni F, Brunoni AR. Transcranial direct current stimulation for generalized anxiety disorder: a case study. *Biol Psychiatry*. 2014 Jun 1;75(11):e17-8.
20. Jansen JM, Daams JG, Koeter MW, Veltman DJ, van den Brink W, Goudriaan AE. Effects of non-invasive neurostimulation on craving: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013 Dec;37(10 Pt 2):2472-80
21. Volpato C, Piccione F, Cavinato M, Duzzi D, Schiff S, Foscolo L, Venneri A. Modulation of affective symptoms and resting state activity by brain stimulation in a treatment-resistant case of obsessive compulsive disorder. *Neurocase*. 2013 Aug;19(4):360-70.
22. Brunoni AR, Ferrucci R, Bortolomasi M, Vergari M, Tadini L, Boggio PS, Giacomuzzi M, Barbieri S, Priori A. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in unipolar vs. bipolar depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011 Jan 15;35(1):96-101.