



Artigo de pesquisa

Estimulação transcraniana por corrente contínua para o tratamento de transtorno de ansiedade generalizada: um ensaio clínico randomizado



Ana Lucia de Lima^a, Francisco Moisés Azevedo Bragab, Rodrigo Maciel Medeiros da Costab, Elihab Pereira Gomesb, André Russowsky Brunonic,d, Rodrigo Pegado^{uma,*}

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Rio Grande do Norte, Brasil

^b Universidade Potiguar, Rio Grande do Norte, Brasil

^c Departamento e Instituto de Psiquiatria da Universidade de Sumao Paulo, Sumao paulo brasil

^d Departamento de Medicina Interna, University of Sumao Paulo, Sumao paulo brasil

ARTICLE INFO

Palavras-chave:

Estimulação cerebral não invasiva
Córtex pré-frontal dorsolateral
Depressão

UMAfectividade

Estresse

RESUMO

Fundo: O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é uma condição comum com os tratamentos atuais sendo apenas moderadamente effective. Técnicas de estimulação cerebral não invasivas podem fornecer uma nova abordagem para o tratamento de GAD. A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) tem se mostrado promissora e eficaz e tolerabilidade para depressão maior, mas ainda não foi investigada para TAG. Assim, investigamos os efeitos da ETCC em pacientes com GAD.

Métodos: Conduzimos um ensaio piloto, duplo-cego, randomizado e controlado por sham em 30 pacientes com GAD. Cinco sessões de ETCC (2 mA, 20min, ânodo sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo e cátodo sobre o córtex supraorbital direito) foram realizadas. A ansiedade foi o resultado primário e foi medida pela Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton e o Inventário de Ansiedade de Beck. Os desfechos secundários foram acessados pelo Inventário de Sintomas de Estresse para Adultos de Lipp, Positivo e Negativo Affect Cronograma e Inventário de Depressão de Beck (BDI). Os dados foram examinados no início do estudo, após o 5º dia de intervenção e no acompanhamento de 1 semana.

Resultados: Trinta pacientes terminou o estudo. Não houve melhorias na ansiedade, sintomas de estresse do humor, eficácia ou depressão. A estimulação anódica do DLPFC esquerdo mostrou significância. Não houve melhorias nos sintomas físicos de estresse em pacientes com GAD.

Limitações: Sessões de tDCS adicionais poderiam ter resultado em tDCS e maiores efeitos.

Conclusão: Cinco sessões de tDCS anódica sobre o DLPFC não melhoraram os resultados principais para pacientes com GAD, embora os sintomas físicos de estresse tenham melhorado. O papel do tDCS no GAD deve ser explorado em amostras maiores de pacientes usando parâmetros diferentes.

1. Introdução

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é um transtorno psiquiátrico prevalente com uma prevalência mundial estimada em 7,3% (Stein et al., 2017). A condição é caracterizada por déficit na expressividade emocional e na autorregulação e está associada a prejuízos na qualidade de vida (Carnevali et al., 2019; Locke et al., 2015). Seus sintomas incluem ansiedade e preocupação excessivas persistentes, distúrbios do sono, tremores, tensão muscular, fadiga, inquietação, irritabilidade, palpitações, tonturas e desconforto epigástrico (Locke et al., 2015; Stein et al., 2017). Embora a prevalência de TAG seja maior em países de alta renda, seu curso clínico é mais persistente em países de baixa e média renda (Ruscio et al., 2017). Atividade física seletiva

inibidores da recaptação da serotonina, antidepressivos e psicoterapia são intervenções recomendadas, mas baixa adesão e efeitos adversos. Efeitos são barreiras ao tratamento (Locke et al., 2015).

Os mecanismos subjacentes do GAD sugerem uma ativação persistente das áreas cerebrais associadas à atividade mental ruminativa e ao pensamento introspectivo (Locke et al., 2015). Pacientes com TAG também apresentam disfunção autonômica, uma diminuição na variabilidade da frequência cardíaca vagamente mediada e anormalidades neuroestruturais do córtex cingulado anterior rostral esquerdo, córtex orbitofrontal medial esquerdo e giro cingulado istmo direito (Carnevali et al., 2019). Os transtornos de ansiedade podem resultar de uma neuroplasticidade mal-adaptativa das regiões pré-frontal e límbica, com hipofunção do córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC) (Ironside et al., 2018) e anormalidades no processamento da amígdala.

* Autor correspondente: Faculdade de Ciências da Saúde de Trairi, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Rua Trairi 59200-000, Santa Cruz-RN, Brasil.
Endereço de e-mail: rodrigopegado@gmail.com (R. Pegado).

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.08.020>

Recebido em 3 de junho de 2019; Recebido em versão revisada em 8 de agosto de 2019; Aceito em 13 de agosto de 2019

Disponível online em 15 de agosto de 2019

0165-0327 / Publicado por Elsevier BV

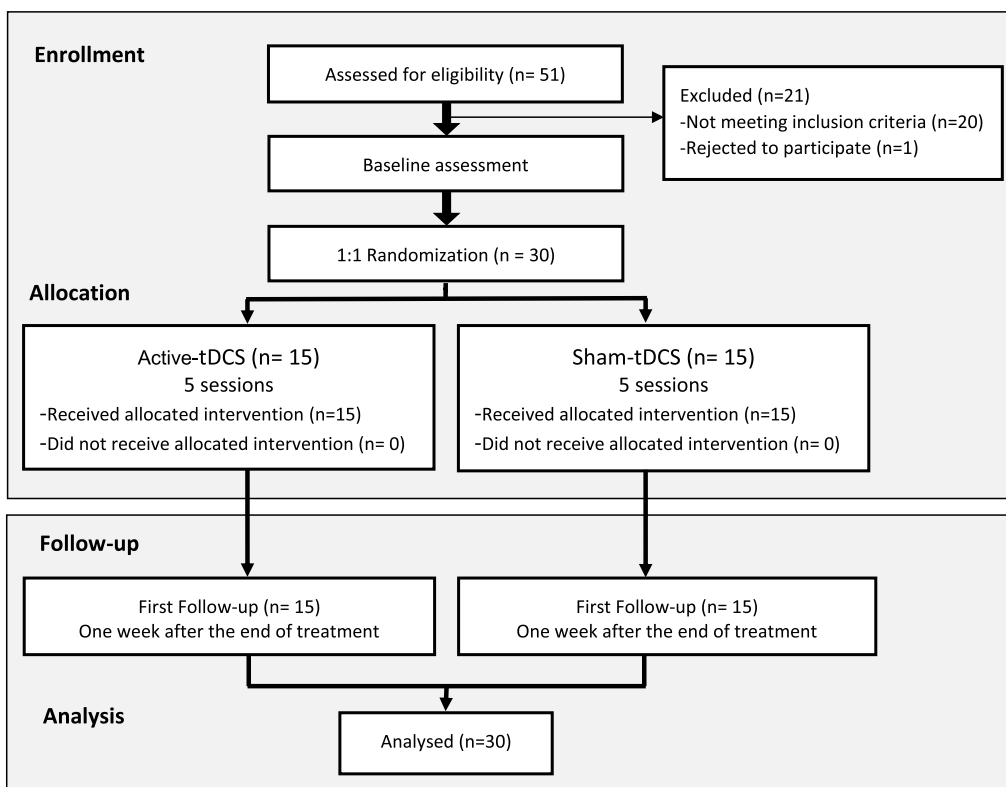


Figura 1. CONSORT flowchart para o estudo.

tabela 1
Variáveis sociodemográficas e clínicas.

Variável	Active-tDCS	Sham-tDCS	p valor
Idade	32,07 ± 6,5	29 ± 5,05	0,160
HAM-A	31,47 ± 14,2	26,93 ± 13,2	0,372
BAI	32,27 ± 17,85	24,67 ± 11,64	0,178
PA	21,67 ± 7,64	24,07 ± 5,65	0,336
N / D	30,2 ± 11,6	23,4 ± 9,22	0,086
BDI	36,87 ± 24,43	21,53 ± 16,77	0,054
ISSL			
Alerta	5,06 ± 3,32	6,4 ± 3,29	0,279
Resistência	5,53 ± 4,2	5,8 ± 3,38	0,849
Exaustão	5,46 ± 4,51	6,2 ± 4,85	0,671
Sintomas físicos	9,2 ± 6,76	10,07 ± 6,37	0,720
Sintomas de humor	6,86 ± 5,98	8,26 ± 4,83	0,486
Pontuação total	28,46 ± 11,98	25,33 ± 10,5	0,453
Gênero			0,705
Fêmea	10	9	
Masculino	5	6	
Estado civil (n)			0,136
solteiro	7	11	
Casado	8	4	
Renda*			0,69
1 salário mínimo	4	6	
2 -3 Salário Mínimo	8	7	
4 Salário mínimo ou mais	2	2	
Não reportado	1	0	
Educação (n)			0,57
Elementar	2	2	
Secundário	9	7	
Universidade	4	6	

Variáveis clínicas descritas com média e desvio padrão. Hamilton Escala de Avaliação de Ansiedade (HAM-A); Inventário de ansiedade de Beck (BAI); Positivo affect (PA); Negativo affect (NA); Inventário de Depressão de Beck (BDI); Inventário de Sintomas de Stress para Adultos de Lipp (ISSL).
* Salário Mínimo Nacional Brasileiro, US \$ 257 por mês.

(Carnevali et al., 2019; Vicario et al., 2019) Também foram observados achados durante a provocação de sintomas ou processamento emocional negativo em pacientes com transtorno de estresse pós-traumático, transtornos de ansiedade e transtorno obsessivo-compulsivo (Etkin e Wager, 2007) As intervenções não farmacológicas e não invasivas são novas abordagens que podem ser uma estratégia viável para o tratamento de transtornos mentais (Kar e Sarkar, 2016) Uma pesquisa recente tem se concentrado no humor e na aparência física. Efeitos de estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS) sobre o DLPFC, particularmente para tratar distúrbios psiquiátricos, como depressão (Ironsides et al., 2016) Avaliações recentes sugeriram alguns benefícios da tDCS para transtorno depressivo agudo e resultados inconsistentes para transtornos de ansiedade (Palm et al., 2016; Vicario et al., 2019) tDCS pode atuar nos transtornos de humor e ansiedade por meio da modulação da atividade e da plasticidade do DLPFC (Vicario et al., 2019) A estimulação do DLPFC esquerdo pode neutralizar a plasticidade desadaptativa do córtex-rede mesolímbica em GAD agindo em mecanismos sub-servidos por essas regiões para resultados emocionais (Vicario et al., 2019) A estimulação excitatória do DLPFC esquerdo pode aumentar as reações positivas aos estímulos emocionais positivos e diminuir as reações negativas aos estímulos emocionais (Vicario et al., 2019) A aplicação de tDCS sobre o DLPFC foi sugerida para funcionar aumentando a regulação pré-frontal das respostas límbicas a estímulos negativos, incluindo processamento emocional negativo (Ironsides et al., 2016) A atividade DLPFC foi negativamente correlacionada com a ansiedade em estudos de neuroimagem (Bishop et al., 2004) Apesar das evidências promissoras sobre o uso de tDCS em transtornos psiquiátricos, não há nenhum ensaio clínico randomizado anterior, até onde sabemos, que avaliou o uso de tDCS anódica sobre o DLPFC esquerdo para tratar GAD. Nesse contexto, hipotetizamos que essa montagem poderia reduzir a ansiedade e os sintomas associados em pacientes com TAG. Nós testamos o efeito de cinco sessões consecutivas de tDCS usando um ensaio randomizado e controlado por sham em 30 pacientes com GAD. O objetivo principal deste estudo foi avaliar o efeito de tDCS anódica sobre DLPFC na ansiedade. Os objetivos secundários eram avaliar o efeito da intervenção sobre o nível de estresse, depressão, e positivo e negativo affectividade.

mesa 2

Resultado das ANOVAs realizadas para cada medida de resultado.

Variável	Df	F	p	Poder	pn2
HAM-A					
Tempo x Grupo	2	1.400	0,255	0,288	0,04
Tempo	2	21.050	0,0001*	1.0	0,42
Grupo	1	0,03	0,85	0,54	0,001
BAI					
Tempo x Grupo	2	1.462	0,24	0,27	0,05
Tempo	2	16.897	0,0001*	0,998	0,376
Grupo	1	0,493	0,488	0,104	0,017
PA					
Tempo x Grupo	2	1.077	0,337	0,207	0,037
Tempo	2	1.541	0,223	0,280	0,052
Grupo	1	0,06	0,809	0,056	0,002
N/D					
Tempo x Grupo	2	2.634	0,093	0,996	0,358
Tempo	2	15,604	0,0001*	0,449	0,086
Grupo	1	0,617	0,439	0,118	0,022
BDI					
Tempo x Grupo	2	1679	0,196	0,976	0,256
Tempo	2	9,640	0,0001*	0,339	0,057
Grupo	1	3,628	0,06	0,452	0,115
ISSL					
Alerta					
Tempo x Grupo	2	2,190	0,135	0,372	0,073
Tempo	2	13,314	0,0001*	0,987	0,322
Grupo	1	0,132	0,719	0,064	0,005
Resistência					
Tempo x Grupo	2	2,001	0,145	0,396	0,067
Tempo	2	9,391	0,0001*	0,973	0,251
Grupo	1	0,123	0,728	0,063	0,004
Exaustão					
Tempo x Grupo	2	0,619	0,496	0,148	0,022
Tempo	2	10,473	0,001*	0,952	0,272
Grupo	1	0,008	0,928	0,051	0,0001
Sintomas Físicos					
Tempo x Grupo	2	3,468	0,0001*	0,99	0,33
Tempo	2	13,822	0,038*	0,552	0,11
Grupo	1	0,208	0,652	0,073	0,007
Sintomas de humor					
Tempo x Grupo	2	1,370	0,261	0,248	0,047
Tempo	2	16,435	0,0001*	0,997	0,370
Grupo	1	0,003	0,958	0,0001	0,05
Pontuação total					
Tempo x Grupo	2	2,202	0,136	0,365	0,073
Tempo	2	19,025	0,0001*	0,999	0,405
Grupo	1	0,079	0,780	0,059	0,003

Ansiedade de Hamilton Escala de avaliação (HAM-A); Inventário de ansiedade de Beck (BAI); Positivo affect (PA); Negativo affect (NA); Inventário de Depressão de Beck (BDI); Inventário de Sintomas de Stress para Adultos de Lipp (ISSL).
 * Significância estatística.

2. Métodos

2.1. Participantes e desenho do estudo

Este estudo seguiu as recomendações CONSORT (Schulz et al., 2010) De junho de 2018 a fevereiro de 2019, os pacientes foram recrutados em dois ambulatórios (Santa Cruz e Mossoró) localizados no Nordeste do Brasil e tratados na Universidade Federal do Rio Grande do Norte ou Clínica Climaf.

O estudo foi conduzido pela Faculdade de Ciências da Saúde de Trairí da Universidade Federal do Rio Grande do Norte e recebeu aprovação do estudo em humanos pelo Comitê de Ética institucional local (número de aprovação 2.413.722). Foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinque e a resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. O estudo foi registrado na Rebec (plataforma brasileira de ensaios clínicos) com as identifier RBR-5QJG9T. Todos os participantes forneceram consentimento informado por escrito.

Os pacientes foram selecionados em serviços ambulatoriais especializados. Os critérios de elegibilidade foram: (1) diagnóstico clínico de GAD de acordo com o DSM5 (Craske et al., 2017), (2) não fazer psicoterapia no momento em que o estudo foi realizado, (3) idade entre 20 e 40 anos, (4) não amamentar, (5) sem histórico de cirurgia cerebral ou tumor cerebral e (6) sem contra-indicações para ETCC, como implantação de metal intracraniana. Os critérios de exclusão foram (1) pacientes com história de tontura ou convulsão, (2) gravidez e (3) sinais de gravidade e / ou indicação de internação ou psicoterapia de acordo com avaliação psiquiátrica.

Os pacientes foram randomizados (1: 1) por meio de uma sequência numérica gerada por um computador alocado usando um software apropriado (www.randomization.com) para atribuir cada participante ao grupo tDCS ativo (a-tDCS) ou ao grupo sham-tDCS por um pesquisador independente que não estava envolvido com estimulação ou avaliações. Ambos os participantes e pesquisadores envolvidos nas avaliações e intervenções foram cegados para a alocação do grupo durante todo o ensaio.

2.2. Intervenções

O tDCS foi entregue usando um estimulador elétrico contínuo com três baterias de energia (9 V) conectadas em paralelo. Dispositivos semelhantes foram usados em estudos anteriores (Okano et al., 2013; Silva-filho et al., 2018) A saída de energia máxima foi de 10mA e foi controlada por um multímetro digital profissional (DT832, WeiHua Electronic Co., Ltd., China) com um erro padrão de ± 1,5%. Os eletrodos foram colocados em um 35 cm2 (5 cm × 7 cm) esponja quadrada embebida em solução salina (NaCl 150 mM em água Milli-Q). Bandagens de borracha foram usadas para segurar o

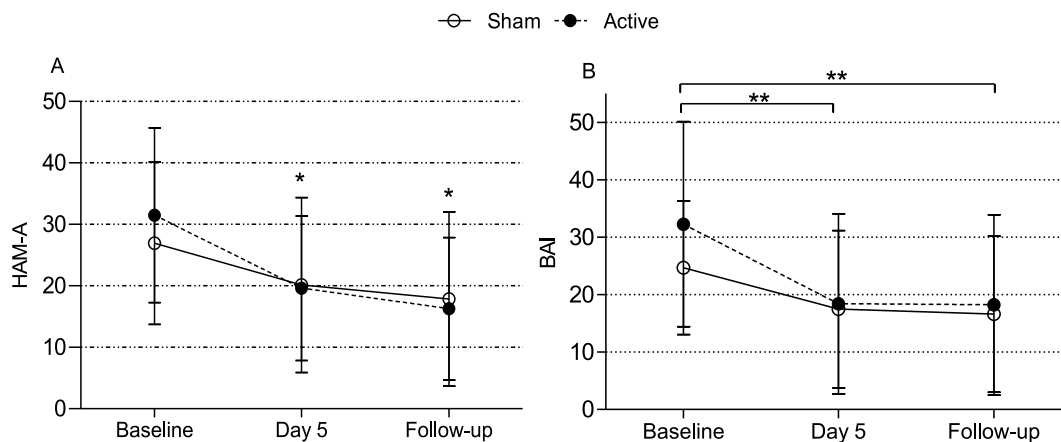


Figura 2. (A): Mudanças na Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) ao longo do tempo nos 2 grupos de tratamento. * Indique significância estatística entre a linha de base para ambos os grupos. (B): Inventário de ansiedade de Beck (BAI) ao longo do tempo nos 2 grupos de tratamento com significância estatística no grupo ativo quando comparado a linha de base com o dia 5 (p = 0,002) ** e acompanhamento (p = 0,0001) **. Variáveis descritas com média e desvio padrão.

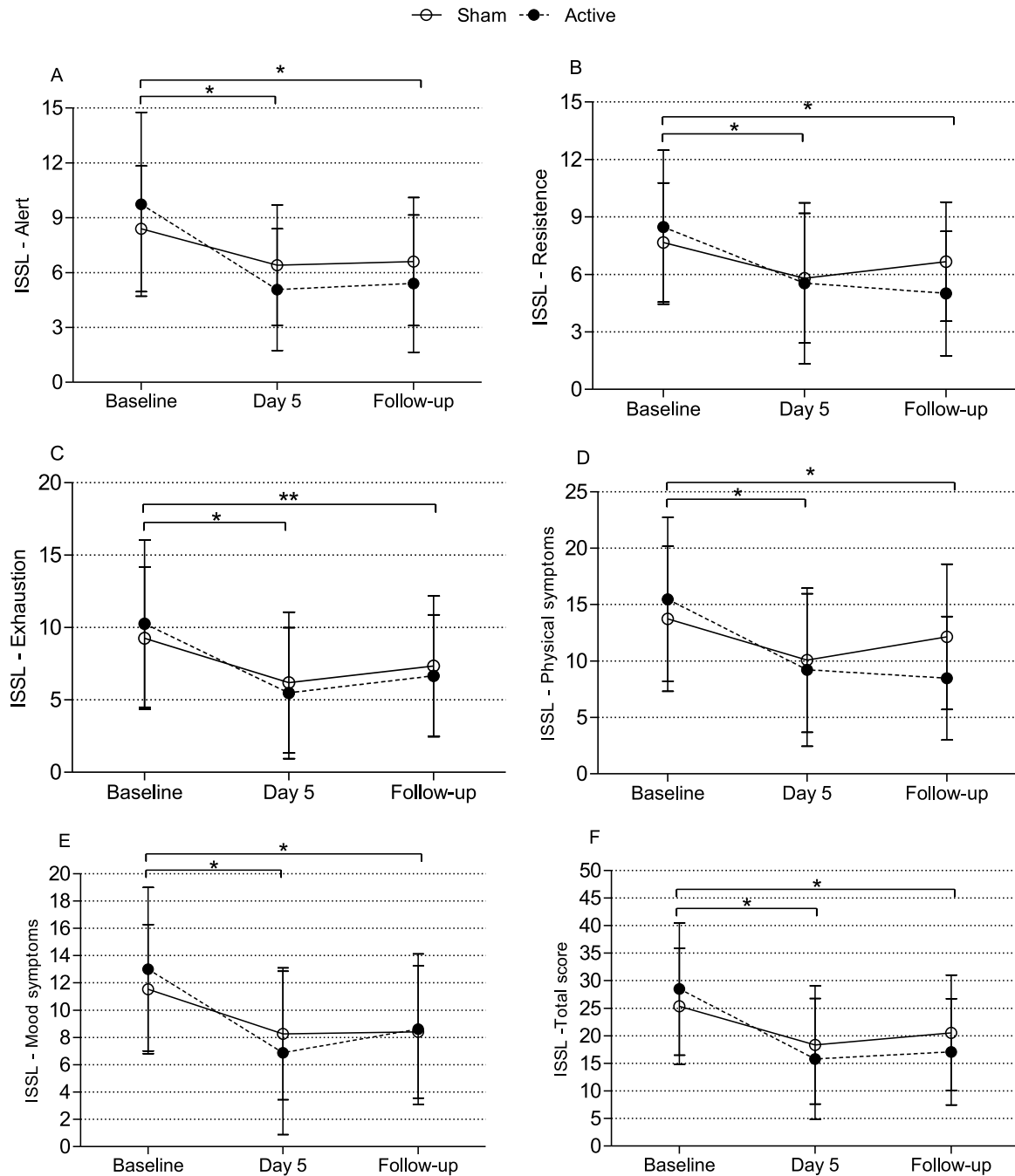


Fig. 3. Domínios do Inventário de Sintomas de Stress para Adultos de Lipp (ISSL). * Denote significância possófferência no grupo ativo quando comparado com a linha de base. Variáveis descritas com média e desvio padrão.

eletrodos colocados durante a estimulação. Para a colocação do eletrodo, foi utilizado o sistema 10/20 EEG com um eletrodo anódico, colocado sobre F3 para estimulação do DLPFC, e o eletrodo catódico foi colocado sobre a área supraorbital contralateral (Fp2). A corrente contínua aplicada foi de 2mA por 20min (2mA / 5 cm x 7 cm = 0,057mA / cm2). Aplicamos 5 sessões tDCS, uma por dia, de segunda a sexta-feira.

Para sham-tDCS, os eletrodos foram colocados na mesma posição que para o a-tDCS, mas a corrente foi desligada após 30 s de estimulação seguindo métodos previamente estabelecidos de estudos clínicos de estimulação cerebral (Gandiga et al., 2006; Lefaucheur, 2016) Esses métodos fornecem as mesmas sensações sensoriais iniciais de condições a-ETCC, especificamente, sensação de coceira e formigamento no couro cabeludo para o primeiros segundos de tDCS (Gandiga et al., 2006; Lefaucheur, 2016) Sem participantes

descreveu qualquer diferenças entre as condições, e ambos os grupos relataram experimentar a mesma sensação durante o período de 30 s. Os pacientes descansaram em uma poltrona em uma sala silenciosa e iluminada durante as sessões, sem interferência dos pesquisadores.

2.3. Desfechos

Todas as medições foram determinadas enquanto o sujeito e os avaliadores não tinham conhecimento da intervenção. As variáveis foram mensuradas uma semana antes do início da intervenção (linha de base), após o 5º dia de intervenção (T2) e 1 semana após o término do período de intervenção (T3). Características sociodemográficas (sexo, idade, escolaridade, profissão, estado civil e raça) e dados clínicos (ansiedade,

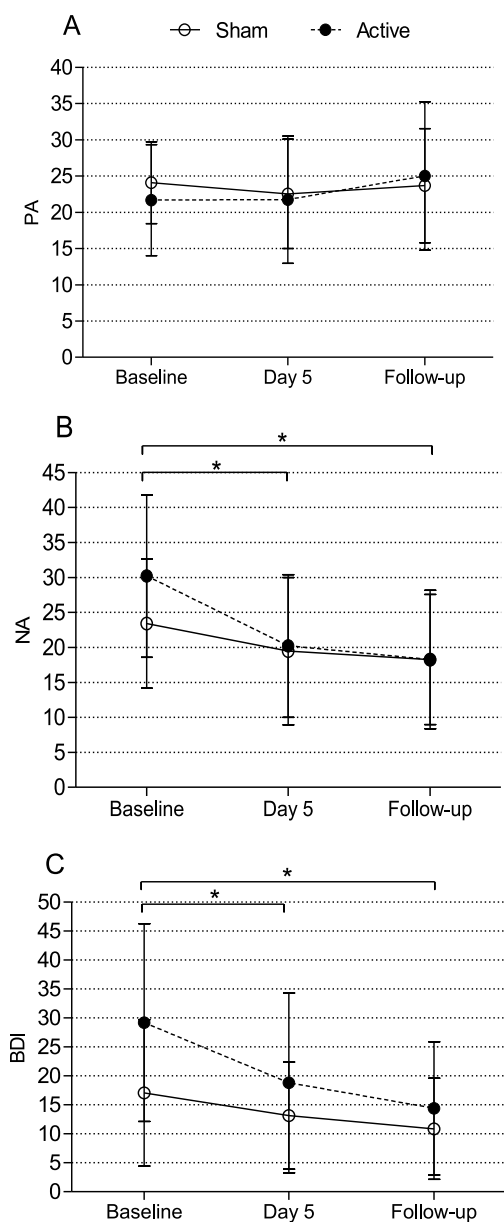


Fig. 4. (A) Positivo affect (PA). (B) Negativo affect (NA). (C) Inventário de Depressão de Beck (BDI). * Signifinação possofferência entre a linha de base com o dia 5 e acompanhamento apenas no grupo ativo.

depressão, umfectividade e estresse) foram coletados no início do estudo.

2.3.1. Medida de resultado primário

A Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton (HAM-A), que foi a medida de desfecho primário, e o Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) foram usados para medir os sintomas de ansiedade. A escala HAM-A consiste em 14 elementos, cada um defalmentado por uma série de sintomas e mede tanto a ansiedade psíquica (agitação mental e sofrimento psicológico) quanto a ansiedade somática (queixas físicas relacionadas à ansiedade). Cada item é pontuado em uma escala numérica básica de 0 (não presente) a 4 (grave) com um intervalo de pontuação total de 0-56, onde <17 indica gravidade leve, 18-24 gravidade leve a moderada, (e 25-30 moderado a severo Hamilton, 1959)

O BAI é uma medida breve de ansiedade com foco em somático sintomas de ansiedade que foi desenvolvido como uma medida capaz de discriminar entre ansiedade e depressão (Julian, 2011) O BAI é administrado por autorrelato e inclui avaliação de sintomas com um total de 21 itens. Os entrevistados indicam o quanto eles têm sido

incomodado por cada sintoma na semana passada. As respostas são classificadas em uma escala Likert de 4 pontos e variam de 0 (nada) a 3 (severamente) (Julian, 2011)

2.3.2. Medidas de resultados secundários

O estresse foi avaliado de acordo com o Inventário de Sintomas de Estresse para Adultos de Lipp-ISSL (Lipp, 2000) Este questionário visa identificar os quadros característicos do estresse, possibilitando diagnosticar o estresse em adultos e o estágio em que a pessoa se encontra atualmente (alerta, resistência, quase exaustão, exaustão total). É baseado em um modelo de quatro fases e propõe um método de avaliação de estresse que enfatiza a sintomatologia somática e psicológica (Lipp, 2000) Positivo affect (PA) e negativo affect (NA) foram medidos usando um positivo e um negativo Affect Schedule. Este questionário tem 20 itens, 10 para PA e 10 para NA, e os participantes respondem a cada item em uma escala do tipo Likert de 5 pontos (1: muito pouco ou nada, 2: um pouco, 3: moderadamente, 4: bastante bit e 5: extremamente). O período adotado neste estudo foi em'em geral'. As pontuações variaram de 10 a 50 para PA e NA (Galinha e Pais-Ribeiro, 2005; Watson e Clark, 1999) A depressão foi avaliada usando o Inventário de Depressão de Beck (BDI). Esta é uma medida de autorrelato amplamente usada de sintomas depressivos em adultos e é administrada em uma ampla gama de distúrbios psicológicos (Weeks e Heimberg, 2005) O BDI demonstrou boas propriedades psicométricas em uma amostra de adultos não idosos de pacientes com GAD (Weeks e Heimberg, 2005) Trata-se de um questionário de autorrelato composto por 21 itens referentes a sintomas e atitudes cognitivas. Em cada item, o paciente escolhe uma ou mais afirmações que melhor descrevem como ele se sentiu na última semana (Weeks e Heimberg, 2005) A pontuação máxima é de 63 pontos e pontuações mais altas indicam níveis mais graves de depressão.

Monitoramos os eventos adversos perguntando aos pacientes sobre alguns deles após cada sessão de estimulação e durante o período de acompanhamento.

2.4. Análise estatística

O tamanho da amostra foi determinado a priori usando o G-Power 3.1.9.2 (testes F ANOVA: medidas repetidas, interações intra-inter). O tamanho da amostra foi estimado com base na suposição de significance de 0,05, poder de 95% e 0,35 effect tamanho. O cálculo do tamanho da amostra indicou que 24 participantes eram necessários. Decidimos adicionar seis pacientes adicionais para contabilizar o atrito. Assim, 30 pacientes foram recrutados e randomizados em dois grupos de 15 pacientes. Todos os sujeitos completaram o período de intervenção e acompanhamento, ou seja, não houve desistências. As análises foram realizadas usando Graph Pad Prism 5 e software SPSS (V.19.0, Chicago, EUA). Os dados foram expressos em médias e desvios-padrão. O Shapiro-Os testes de Wilk e Levene foram aplicados para avaliar a normalidade da distribuição e homogeneidade da variância dos dados, respectivamente. O teste de esfericidade de Mauchly foi usado para validar a correlação das medidas repetidas, e se a suposição de esfericidade foi violada, o Greenhouse-A correção de Geisser foi aplicada. Não emparelhado testes, Mann-Os testes de Whitney e Qui-quadrado foram usados para comparar as características sociodemográficas e clínicas no início do estudo.

Um modelo ANOVA misto foi usado para comparar o effeitos da ETCC entre os grupos sobre ansiedade e resultados secundários. O Independente fias variáveis fixas foram tempo (linha de base, dia 5 e acompanhamento), grupo de estimulação (ativo e simulado) e o termo de interação. Quando apropriado, comparações post-hoc foram realizadas usando a correção de Bonferroni para comparações múltiplas.

Parcial η^2 foram calculados como medidas de efftamanho do ect nos resultados da ANOVA (principal effeitos e interação effects). Parcial η^2 foi usado para calcular o effect tamanho, onde $\eta^2=0,01$ foi considerado pequeno, $\eta^2=0,06$ moderado e $\eta^2=0,14$ um grande effect. Signi estatísticoficance foi definido em $p\leq 0,05$.

3. Resultados

Um total de 51 indivíduos foram selecionados para elegibilidade. Vinte e um indivíduos foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão. Trinta pacientes foram randomizados para cada grupo (ativo ou simulado) e todos os pacientes completaram todo o procedimento experimental. Nenhuma complicação foi observada durante o período do estudo entre os pacientes que completaram os protocolos de tratamento e os pacientes toleraram bem os tratamentos tDCS. Poucos adversos efeitos ocorreram. O adverso mais frequente foi efeitos de tontura (ativo: 30%; simulação: 35% com $p=0,45$), formigamento (ativo: 60%; simulação: 55% com $p=0,47$) e sonolência (ativo: 90%; simulação: 20% com $p=0,001$). Os pacientes foram tratados de acordo com as recomendações das diretrizes para o manejo do GAD e a ingestão de medicamentos permaneceu constante durante todo o estudo. Não houve diferenças significativas entre os grupos de tratamento em relação ao uso de medicamentos (Figura 1) Não houve diferenças significativas em variáveis sociodemográficas e clínicas no início do estudo entre os grupos (tabela 1) Os resultados de ANOVA mistos são mostrados em mesa 2. A ansiedade era tão avaliada usando HAM-A e BAI em três pontos de tempo (linha de base, dia 5 e 1 semana de acompanhamento). Um modelo ANOVA misto não indicou nenhum efeito de interação entre o grupo e o tempo para ansiedade avaliada usando HAM-A ($p=0,255$) e BAI ($p=0,24$). Uma diminuição nos níveis de ansiedade ao longo do julgamento (efeito de tempo) foi observada nos dois grupos de tratamento ($p=0,0001$). As análises intragrupo mostraram um efeito de interação entre a linha de base, dia 5 e acompanhamento no grupo simulado e ativo (Figura 2). Quando comparado à linha de base com acompanhamento, o grupo ativo apresentou redução de 48,7% e simulação de 33,6%.

Significância de escala vs interações de grupo foram observadas apenas para sintomas físicos de estresse ($p=0,03$) com um efeito principal de tempo ($p=0,0001$). A análise post-hoc mostrou um efeito de interação entre a linha de base para o dia 5 ($p=0,004$) e acompanhamento ($p=0,0001$) no grupo ativo. Efeitos de tempo foram observados para todas as escalas, exceto o PA (mesa 2) (Figs. 3 e 4).

4. Discussão

Até onde sabemos, o presente estudo é o primeiro ensaio clínico randomizado avaliando os efeitos de tDCS para GAD. Nos apresentamos cinco dias consecutivos de tDCS anódica sobre o DLPFC esquerdo a 2mA por 20min. Contrariamente às nossas hipóteses, não há diferenças foram encontradas para os desfechos primários e secundários. No entanto, encontramos um efeito de melhora visivelmente maior no grupo ativo dos sintomas físicos de estresse.

Vários artigos sugeriram a eficácia da estimulação cerebral não invasiva para o tratamento de condições neurológicas e distúrbios psiquiátricos, como depressão, vício, acidente vascular cerebral e dor (Lefaucheur, 2016; Vicario et al., 2019) Particularmente para o tratamento da depressão aguda, meta-análises sugeriram a eficácia de tDCS com um e moderado tamanho de efeito (Palm et al., 2016) Alguns desses ensaios clínicos conduziram estimulação do DLPFC esquerdo e estimulação inibitória sobre a órbita direita (Lefaucheur, 2016) Portanto, considerando a sobreposição entre sintomas depressivos e ansiosos, realizamos estimulação anódica sobre o DLPFC em pacientes com GAD. No entanto, embora as análises intragrupo tenham mostrado diminuições na ansiedade, estresse, atividade e escalas de depressão, nenhuma comparação entre grupos mostrou diferenças significativas nesses resultados com uma montagem F3-SO.

Em retrospecto, talvez cinco sessões de tDCS foram insuficientes para melhorar os sintomas de ansiedade. Este número de sessões foi escolhido considerando estudos iniciais de tDCS para transtorno depressivo maior (MDD) demonstrando tDCS eficaz com apenas cinco sessões (Fregni et al., 2006) No entanto, meta-análises posteriores sugeriram que este número de sessões pode ser insuficiente (Brunoni et al., 2016) Essas questões poderiam ser mais esclarecidas em estudos futuros usando protocolos mais prolongados.

Até o momento, apenas um estudo de caso foi publicado sobre o uso de tDCS para

GAD (Shiozawa et al., 2014a) Os autores realizaram 15 sessões diárias consecutivas de tDCS com o cátodo posicionado sobre o DLPFC direito e o ânodo sobre o deltóide contralateral com uma corrente de 2mA por 30 min (Shiozawa et al., 2014b) Foi descoberto que havia uma melhora significativa da ansiedade durante o curso de tratamento de 15 dias e uma melhora discreta na depressão (Shiozawa et al., 2014b)

O DLPFC foi escolhido considerando que esta área está associada à regulação do humor, ansiedade e dor emocional (Ironsides et al., 2018) Esta área do cérebro tem um papel potencial nos processos de controle de cima para baixo envolvidos nos distúrbios do humor (Ironsides et al., 2016) No entanto, embora tDCS seja geralmente empregado para modular a excitabilidade cortical em uma região alvo, ela também induz mudanças em regiões interconectadas e circuitos corticocorticais (Todder et al., 2018) Portanto, estudos futuros podem usar modelagem de simulação elétrica para identificar quais áreas-alvo críticas devem ser moduladas no GAD para melhorar os resultados clínicos.

O estresse foi avaliado pelo ISSL e um efeito de melhora significativa nos sintomas físicos de estresse foi encontrada apenas na ETCC ativa. O estudo da ansiedade no contexto da vida real é difícil e seus impactos negativos se estendem além de sentimentos aversivos ou perturbação do humor e envolvem interrupções em relação aos aspectos físicos (Locke et al., 2015) Os sintomas físicos, como distúrbios do sono, inquietação, tensão muscular, sintomas gastrointestinais e dores de cabeça crônicas podem afetar negativamente a qualidade de vida do paciente e interromper atividades importantes da vida diária (Locke et al., 2015) Foi sugerido que a estimulação DLPFC poderia modular a reatividade emocional, psicológica e engajamento social (Sgoifo et al., 2015) As áreas corticais pré-frontais, incluindo o córtex orbitofrontal e o córtex pré-frontal medial, inibem tonicamente a amígdala e a neuromodulação pode melhorar esta inibição (Sgoifo et al., 2015) Isso é importante para equilibrar a resposta ao estresse porque a ansiedade e a depressão estão associadas à hipofunção do córtex pré-frontal e à falta de mecanismos neurais inibitórios (Sgoifo et al., 2015) O aumento dos sintomas físicos de estresse pode estar associado a respostas autonômicas, incluindo modulação comportamental em face do estresse (Mcklveen et al., 2016) As melhorias nos aspectos físicos do estresse no GAD podem melhorar a satisfação com a vida, a função cognitiva e o bem-estar psicológico (Locke et al., 2015) Os resultados deste estudo devem encorajar ensaios clínicos adicionais, incluindo tratamento de longo prazo tDCS (por exemplo, 10 a 20 sessões) e diferentes alvos cerebrais, incluindo o DLPFC correto. A neuroimagem indica que tDCS sobre DLPFC altera a ativação funcional e a conectividade em regiões do cérebro que suportam a função cognitiva, incluindo regiões distais dos eletrodos estimulantes, como circuitos cortical-estriatal e límbico (Ironsides et al., 2018) É hipotetizado que a estimulação pré-frontal aumenta a atividade cortical, o que aumenta o controle de atenção de cima para baixo das estruturas límbicas conectadas (Ironsides et al., 2018) tDCS pode aumentar a ativação cortical de DLPFC e diminuir a ativação da amígdala. Estes efeitos podem melhorar os sintomas de ansiedade por um papel inibitório causal direto do córtex pré-frontal na amígdala (Ironsides et al., 2018)

Algumas limitações do presente estudo devem ser reconhecidas. Em primeiro lugar, os resultados deste estudo podem ser enviesados devido ao tamanho limitado da amostra. Por outro lado, o uso desta técnica nesta população pode fornecer orientação para a seleção de medidas de sintomas para determinar o poder e o tamanho da amostra necessários para futuros ensaios com GAD. Em segundo lugar, o estudo realizado apenas cinco sessões de tDCS. O número de sessões não foi suficiente para mostrar diferenças significativas em sintomas de humor GAD. Da mesma forma que o protocolo tDCS para depressão, a recomendação de 10 ou mais sessões deve ser considerada em investigações futuras visando os possíveis efeitos do tDCS.

Estudos futuros com um tamanho de amostra maior e um período de tratamento mais longo podem induzir ganhos terapêuticos para o TAG refratário aos tratamentos convencionais. Vale ressaltar que nosso estudo considerou apenas os efeitos de tDCS para GAD. E de longo prazo efeitos também devem ser investigados para fornecer mais detalhes sobre os benefícios clínicos e sociais de tDCS para pacientes com GAD.

5. Conclusão

Os principais resultados deste estudo controlado com placebo indicam que fi Cinco sessões de tDCS anódica sobre o DLPFC não melhoraram os sintomas de ansiedade e humor em pacientes com TAG. No entanto, o protocolo mostrou melhorias nos sintomas físicos de estresse.

Financiamento

Esta pesquisa não recebeu nenhum específico concessão de agências de financiamento públicas, comerciais ou não profissionaissetores t.

Declaração de contribuição de autoria CRediT

Ana Lucia de Lima: Conceptualização, Redação - esboço original, Investigação, Metodologia, Redação - revisão e edição. Francisco Moisés Azevedo Braga: Investigação, Metodologia. Rodrigo Maciel Medeiros da Costa: Investigação, Metodologia. Elihab Pereira Gomes: Investigação, Metodologia. André Russowsky Brunoni: Escrita - rascunho original, formal análise. Rodrigo Pegado: Conceptualização, Curadoria de dados, Redação - rascunho original, Análise formal.

Declaração de Concorrência de Interesses

Todos os autores leram este protocolo, concordam com o Journal of AffPolítica de doenças efetivas e declara não haver conflitos de interesse, incluindo qualquer fi Relações financeiras, pessoais ou outras com outras pessoas ou organizações. Também afirmamos que este manuscrito não está sendo considerado em nenhum outro lugar.

Agradecimentos

Nenhum.

Materiais suplementares

O material complementar associado a este artigo pode ser encontrado, na versão online, em doi: [10.1016/j.jad.2019.08.020](https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.08.020).

Referências

- Bishop, S., Duncan, J., Brett, M., Lawrence, AD, 2004. Função cortical pré-frontal e ansiedade: controlando a atenção aos estímulos relacionados à ameaça. *Nat. Neurosci.* 7, 184-188 <https://doi.org/10.1038/nn1173>.
- Brunoni, AR, Moffa, AH, Fregni, F., Palm, U., Padberg, F., Blumberger, DM, Daskalakis, ZJ, Bennabi, D., Haffen, E., Alonzo, A., Loo, CK, 2016. Estimulação transcraniana por corrente contínua para episódios depressivos maiores agudos: meta-análise de dados de pacientes individuais. *Br. J. Psychiatry* 208, 522-531. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.164715>.
- Carnevali, L., Mancini, M., Koenig, J., Makovac, E., Watson, DR, Meeten, F., Critchley, HD, Ottaviani, C., 2019. Preditores morfométricos corticais de disfunção autonômica em transtorno de ansiedade generalizada. *Auton. Neurosci. Basic Clin.* 217, 41-48 <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2019.01.001>.
- Craske, MG, Stein, MB, Eley, TC, Milad, MR, Holmes, A., Holmes, A., Rapee, RM, Wittchen, HU, 2017. Transtornos de ansiedade. *Nat. Rev. Dis. Primers* 3, 17100. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.24>.
- Etkin, A., Wager, TD, 2007. Neuroimagem funcional da ansiedade: uma meta-análise de processamento emocional em PTSD, transtorno de ansiedade social e específico fobia. *Sou. J. Psychiatry* 164, 1476-1488. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-06-290668>.
- Fregni, F., Boggio, PS, Nitsche, MA, Rigonatti, SP, Pascual-Leone, A., 2006. Tratamento de depressão maior com estimulação transcraniana por corrente contínua induzida por efedrina, surgimento de sintomas bipolares. *Bipolar Disord.* 8, 203-204 <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00291.x>.
- Galinha, IC, Pais-Ribeiro, JL, 2005. Contribuição para o estudo da english version da positivo e negativo affect cronograma (PANAS): II-Estudo psicométrico. Análise

- Psicológica 2, 219-227. <https://doi.org/10.14417/ap.84>.
- Gandiga, PC, Hummel, FC, Cohen, LG, 2006. Estimulação transcraniana DC (tDCS): a ferramenta para estudos clínicos duplo-cegos controlados por simulação em estimulação cerebral. *Clin. Neurophysiol.* 117, 845-850. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.12.003>.
- Hamilton, M., 1959. Escala de avaliação de ansiedade de Hamilton (HAM-A). *J. Med* 61, 81-82.
- Ironside, M., Ansari, TL, O'Shea, J., Harvey, CJ, Bishop, SJ, Harmer, CJ, Sekyi-Djan, MN, Browning, M., 2018. Efeito da estimulação do córtex pré-frontal na regulação da resposta da amígdala à ameaça em indivíduos com ansiedade-traço. *JAMA Psychiatry* 76, 71-78 <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.2172>.
- Ironside, M., O'Shea, J., Cowen, PJ, Harmer, CJ, 2016. Estimulação do córtex frontal reduz a vigilância à ameaça: implicações para o tratamento da depressão e da ansiedade. *Biol. Psiquiatria* 79, 823-830. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.06.012>.
- Julian, LJ, 2011. Medidas de ansiedade: inventário de ansiedade traço-estado (STAI), ansiedade beck inventário (BAI) e escala hospitalar de ansiedade e depressão - ansiedade (HADS-A). *Arthritis Care Res.* 63, S467-S472. <https://doi.org/10.1002/acr.20561>.
- Kar, SK, Sarkar, S., 2016. Técnicas de neuroestimulação para o gerenciamento da ansiedade desordens: uma atualização. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 14, 330-337. <https://doi.org/10.9758/cpn.2016.14.4.330>.
- Lefaucheur, JP, 2016. Um banco de dados abrangente de ensaios clínicos tDCS publicados (2005-2016). *Neurophysiol. Clin.* 46, 319-398. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2016.10.002>.
- Lipp, MEN, 2000. Manual do incentivo de sintomas de estresse para adultos de lipp. Casa do Psicólogo, São Paulo.
- Locke, AB, Kirst, N., Shultz, CG, 2015. *Diagnosis and management of generalized anxiety disorder and panic disorder in adults.* *Sou. Fam. Médico.* 91, 617-624.
- Mcklveen, JM, Myers, B., Herman, JP, 2016. O córtex pré-frontal medial: coordenador de respostas autonômicas, neuroendócrinas e comportamentais ao estresse. *J. Neuroendocrinol.* 27, 446-456. <https://doi.org/10.1111/jne.12272>.
- Okano, AH, Fontes, EB, Montenegro, RA, Tarso, PD, Farinatti, V., Cyrino, ES, Li, LM, Bikson, M., Noakes, TD, 2013. A estimulação cerebral modula o sistema nervoso autônomo, a avaliação do esforço percebido e o desempenho durante o exercício máximo. *Br. J. Sports Med.* 49, 1213-1218. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2012091658>.
- Palm, U., Hasan, A., Strube, W., Padberg, F., 2016. tDCS para o tratamento da depressão: a revisão compreensiva. *EUR. Arco. Psychiatry Clin. Neurosci.* 266, 681-694. <https://doi.org/10.1007/s00406-016-0674-9>.
- Ruscio, AM, Hallion, LS, Lim, CCW, Aguilar, S., Al-hamzawi, A., Alonso, J., Andrade, LH, 2017. Comparação transversal da epidemiologia do transtorno de ansiedade generalizada DSM-5 em todo o mundo. *JAMA Psychiatry* 74, 465-475. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0056>.
- Schulz, KF, Altman, DG, Moher, D., Barbour, V., Berlin, JA, Boutron, I., Devereaux, PJ, Dickersin, K., Elbourne, D., Ellenberg, S., Gebski, V., Goodman, S., Gøtzsche, PC, Groves, T., Grunberg, S., Haynes, B., Hopewell, S., James, A., Juhn, P., Middleton, P., Minckler, D., Montori, VM, Mulrow, C., Pocock, S., Rennie, D., Schrager, DL, Simer, I., Wager, E., Clarke, M., Guyatt, G., 2010. Declaração CONSORT 2010: diretrizes atualizadas para relatar ensaios randomizados de grupos paralelos (Versão chinesa). *J. Chinese Integr. Med.* 8, 604-612. <https://doi.org/10.3736/jcim20100702>.
- Sgoifo, A., Carnevali, L., Pico Alfonso, MDLA, Amore, M., 2015. Disfunção autônoma e variabilidade da frequência cardíaca na depressão. *Estresse* 18, 343-352. <https://doi.org/10.3109/10253890.2015.1045868>.
- Shiozawa, P., Leiva, APG, Castro, CDC, Da Silva, ME, Cordeiro, Q., Fregni, F., Brunoni, AR, 2014a. Estimulação transcraniana por corrente contínua para transtorno de ansiedade generalizada: um estudo de caso. *Biol. Psiquiatria* 75, e17-e18. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.07.014>.
- Shiozawa, P., Leiva, APG, Castro, CDC, Enokibara, M., Cordeiro, Q., Fregni, F., Brunoni, AR, 2014b. Estimulação transcraniana por corrente contínua para transtorno de ansiedade generalizada_ um estudo de caso. *Biol. Psiquiatria* 75, e17-e18. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.07.014>.
- Silva-filho, E., Okano, AH, Morya, E., Albuquerque, J., Cachó, E., Unal, G., Bikson, M., Pegado, R., 2018. Neuromodulation trata a artralgia de Chikungunya: um ensaio clínico randomizado. *Sci. Rep.* 8, 16010. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34514-4>.
- Stein, DJ, Scott, KM, de Jonge, P., Kessler, RC, 2017. Epidemiologia da doença de ansiedade pedidos: de pesquisas a nosologia e vice-versa. *Dialogues Clin. Neurosci.* 19, 127-136.
- Todder, D., Gersh, A., Perry, Z., Kaplan, Z., Levine, J., Avirame, K., 2018. Immediate efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua na ansiedade induzida por obsessão no transtorno obsessivo-compulsivo refratário: um estudo piloto. *J. ECT* 34, e51-e57. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000473>.
- Vicario, CM, Salehinejad, MA, Felmingham, K., Martino, G., Nitsche, MA, 2019. A revisão sistemática sobre a terapêutica effectiveness da estimulação cerebral não invasiva para o tratamento de transtornos de ansiedade. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 96, 219-231. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.12.012>.
- Watson, D., Clark, LA, 1999. O manual Panas-X para o positivo e negativo affect cronograma-Forma expandida. *Ordem AJ Theory Ordered Sets Your Appl.* 277, 1-27 <https://doi.org/10.17077/48vt-m4t2>.
- Weeks, JW, Heimberg, RG, 2005. Avaliação das propriedades psicométricas do beck inventário de depressão em uma amostra de adultos não idosos de pacientes com transtorno de ansiedade generalizada. *Depress Anxiety* 22, 41-44 <https://doi.org/10.1002/da.20068>.