

# Estimulação transcraniana por corrente direta: uma alternativa promissora para o tratamento da depressão maior?

## Transcranial direct current stimulation: a promising alternative for the treatment of major depression?

Marcelo T. Berlim<sup>1</sup>, Vitor Dias Neto<sup>1</sup>, Gustavo Turecki<sup>1</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Nos últimos anos, uma série de novos tratamentos somáticos não-farmacológicos vem sendo desenvolvida para o tratamento da depressão maior e de outros transtornos neuropsiquiátricos. Dentre esses, um dos mais promissores é a estimulação transcraniana por corrente direta. **Método:** Para a presente revisão da literatura consultou-se o PubMed entre janeiro de 1985 e fevereiro de 2009. Os artigos deveriam ser publicados em língua inglesa e deveriam abordar princípios gerais da estimulação transcraniana por corrente direta e sua utilização na depressão maior. **Discussão:** Os protocolos atuais de estimulação transcraniana por corrente direta para o tratamento da depressão maior envolvem a aplicação de dois eletrodos-esponja no escalpo. Em geral, o eletrodo positivo é aplicado na região sobrejacente ao córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (região F3 do Sistema Internacional 10/20 para eletroencefalograma) e o eletrodo negativo é aplicado na região sobrejacente à área supra-orbital direita. Uma corrente elétrica direta de 1-2 mA é então aplicada entre os dois eletrodos por cerca 20 minutos, sendo as sessões de estimulação transcraniana por corrente direta realizadas diariamente durante uma a duas semanas. Estudos iniciais (incluindo um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo) demonstraram que a estimulação transcraniana por corrente direta é efetiva no tratamento da depressão maior não-complicada e que essa técnica, quando utilizada em pacientes deprimidos, está associada com melhoras na performance cognitiva (incluindo na memória de trabalho). Por fim, a estimulação transcraniana por corrente direta é segura e bem tolerada. **Conclusão:** Investigações recentes demonstram que a estimulação transcraniana por corrente direta é um importante método neuromodulatório que pode ser útil no tratamento de pacientes deprimidos. Contudo, novos estudos são necessários para esclarecer seu real papel no manejo dos transtornos depressivos.

**Descritores:** Depressão; Estimulação transcraniana por corrente direta; Encéfalo; Transtornos mentais; Literatura de revisão como assunto

### Abstract

**Objective:** In recent years, a number of new somatic (non-pharmacological treatments) have been developed for the treatment of major depression and other neuropsychiatric disorders. Among these, one of the most promising is transcranial direct current stimulation. **Method:** For the present literature review we searched the PubMed between January 1985 and February 2009. To be included, articles should be published in English and should address general principles of transcranial direct current stimulation and its use in major depression. **Discussion:** Current protocols for the treatment of major depression with transcranial direct current stimulation usually involve the application of two sponge-electrodes in the scalp. In general, the positive electrode is applied in the region above the left dorsolateral prefrontal cortex (i.e., F3 region of the 10/20 International System for EEG) and the negative electrode is applied in the region above the right supra-orbital area. A direct electrical current of 1-2 mA is then applied between the electrodes for about 20 minutes, with sessions being performed daily for one to two weeks. Initial studies (including a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial) showed that transcranial direct current stimulation is effective for the treatment of non-complicated major depression and that this technique, when used in depressed patients, is associated with improvements in cognitive performance (including working memory). Finally, transcranial direct current stimulation is safe and well tolerated. **Conclusion:** Recent studies show that transcranial direct current stimulation is an important neuromodulatory method that may be useful for the treatment of depressed patients. However, further studies are needed to better clarify its precise role in the management of depressive disorders.

**Descriptors:** Depression; Transcranial direct current stimulation; Brain; Mental disorders; Review literature as topic

<sup>1</sup> Depressive Disorders Program, Douglas Mental Health University Institute, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

**Correspondência**  
 Marcelo T. Berlim  
 6875 LaSalle Blvd., FBC-3 Pavilion  
 Rm. F-3116-2, Montréal, Québec, Canada, H4H 1R3  
 E-mail: mtberlim@gmail.com

## Neuroestimulação: relevante no tratamento dos transtornos neuropsiquiátricos?

A terapêutica com técnicas de neuroestimulação vem sendo muito utilizada como uma ferramenta adjuvante no tratamento de diversas doenças neurológicas e psiquiátricas, principalmente quando medicamentos não são eficazes<sup>1,2</sup>. A neuroestimulação utiliza técnicas específicas de acordo com a estrutura a ser estimulada (e.g., medula espinhal, núcleos cerebrais profundos ou regiões corticais)<sup>3</sup>.

A estimulação cortical é especialmente interessante, pois pode ser alcançada por via tanto invasiva (e.g., implantação cirúrgica de eletrodos e gerador de pulsos) quanto não-invasiva (e.g., estimulação transcraniana magnética ou elétrica)<sup>4</sup>. A estimulação cortical não-invasiva foi inicialmente desenvolvida para o manejo da dor crônica<sup>5</sup> e somente depois teve seu uso expandido para outras doenças.

Em teoria, qualquer transtorno psiquiátrico ou neurológico que envolva disfunção cortical primária ou secundária pode ser uma boa indicação para a estimulação cortical. Numa visão simplificada, os efeitos terapêuticos da estimulação cortical podem ser alcançados por meio da reativação de estruturas neuronais hipotivas ou da inibição de estruturas hiperativas<sup>3</sup>. Mais especificamente, as mudanças induzidas pela estimulação cortical podem afetar a excitabilidade neuronal (conforme demonstrado por estudos de excitabilidade cortical, usando pulsos magnéticos únicos e pareados), a atividade cerebral regional (demonstrado por métodos de neuroimagem funcional) ou ainda o comportamento e os sintomas (demonstrado por avaliações clínicas e neurocognitivas)<sup>3,6</sup>.

Nos últimos anos, várias técnicas de neuroestimulação vêm sendo desenvolvidas para o manejo do transtorno depressivo maior não-complicado e, em especial, da depressão resistente ao tratamento<sup>2</sup> (cuja prevalência varia entre 10-15% dos pacientes deprimidos<sup>7</sup>). Entre essas novas técnicas incluem-se a estimulação magnética transcraniana<sup>8</sup>, a estimulação cerebral profunda<sup>9</sup>, a estimulação do nervo vago<sup>10</sup> e a estimulação transcraniana por corrente direta<sup>11</sup>. Esta última é considerada uma das mais promissoras técnicas de neuroestimulação atuais e, por isso, será o foco da presente revisão.

### Metodologia da revisão da literatura

Para a presente revisão da literatura consultou-se no PubMed trabalhos datados entre janeiro de 1985 e fevereiro de 2009. Os artigos deveriam ser publicados em língua inglesa e em jornais revisados por pares. As sintaxes de busca utilizadas continham combinações das seguintes palavras no título e/ou no resumo: “*depress\**”, “*antidepress\**”, “*tDCS*”, “*direct current*”, “*stimulation*”, “*transcranial*” e “*cortical*”. Além disso, as referências bibliográficas dos artigos identificados foram inspecionadas visualmente.

### Estimulação transcraniana por corrente direta (ETCD)

#### 1. Aspectos gerais

Até recentemente, a técnica de ETCD era principalmente utilizada em experimentos animais. A maioria dos estudos em humanos foi realizada na década de 1960<sup>12-14</sup> e novos estudos a seu respeito começaram a ser publicados especialmente a partir dos anos 90.

Estudos da ETCD no tratamento da depressão maior e da esquizofrenia foram realizados nas décadas de 1960 e 1970 e demonstraram resultados inconclusivos<sup>15,16</sup> (para uma revisão mais aprofundada sobre essas investigações pioneiras, favor consultar Murphy et al.<sup>11</sup>). Os achados negativos de alguns desses estudos podem ser atribuídos ao uso de diferentes metodologias. De fato, investigações mais recentes e que utilizaram diferentes tamanhos

e posições de eletrodos, além de diferentes parâmetros de estimulação, demonstraram que a ETCD é um método capaz de modular a atividade cortical<sup>12,17</sup> e, por isso, pode ser útil no tratamento da depressão maior<sup>18,19</sup>.

A ETCD possui vantagens importantes quando comparada a outras técnicas neuromodulatórias: é fácil de ser administrada, seu equipamento pode ser facilmente transportado, é uma alternativa terapêutica relativamente barata, não-invasiva, indolor e segura, e sua forma simulada (*sham*) pode ser utilizada eficientemente em estudos duplo-cegos<sup>1,6,20</sup>.

Os protocolos atuais de ETCD para o tratamento da depressão maior geralmente envolvem a aplicação de dois eletrodos-esponja de superfície (não-metálicos) de 25-35 cm<sup>2</sup> (umedecidos em água ou em solução de NaCl) no escalpo, um servindo como anodo (pólo positivo) e o outro como catodo (pólo negativo ou eletrodo de referência). Uma corrente elétrica direta de 1-2 mA (produzida por um estimulador com corrente constante, alimentado por uma bateria comum) é aplicada entre esses dois eletrodos, por cerca de 20 minutos<sup>6,11,21</sup> (para maiores informações sobre o equipamento de ETCD, favor consultar Wagner et al.<sup>22</sup>). O fluxo de corrente do catodo para o anodo é desviado através do escalpo e move-se em direção ao córtex cerebral, levando a um aumento ou a uma diminuição da excitabilidade cortical que depende da polaridade da estimulação<sup>11</sup>. Mais especificamente, a estimulação anódica aumenta a excitabilidade cortical e a estimulação catódica a diminui<sup>17,23</sup>.

Dessa forma, na ETCD uma fraca corrente elétrica direta é aplicada na superfície do crânio, resultando em uma modulação polaridade-dependente da atividade cerebral. A densidade da corrente produzida pelos protocolos atuais de ETCD varia entre 0,029 e 0,08 mA/cm<sup>2</sup><sup>1,4,11</sup>.

Para a montagem dos eletrodos no escalpo de pacientes deprimidos utiliza-se, em geral, o Sistema Internacional 10/20 para eletroencefalograma (EEG), no qual F3 corresponde ao córtex pré-frontal dorsolateral (PFDL) esquerdo<sup>4</sup>. O eletrodo positivo (anodo) é colocado sobre a região sobrejacente à F3 e o eletrodo negativo (catodo) é colocado sobre a área supraorbital direita<sup>11</sup> (para uma representação gráfica da montagem dos eletrodos, favor consultar Murphy et al.<sup>11</sup>). Normalmente, a pele do escalpo é “pré-preparada” pelo uso de uma solução abrasiva cujo objetivo é reduzir a resistência e melhorar a homogeneidade do campo elétrico.

Durante uma sessão típica de ETCD o paciente permanece acordado e sentado confortavelmente<sup>11</sup>.

#### 2. Parâmetros gerais

A eficácia da ETCD em induzir modificações agudas na polaridade da membrana neuronal depende da densidade da corrente (que determina a força do campo elétrico induzido) e é determinada pelo quociente entre a força da corrente e o tamanho do eletrodo<sup>1,14</sup>. Além disso, demonstrou-se, em humanos, que densidades mais elevadas de corrente elétrica resultam em efeitos corticais mais significativos<sup>1,24,25</sup>.

Outro importante parâmetro da ETCD é a duração da estimulação. Considerando uma densidade de corrente constante, o aumento da duração da estimulação determina a ocorrência e a manutenção dos efeitos pós-estimulatórios<sup>22</sup>. Além disso, um fator crucial para determinar a população neuronal estimulada é a orientação do campo elétrico, que é definida geralmente pela posição dos eletrodos no escalpo e por sua polaridade<sup>22</sup>.

O aumento da focalização da ETCD pode ser alcançado, por exemplo, pela redução do tamanho do eletrodo responsável pela

estimulação cortical (mantendo-se a densidade da corrente constante), pela redução da densidade da corrente no eletrodo referência ou ainda pela utilização de um eletrodo referência extra-encefálico<sup>1</sup>.

Como o aumento da densidade da corrente elétrica provoca um aumento da sensação cutânea de dor e afeta diferentes populações de neurônios (por uma maior penetração do campo elétrico efetivo), recomenda-se, em geral, o aumento da duração da estimulação e não da densidade da corrente para prolongar os efeitos da ETCD<sup>22</sup>.

Para aplicações repetidas de ETCD, sugere-se um intervalo suficientemente longo entre as sessões para evitar efeitos cumulativos indesejados. A duração desse intervalo depende do procedimento de estimulação. Se o objetivo é induzir mudanças estáveis na função cortical, sessões diárias de ETCD podem ser adequadas<sup>11,22</sup>. Contudo, novos estudos são necessários para estabelecer com maior precisão o intervalo ideal entre as sessões de ETCD.

Por fim, para estudos envolvendo ETCD simulada (*sham*), os melhores resultados são obtidos por meio do aumento e da diminuição gradual da corrente elétrica no início e no fim da sessão de estimulação, respectivamente<sup>20</sup>. Mesmo assim, alguns pacientes conseguem discernir a estimulação real da simulada e, por isso, é importante a utilização de questionários pós-estimulação para verificar a eficácia dos estudos cegos<sup>1</sup>.

### 3. Mecanismo de ação

Durante a estimulação do córtex motor e visual, a ETCD anódica está associada com um aumento da excitabilidade cortical, sendo o efeito inverso observado durante a aplicação da ETCD catódica<sup>26</sup>. Os efeitos de inibição cortical sugerem que a ETCD modula a excitabilidade tanto dos interneurônios inibitórios quanto dos neurônios excitatórios<sup>6</sup>.

Investigações farmacológicas oferecem algumas pistas sobre o mecanismo neurofisiológico da ETCD<sup>6</sup>. Em especial, demonstrou-se que bloqueadores dos canais de cálcio e de sódio eliminaram os efeitos da estimulação anódica em curto e longo prazos, enquanto que bloqueadores dos canais de glutamato eliminaram apenas os efeitos em longo prazo<sup>27</sup>.

Os efeitos produzidos pela ETCD podem induzir processos neuroplásticos sinápticos (por meio, por exemplo, da potenciação em longo prazo [*long-term potentiation*]), sendo a duração desses efeitos dependente da intensidade da estimulação. Além disso, propôs-se que os efeitos pós-ETCD pudessem ser explicados pela modulação da atividade de receptores do ácido *N*-metil-*D*-Aspartato (NMDA)<sup>27</sup>.

Em resumo, apesar de o mecanismo de ação específico da ETCD ainda não estar completamente esclarecido, ele parece envolver uma combinação de efeitos hiper- e despolarizantes nos axônios neuronais, assim como alterações da função sináptica<sup>1,6</sup>. Contudo, ainda não existem evidências diretas de que a ETCD influencie neurotransmissores<sup>11</sup>.

### 4. Eficaz no tratamento da depressão maior?

A primeira investigação pós-1970 sobre a eficácia da ETCD na depressão maior foi publicada em 2006 por Fregni et al.<sup>18</sup>. Esse estudo piloto investigou a eficácia da estimulação anódica do córtex PFDL esquerdo em 10 pacientes deprimidos que foram randomizados alternativamente para o tratamento ativo e para a estimulação simulada (*sham*). A abordagem utilizada incluiu sessões de ETCD de 20 minutos administradas “dia sim” e “dia não” por um total de cinco dias com corrente de 1 mA. Os resultados demonstraram que quatro dos cinco pacientes submetidos à estimulação ativa

apresentaram uma redução significativa dos sintomas depressivos (i.e., cerca de 60% de redução de acordo com a Escala de Depressão de Hamilton [HAM-D] e mais de 70% de acordo com o Inventário de Depressão de Beck [BDI]), enquanto que o grupo controle não apresentou melhora clínica.

Outro estudo comparou a ETCD ao tratamento farmacológico com fluoxetina (20mg/dia) em 42 pacientes deprimidos<sup>28</sup>. Os parâmetros utilizados foram similares aos descritos por Boggio et al.<sup>21</sup> (ver abaixo). Embora os pacientes não tenham sido avaliados simultaneamente, os resultados demonstraram uma redução significativa dos sintomas depressivos (de acordo com o BDI) após duas semanas de ETCD *versus* a ETCD simulada ( $p = 0,0002$ ), e uma redução similar àquela observada após seis semanas de tratamento com a fluoxetina ( $p = 0,54$ ). Mais especificamente, após duas semanas de ETCD ativa observou-se uma redução de 43,1% ( $\pm 30,9$ ) no escore da BDI *versus* 15% ( $\pm 35,2$ ) após duas semanas de fluoxetina. Contudo, a melhora dos sintomas depressivos foi similar entre os dois grupos após seis semanas de fluoxetina (i.e., 36,2% [ $\pm 38,9$ ] e 38,1% [ $\pm 36,9$ ], respectivamente). Os escores da HAM-D demonstraram resultados similares. Assim, a ação antidepressiva da ETCD ativa foi observada mais rapidamente do que aquela associada com a fluoxetina.

O principal estudo sobre a ETCD no tratamento da depressão maior foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo publicado em 2008 por Boggio et al.<sup>21</sup>. Seu objetivo principal foi o de determinar a eficácia em curto prazo da estimulação anódica ativa do córtex PFDL esquerdo quando comparada tanto com uma estimulação-controle simulada (*sham*) quanto com uma estimulação-controle ativa do córtex occipital. Esse controle ativo foi empregado para excluir a possibilidade de que a estimulação catódica da região supra-orbital direita pudesse ter algum efeito clínico relevante (uma vez que durante a ETCD ocorre tanto estimulação anódica quanto catódica). Neste ensaio, foram investigados 40 pacientes com diagnóstico de transtorno depressivo maior sem tratamento farmacológico por pelo menos dois meses. O protocolo de ETCD envolveu sessões diárias (por 20 minutos) por um período de duas semanas com uma corrente de 2 mA. Os resultados foram encorajadores: a estimulação anódica ativa do córtex PFDL foi associada com uma redução significativa dos sintomas depressivos avaliados tanto pela HAM-D ( $p = 0,0018$  *versus* ETCD simulada [*sham*] e  $p = 0,009$  *versus* ETCD occipital) quanto pelo BDI ( $p = 0,0045$  *versus* ETCD simulada [*sham*]). Além disso, a ETCD ativa foi associada com maiores taxas de resposta ao tratamento (definidas como uma redução  $\geq 50\%$  no escore da HAM-D;  $p = 0,019$ ) e de remissão clínica (definida como um escore  $\leq 7$  na HAM-D;  $p = 0,02$ ). A melhora clínica permaneceu significativa por pelo menos 30 dias após o fim do tratamento.

Contudo, um estudo piloto recente (duplo-cego, randomizado e placebo-controlado) envolvendo 10 pacientes com depressão resistente ao tratamento (i.e., ausência de resposta a pelo menos dois antidepressivos no episódio atual) não foi capaz de demonstrar diferença significativa entre a ETCD ativa e a simulada (*sham*)<sup>29</sup>. Contudo, apesar de utilizarem uma montagem de eletrodos similar àquela descrita por Boggio et al.<sup>21</sup>, a corrente empregada foi de apenas 1mA e esse fato (somado ao pequeno número de participantes) pode explicar os resultados negativos encontrados.

### 5. Efeitos adversos

A experiência acumulada nas últimas quatro décadas demonstra que a ETCD está associada apenas com efeitos colaterais leves e transitórios (tanto em voluntários normais quanto em indivíduos com

variados transtornos neuropsiquiátricos)<sup>30,31</sup>. Contudo, os limites seguros de duração e de intensidade de corrente ainda permanecem não totalmente esclarecidos<sup>1</sup>.

Os efeitos adversos mais comumente associados ao tratamento da depressão maior pela ETCD incluem cefaléia transitória leve (com duração inferior à uma hora) e sensação de prurido e eritema transitório leve no local da estimulação (o último com duração inferior a 40 minutos)<sup>18,21,28</sup>. Outros efeitos colaterais menos prevalentes incluem náusea, dificuldade de concentração, fosfenos visuais e vertigem<sup>11</sup>.

Por fim, os efeitos adversos secundários à ETCD podem ser minimizados por meio do aumento e da diminuição gradual da corrente elétrica durante o início e o fim da sessão, respectivamente<sup>1,4</sup>.

## 6. Efeitos cognitivos na depressão maior

Um estudo recente avaliou o impacto neurocognitivo da ETCD na depressão maior<sup>32</sup>. Para tanto, 26 pacientes deprimidos foram randomizados para receber alternativamente ETCD anódica no córtex PFDL esquerdo, ETCD anódica no córtex occipital e ETCD simulada (*sham*) (com montagem e parâmetros similares aos utilizados por Boggio et al.<sup>21</sup>). Para a avaliação da função cognitiva, os pacientes foram submetidos a uma tarefa do tipo “go-no-go” afetiva logo antes e após a ETCD (para maiores informações sobre essa tarefa, favor consultar Murphy et al.<sup>33</sup>). Análises *post-hoc* demonstraram que uma única sessão de ETCD ativa foi associada com uma melhora significativa da performance dos pacientes deprimidos (conforme demonstrado pelo aumento no número de respostas corretas;  $p = 0,005$ ). Além disso, esse efeito foi específico para figuras com valência emocional positiva. Contudo, essa mudança no desempenho ocorreu apenas quanto à acurácia (e não quanto à velocidade da performance) e não foi correlacionada com alterações do humor observadas após 10 dias de ETCD.

Em um estudo randomizado anterior, Fregni et al. avaliaram a performance cognitiva de 18 pacientes deprimidos antes e depois de cinco sessões de ETCD ativa (administrada sobre o córtex PFDL) ou de ETCD simulada<sup>34</sup>. Para tanto, utilizaram uma série de testes neuropsicológicos associados com a função pré-frontal. A análise estatística demonstrou uma melhora significativa na memória de trabalho (*working memory*; de acordo com dois testes específicos) apenas após a ETCD ativa ( $p = 0,009$  e  $p = 0,048$ , respectivamente).

## Conclusão

A ETCD é uma das mais promissoras técnicas de neuromodulação atuais. Estudos recentes demonstraram que ela pode ser útil no tratamento da depressão maior e de uma série de outros transtornos neuropsiquiátricos. Contudo, novas investigações (com amostras maiores e em populações distintas) são necessárias para confirmar a utilidade da ETCD na depressão e para determinar, entre outras coisas, quais os parâmetros ótimos de estimulação e as montagens de eletrodos mais eficazes e bem toleradas. Além disso, a combinação da ETCD com diferentes formas de psicoterapia, medicação e intervenção somática podem expandir significativamente o arsenal disponível para o tratamento do transtorno depressivo. O uso de ferramentas de investigação específicas (e.g., neuroimagem), por sua vez, podem ajudar a esclarecer os mecanismos de ação subjacentes a essa técnica neuromodulatória.

Por fim, a ETCD pode ser considerada como uma alternativa terapêutica potencialmente útil para nações em desenvolvimento como o Brasil<sup>35</sup>, uma vez que o equipamento necessário é simples, relativamente barato (podendo custar menos de 200 dólares) e reutilizável.

## Financiamento e conflito de interesses

Membro do grupo de autores	Local de trabalho	Verba de pesquisa <sup>1</sup>	Outro apoio à pesquisa ou educação médica continuada <sup>2</sup>	Honorários de palestrante	Participação acionária	Consultor/ Conselho consultivo	Outro <sup>3</sup>
Marcelo T. Berlim	McGill	-	-	-	-	RBP	-
Vitor Dias Neto	McGill	-	-	-	-	-	-
Gustavo Turecki	McGill	CIHR***	-	-	-	RBP	-

\* Modesto

\*\* Significativa

\*\*\* Significativa. Montantes fornecidos à instituição do autor ou a colega para pesquisa onde o autor tem participação, não diretamente ao autor.

Nota: CIHR = Canadian Institutes of Health Research; FRSQ = Fonds de La Recherche en Santé Québec; AFSP = American Foundation for Suicide Prevention; NIMH = National Institute of Mental Health; RBP = Revista Brasileira de Psiquiatria.

Para mais informações, ver Instruções aos autores.

## Referências

- Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, Paulus W. Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008. *Brain Stimulation*. 2008;1(3):206-23.
- Marangell LB, Martinez M, Jurdi RA, Zboyan H. Neurostimulation therapies in depression: a review of new modalities. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;116(3):174-81.
- Lefaucheur JP. Principles of therapeutic use of transcranial and epidural cortical stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(10):2179-84.
- Fregni F, Pascual-Leone A. Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology-perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3(7):383-93.
- Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1991;52:137-9.
- Been G, Ngo TT, Miller SM, Fitzgerald PB. The use of tDCS and CVS as methods of non-invasive brain stimulation. *Brain Res Rev*. 2007;56(2):346-61.
- Berlim MT, Turecki G. Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry*. 2007;52(1):46-54.
- Daskalakis ZJ, Levinson AJ, Fitzgerald PB. Repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: a review. *Can J Psychiatry*. 2008;53(9):555-66.



9. Giacobbe P, Kennedy SH. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a psychiatric perspective. *Curr Psychiatry Rep.* 2006;8(6):437-44.
10. Nahas Z, Burns C, Foust MJ, Short B, Herbsman T, George MS. Vagus nerve stimulation (VNS) for depression: what do we know now and what should be done next? *Curr Psychiatry Rep.* 2006;8(6):445-51.
11. Murphy DN, Boggio P, Fregni F. Transcranial direct current stimulation as a therapeutic tool for the treatment of major depression: insights from past and recent clinical studies. *Curr Opin Psychiatry.* 2009 (In press).
12. Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW. The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *J Physiol.* 1964;172:369-82.
13. Creutzfeldt OD, Fromm GH, Kapp H. Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Exp Neurol.* 1962;5:436-52.
14. Purpura DP, McMurtry JG. Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J Neurophysiol.* 1965;28:166-85.
15. Lolas F. Brain polarization: behavioral and therapeutic effects. *Biol Psychiatry.* 1977;12(1):37-47.
16. Nias DK. Therapeutic effects of low-level direct electrical currents. *Psychol Bull.* 1976;83(5):766-73.
17. Nitsche MA, Liebetanz D, Antal A, Lang N, Tergau F, Paulus W. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation-technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol.* 2003;56:255-76.
18. Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Marcolin MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A. Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disord.* 2006;8(2):203-4.
19. Nitsche MA. Transcranial direct current stimulation: a new treatment for depression? *Bipolar Disord.* 2002;4 Suppl 1:98-9.
20. Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2006;117(4):845-50.
21. Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, Myczkowski ML, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11(2):249-54.
22. Wagner T, Valero-Cabre A, Pascual-Leone A. Noninvasive human brain stimulation. *Annu Rev Biomed Eng.* 2007;9:527-65.
23. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology.* 2001;57(10):1899-901.
24. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol.* 2000;527(Pt 3):633-9.
25. Iyer MB, Mattu U, Grafman J, Lomarev M, Sato S, Wassermann EM. Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology.* 2005;64(5):872-5.
26. Sparing R, Mottaghy FM. Noninvasive brain stimulation with transcranial magnetic or direct current stimulation (TMS/tDCS)-From insights into human memory to therapy of its dysfunction. *Methods.* 2008;44(4):329-37.
27. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, Henning S, Tergau F, Paulus W. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol.* 2003;553(Pt 1):293-301.
28. Rigonatti SP, Boggio PS, Myczkowski ML, Otta E, Fiquier JT, Ribeiro RB, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F. Transcranial direct stimulation and fluoxetine for the treatment of depression. *Eur Psychiatry.* 2008;23(1):74-6.
29. Palm U, Keeser D, Schiller C, Fintescu Z, Reisinger E, Mulert C, Pogarell O, Möller HJ, Padberg F. Transcranial direct current stimulation in therapy-resistant depression: preliminary results from a double-blind, placebo-controlled study. *Brain Stimulation.* 2008;1(3):241-42.
30. 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):208-14.
31. Nitsche MA, Liebetanz D, Lang N, Antal A, Tergau F, Paulus W. Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clin Neurophysiol.* 2003;114(11):2220-3.
32. Boggio PS, Berrmpohl F, Vergara AO, Muniz AL, Nahas FH, Leme PB, Rigonatti SP, Fregni F. Go-no-go task performance improvement after anodal transcranial DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *J Affect Disord.* 2007;101(1-3):91-8.
33. Murphy FC, Sahakian BJ, Rubinsztein JS, Michael A, Rogers RD, Robbins TW, Paykel ES. Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression. *Psychol Med.* 1999;29(6):1307-21.
34. Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A. Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. *Depress Anxiety.* 2006;23(8):482-484.
35. Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, Pascual-Leone A. Transcranial direct current stimulation. *Br J Psychiatry.* 2005;186:446-7.