

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

SEGURANÇA E EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR  
CORRENTE CONTÍNUA DOMICILIAR NO TRATAMENTO DE SINTOMAS  
DEPRESSIVOS EM ADULTOS COM EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL: UM  
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO, CONTROLADO POR  
SHAM.

SUELEN MANDELLI MOTA

Porto Alegre

2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

SEGURANÇA E EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR  
CORRENTE CONTÍNUA DOMICILIAR NO TRATAMENTO DE SINTOMAS  
DEPRESSIVOS EM ADULTOS COM EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL: UM  
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO, CONTROLADO POR  
SHAM.

SUELEN MANDELLI MOTA

Orientador: Prof. Dr. Marino Muxfeldt Bianchin

Co-orientador: Prof. Dr. Wolnei Caumo

Tese de Doutorado em Medicina: Ciências  
Médicas, pelo Programa de Pós-Graduação em  
Medicina: Ciências Médicas da Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre

2021

### CIP - Catalogação na Publicação

Mota, Suelen Mandelli  
SEGURANÇA E EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA  
POR CORRENTE CONTÍNUA DOMICILIAR NO TRATAMENTO DE  
SINTOMAS DEPRESSIVOS EM ADULTOS COM EPILEPSIA DO LOBO  
TEMPORAL: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO,  
CONTROLADO POR SHAM. / Suelen Mandelli Mota. -- 2021.  
94 f.  
Orientador: Marino Muxfeldt Bianchin.

Coorientador: Wolnei Caumo.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2021.

1. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua.  
2. Epilepsia do Lobo Temporal. 3. Sintomas  
Depressivos. 4. Neuromodulação. 5. Intervenções  
Não-Farmacológicas. I. Bianchin, Marino Muxfeldt,  
orient. II. Caumo, Wolnei, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Márcia Lorena Fagundes Chaves

(UFRGS)

Prof. Dra. Iraci Lucena da Silva Torres

(UFRGS)

Dra. Rosane Brondani

(UFRGS)

Prof. Dr. Jeverson Rogério Costa Reichow

(UNESC)

“Eu, sozinha, não posso mudar o mundo, mas posso lançar uma pedra sobre as águas para criar muitas ondulações”, Madre Teresa

## **Agradecimentos**

Para realizar este trabalho, primeiramente agradeço aos meus pais, que me deram a vida, conduziram-me com beleza e maestria por uma vida de valorização da ciência, do estudo e dos valores humanos que contribuem ao desenvolvimento. Reconheço vocês em cada nuance do meu ser. Assim é o amor. Honro toda a minha ancestralidade que sustenta a força que incorporo em todas as minhas realizações.

A ciência evolui a partir dos sólidos blocos que já foram construídos. Desta forma, agradeço ao meu orientador, prof. Dr. Marino Muxfeldt Bianchin, que, com sua bagagem e grande experiência científica, ajudou a direcionar, estruturar e lapidar este trabalho. Agradeço também ao meu coorientador prof. Dr. Wolnei Caumo que, com maestria e impecabilidade, ensinou-me não apenas conhecimentos teóricos, mas também sobre a importância da dedicação e da profunda entrega à ciência. Agradeço aos pesquisadores que forneceram os dados de estudos anteriores, formando o pilar que possibilita o avanço.

Agradeço a toda as pessoas que participaram direta ou indiretamente desta tese. O trabalho em equipe é fundamental. Agradeço à equipe envolvida nos procedimentos realizados. Não é possível fazer ciência sozinho. Agradeço também aos participantes do estudo pela confiança e pela disponibilidade de caminhar conosco no desbravamento desta ferramenta e caminho de saúde.

Agradeço à Universidade Federal do Rio Grande do Sul que forneceu os substratos acadêmicos necessários para a construção da minha formação como pesquisadora e agradeço ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre por sediar a realização deste estudo, fornecendo as estruturas físicas necessárias, bem como o financiamento do estudo por meio do Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE). Agradeço à Comissão de Apoio à Pesquisa (CAPES), instituição que fomentou este estudo através da bolsa de pesquisa.

## RESUMO

**Introdução:** A epilepsia do lobo temporal (ELT) é a mais frequente forma de epilepsia focal e está associada a elevados índices de transtornos cognitivos, comportamentais e/ou psicossociais. Foi demonstrado que não só o controle das crises, como também o tratamento das comorbidades psiquiátricas e o ambiente psicossocial são importantes para a qualidade de vida das pessoas com epilepsia. No entanto, muitas vezes indivíduos com sintomas depressivos são refratários ao tratamento farmacológico. A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua Domiciliar (ETCCd), pode ser uma interessante opção terapêutica não farmacológica para o tratamento de transtorno de humor em pessoas com ELT e por isso precisa ser melhor estudada.

**Objetivo:** Avaliar o efeito do tratamento com ETCCd nos sintomas depressivos de pacientes com ELT.

**Métodos:** Este ensaio clínico duplo-cego randomizou 26 adultos com ELT e sintomas depressivos em dois grupos simétricos: ETCCd ativa ou sham. Os participantes utilizaram a ETCCd por 20 minutos diários, 5 dias por semana durante 4 semanas, seguida de manutenção da aplicação da ETCC no laboratório de pesquisa 1 vez por semana por 3 semanas. A corrente aplicada foi de 2mA, bilateralmente sobre o córtex pré-frontal dorsolateral sendo o ânodo posicionado à esquerda e o cátodo à direita. Os participantes foram avaliados nos dias 1, 15, 30 e 60 do estudo, utilizando o Inventário de Depressão de Beck II (BDI). Uma avaliação de seguimento foi realizada cerca de 1 ano após o término do estudo.

**Resultados:** Os grupos não diferiram em relação às características clínicas, socioeconômicas e psicométricas na avaliação inicial. Embora não tenha havido diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação aos efeitos adversos relatados, frequência das crises ou abandono do estudo, em média os participantes realizaram apenas 13 sessões eficazes de ETCC em casa em ambos os grupos. Houve muitas faltas nas avaliações devido à indisponibilidade dos participantes em retornar ao centro de pesquisa. Em média, entre o 1º e o 60º dia, o escore do BDI diminuiu 43,93% no grupo ativo e 44,67% no grupo Sham ( $\Delta BDI_{\text{final}} - \text{inicial} = -12,54$  vs  $-12,20$ ,  $p = 0,68$ ). A melhora semelhante nos sintomas depressivos entre os dois grupos pode ser decorrente da interação entre os participantes e o grupo de pesquisa associada ao efeito placebo da intervenção, e não apenas à intervenção ETCCd em si. Estes resultados apresentam a problemática de aderência a esse tipo de tratamento e incentivam o estudo de melhores intervenções não-farmacológicas para o tratamento desses pacientes.

**Palavras-chave:** Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua; Epilepsia do Lobo Temporal; Sintomas Depressivos; Neuromodulação; Intervenções Não-Farmacológicas.

**Identificador ClinicalTrials.gov:** NCT03871842

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Temporal Lobe Epilepsy (TLE) is the most frequent form of focal epilepsy and is associated with high rates of cognitive, behavioral and psychosocial disorders. It has been shown that not only the control of crises, but also the treatment of psychiatric comorbidities and the psychosocial environment are important for the quality of life of people with epilepsy. However, individuals with depressive disorder do not always respond to treatment with antidepressant medications. Home-Based Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS-hb), can be an interesting non-pharmacological therapeutic option for the treatment of mood disorder in people with TLE and therefore needs to be better studied.

**Objective:** To evaluate the effect of treatment with ETCCd on depressive symptoms in patients with TLE.

**Methods:** This double-blind clinical trial randomized 26 adults with TLE and depressive symptoms into two symmetrical groups: active or sham tDCS-hb. Participants used tDCS-hb for 20 minutes daily, 5 days a week for 4 weeks, followed by maintaining the application of tDCS in the research laboratory once a week for 3 weeks. The applied current was 2mA, bilaterally over the dorsolateral prefrontal cortex with the anode positioned on the left and the cathode on the right. Participants were assessed on days 1, 15, 30 and 60 of the study, using the Beck Depression Inventory II (BDI). A follow-up evaluation was carried out approximately 1 year after the end of the study.

**Results:** The groups did not differ in relation to clinical, socioeconomic and psychometric characteristics in the initial assessment. Although there was no statistically significant difference between the groups in relation to the reported adverse effects, frequency of seizures or dropping out of the study, on average the participants had only 13 effective sessions of tDCS at home in both groups. There were many absences in the evaluations due to the unavailability of the participants to return to the research center. On average, between the 1st and the 60th day, the BDI score decreased by 43.93% in the active group and 44.67% in the Sham group ( $\Delta BDI_{\text{final}} - \text{initial} = -12.54$  vs  $-12.20$ ,  $p = 0,68$ ). The similar improvement in depressive symptoms between the two groups was attributed to the interaction between the participants and the research group associated with placebo effect, rather than the tDCS-hb intervention itself. These results present the problem of adherence to this type of treatment and encourage the study of better non-pharmacological interventions for the treatment of these patients.

**Keywords:** Transcranial direct current stimulation; Temporal Lobe Epilepsy; Depressive symptoms; Neuromodulation; Non-Pharmacological Interventions.

**ClinicalTrials.gov Identifier:** NCT03871842



## LISTA DE TABELAS DO ARTIGO CIENTÍFICO 1

<b>Table 1.</b> Clinical and Sociodemographic Data of the Population Sample.....	68
<b>Table 2.</b> Frequency of seizures.....	69
<b>Table 3.</b> Adverse effects to the use of tDCS in number of people.....	70
<b>Table 4.</b> Adverse Effects – Type of Adverse Event.....	71
<b>Table 5.</b> Adherence to the use of home-based tDCS.....	71
<b>Table 6.</b> Effect of treatment on depressive symptoms, quality of life and anxiety.....	73

## LISTA DE FIGURAS DA TESE

<b>Figura 1.</b> Estratégia de busca de referência bibliográfica.....	16
<b>Figura 2.</b> Equipamento de ETCC domiciliar.....	24
<b>Figura 3.</b> Mapa Conceitual.....	36

## LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO 1

<b>Figure 1.</b> Study timeline.....	65
<b>Figure 2.</b> Assessment of depressive symptoms in Active and Sham tDCS groups.....	72
<b>Figure 3.</b> Quality of life assessment in Active and Sham tDCS groups.....	74
<b>Figure 4.</b> Anxiety symptoms evaluation in Active and Sham groups.....	75

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AED	Antiepileptic Drugs
BDI	Inventário de Depressão de Beck / Beck Depression Inventory
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CPFDL	Córtex Pré-Frontal Dorsolateral
DAD	Fármacos Antidepressivos / Antidepressant Drugs
DLP	Depressão de Longo Prazo
DLPFC	Dorsolateral Pre-Frontal Cortex
DNA	Ácido Desoxiribonucleico
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
EEG	Eletroencefalografia
ELT	Epilepsia do Lobo Temporal
ETCC	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua
FAE	Fármacos Antiepilépticos
GABA	Gamma AminoButyric Acid
GEE	Generalized Estimating Equations model
HAM-A	Escala de Ansiedade de Hamilton
ILAE	Liga Internacional contra a Epilepsia
ISRS	Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina
NMDA	N-methyl-D-aspartate
PCE	Pessoa com Epilepsia
PLP	Potenciação de Longo Prazo
PWE	People With Epilepsy
QOLIE-31	Questionário sobre Qualidade de Vida em Epilepsia
SCID	Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
tDCS	transcranial Direct Current Stimulation
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TLE	Temporal Lobe Epilepsy

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	15
2.1 Estratégias para Localizar e Selecionar as Informações.....	15
2.2 A Epilepsia do Lobo Temporal.....	17
2.3 Comorbidades Psiquiátricas em Epilepsia.....	18
2.4 Métodos de Avaliação Psiquiátrica.....	21
2.5 Tratamento dos Transtornos de Humor e de Ansiedade na Epilepsia.....	22
2.6 Fundamentos sobre ETCC.....	23
2.7 ETCC de Uso Domiciliar.....	24
2.8 Efeito da ETCC em Indivíduos com Epilepsia.....	25
2.9 Efeito da ETCC em Indivíduos com Depressão.....	26
2.10 Efeito da ETCC em Indivíduos com Ansiedade.....	28
2.11 Segurança da ETCC.....	29
2.11.1 Segurança da ETCC na Epilepsia.....	30
2.11.2 Segurança da ETCC nos Transtornos Psiquiátricos.....	31
2.12 Fatores que podem Influenciar o Efeito da ETCC.....	32
2.12.1 Idade.....	32
2.12.2 Gênero.....	33
2.12.3 Medicacões.....	34
2.12.4 Escolaridade.....	35
3. MARCO CONCEITUAL.....	36
4. JUSTIFICATIVA.....	37
5. OBJETIVOS.....	38
5.1 Objetivo Primário.....	38
5.2 Objetivos Secundários.....	38
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39
7. ARTIGO.....	58
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	86
9. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	87
10. APÊNDICE – PREMIAÇÕES.....	88
11. ANEXOS.....	89
11.1 Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	89
11.2 Consort.....	92

## 1. INTRODUÇÃO

A epilepsia do lobo temporal (ELT) é a mais frequente forma de epilepsia focal referida nos centros cirúrgicos e frequentemente não responde ao tratamento farmacológico (Télliez-Zenteno & Hernández-Ronquillo, 2012). Por acometer centros importantes do sistema límbico, a ELT está associada a elevados índices de transtornos cognitivos, comportamentais e/ou psicossociais, sendo que, mesmo subnotificados, os transtornos de humor são observados em aproximadamente 30% desses indivíduos (Garcia, 2012; Berg, Altalib, & Devinsky, 2017; Ertem et al., 2017), seguidos pelo transtorno de ansiedade com prevalência estimada em cerca de 16% nesta população até 2016 (Bragatti et al., 2011; Arulsamy & Shaikh, 2016). Os transtornos depressivos e de ansiedade são frequentemente comórbidos e envolvem sintomas afetivos negativos (Olino, Klein, Lewinsohn, Rohde, & Seeley, 2008; Kwon & Park, 2014a).

Foi demonstrado que não só o controle das crises, mas também o tratamento das comorbidades psiquiátricas e o ambiente psicossocial dos pacientes são importantes para a qualidade de vida das pessoas com epilepsia (PCE) (Boylan et al., 2004; Mahrer-Imhof et al., 2013). No entanto, nem sempre os indivíduos com transtorno depressivo respondem ao tratamento com fármacos antidepressivos (Parikh & Lebowitz, 2004; Lepine et al., 2012).

A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) pode ser uma opção terapêutica complementar para o tratamento de transtornos psiquiátricos em PCE (Liu A. et al., 2016). Estudos demonstram que indivíduos com transtorno depressivo e de ansiedade (com exceção do transtorno de ansiedade generalizada) apresentam hipoatividade cortical no hemisfério cerebral esquerdo e aumento da excitabilidade cortical no hemisfério cerebral direito (Nitschke & Heller, 2005; Grimm et al., 2008). Desta forma, embora os resultados do tratamento com ETCC nos transtornos de humor ainda sejam mistos (Michael A Nitsche et al., 2009; Bennabi et al., 2015; Meron et al., 2015), o posicionamento do eletrodo anódico (excitatório) sobre o córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL) esquerdo e o eletrodo catódico (inibitório) sobre o CPF DL direito pode ser promissor na melhora dos sintomas depressivos e de ansiedade (Boggio et al., 2008; Loo et al., 2012; Andre R. Brunoni et al., 2017a), com consequente impacto na qualidade de vida.

O único estudo antecedente que utilizou ETCC anódica sobre o CPFDL esquerdo para o tratamento dos sintomas depressivos de pessoas com epilepsia do lobo temporal (5 sessões, 2mA), avaliou sintomas depressivos mínimos e leves e, por este motivo, obteve um tamanho de efeito pequeno (Liu A. et al., 2016). Como a ETCC induz um processo de neuromodulação (Medeiros et al., 2012), testamos a hipótese de que um tratamento expandido para 23 sessões com este mesmo protocolo de ETCC poderia oferecer resultados mais robustos no tratamento de sintomas depressivos de pessoas com ELT. Considerando que o acompanhamento ambulatorial diário continuado é inviável para grande parte dos indivíduos, utilizamos neste estudo o dispositivo de ETCC portátil de fácil uso domiciliar, desenvolvido e validado pelo grupo de Dor e Neuromodulação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Carvalho et al., 2018).

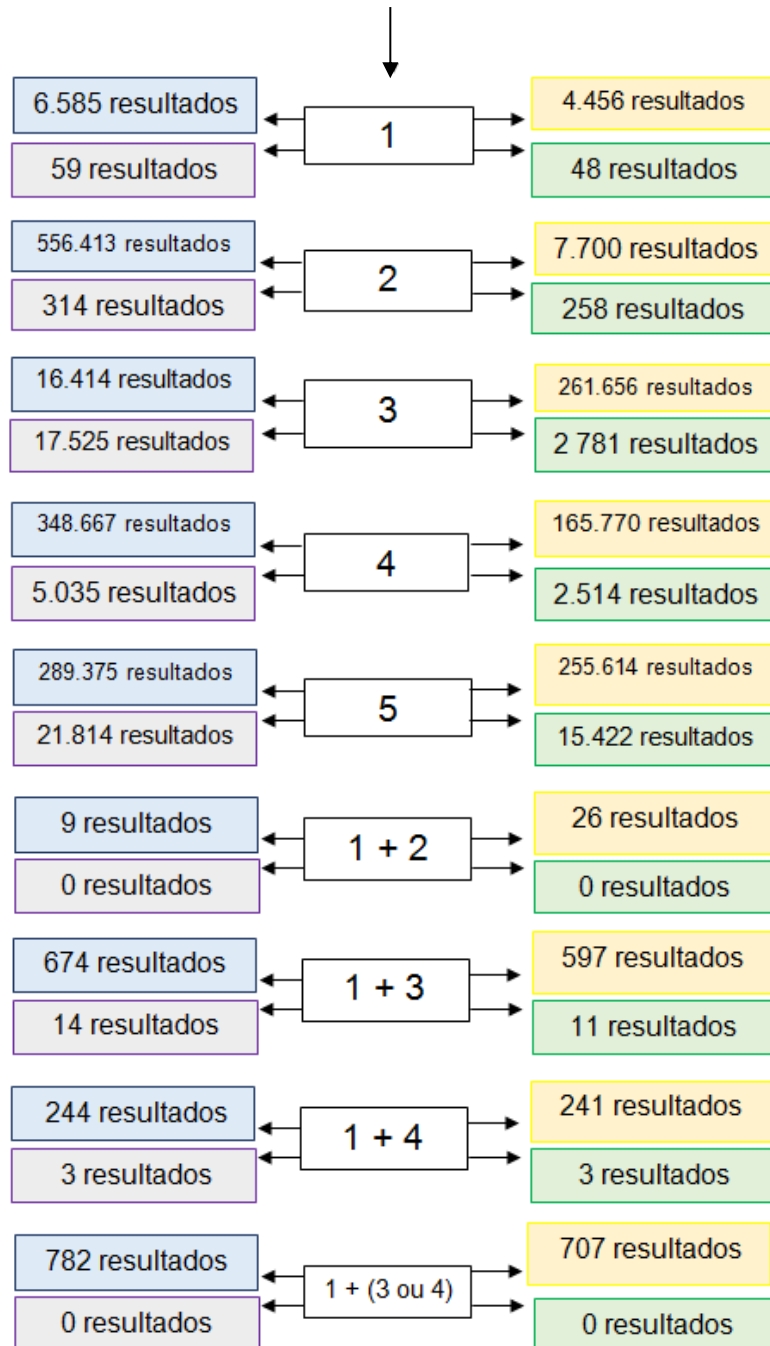
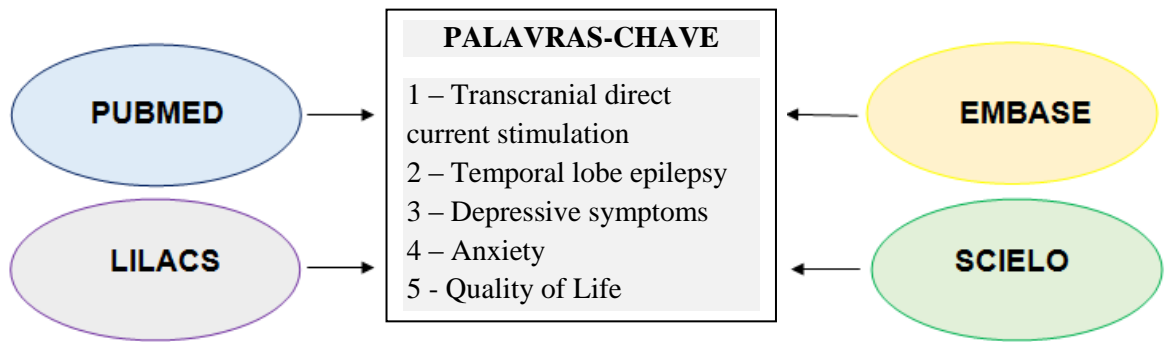
Desta forma, objetivamos analisar o impacto clínico da ETCC domiciliar nos sintomas depressivos em indivíduos com epilepsia do lobo temporal. Esperamos, assim, colaborar de forma direta para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas de indivíduos com epilepsia e transtornos do humor associados. Esperamos também, adicionar conhecimento sobre a biossegurança e possíveis efeitos comportamentais da ETCC domiciliar em pessoas com epilepsia do lobo temporal.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

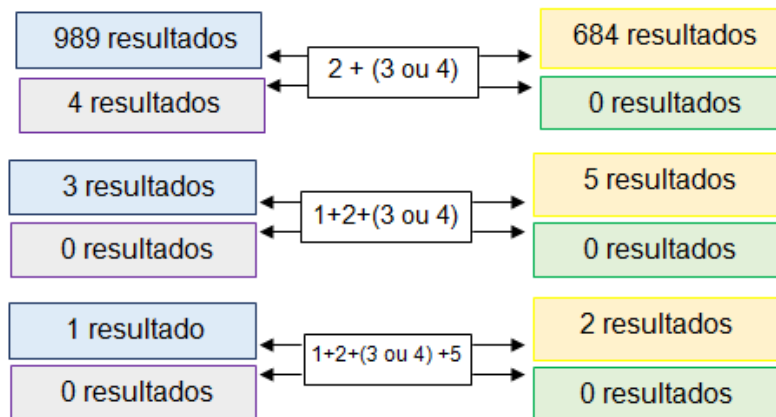
### 2.1 Estratégias Para Localizar e Selecionar as Informações

Esta revisão da literatura está focada nos aspectos relacionados ao efeito da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua nos sintomas depressivos, ansiosos e na qualidade de vida de pessoas com Epilepsia do Lobo Temporal. A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: MEDLINE (PubMed), EMBASE, SciELO e Lilacs, sem período delimitado. Foram realizadas buscas por meio dos descritores [MeSH (MEDLINE/PubMed), Emtree (EMBASE), DeCS (Lilacs)], além de palavras-chave quando os termos não foram encontrados. Exemplifico a seguir os termos utilizados na busca na base Pubmed. Para a busca nas outras bases, os termos foram adaptados correspondentemente: **(1) Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua:** Transcranial Direct Current Stimulation[mh] OR tDCS[tw] OR Transcranial Direct Current Stimulation\*[tw] OR Transcranial Random Noise Stimulation\*[tw] OR Transcranial Alternating Current Stimulation\*[tw] OR Transcranial Electrical Stimulation\*[tw]; **(2) Epilepsia do Lobo Temporal:** Epilepsy, Temporal Lobe[mh] OR Temporal Lobe Epileps\*[tw] OR Uncinate Epileps\*[tw] OR Lateral Temporal Epileps\*[tw]; **(3) Sintomas Depressivos:** Depressive Disorder[mh] OR Depression[mh] OR Depress\*[tw]; **(4) Ansiedade:** Anxiety Disorders[mh] OR Anxiety[mh] OR Anxiety[tw] OR Obsessive-Compulsive[tw] OR Panic[tw] OR Phobi\*[tw]; **(5) Qualidade de Vida:** Quality of Life[mh] OR Quality of Life[tw] OR Life Quality[tw] OR HRQOL[tw] OR QOL[tw].

Para escolha dos artigos utilizou-se o marcador AND entre os termos utilizados na busca nas bases de dados. Os artigos foram rastreados por meio dos títulos e resumos e, após a exclusão das duplicações e leitura dos abstracts, identificamos que apenas 1 estudo prévio foi realizado em acordo com o termos solicitados. A partir do artigo selecionado, foi realizada busca ativa de artigos que envolvem os termos de pesquisa através das referências do artigo selecionado. Além desta busca sistematizada voltada aos fatores em estudo e aos desfechos, para a construção do racional teórico relacionada aos aspectos conceituais, processos fisiológicos e mecânicas foram consultados livro texto, artigos de revisão e artigos de ciência básica.







**Figura 1.** Estratégia para localizar e selecionar as informações da revisão bibliográfica.

## 2.2 A Epilepsia Do Lobo Temporal

De acordo com a Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE) (Fisher et al., 2014), a epilepsia é definida pela presença de pelo menos uma dentre as seguintes condições: (1) presença de pelo menos 2 crises não provocadas ocorrendo com intervalo > 24 horas; (2) uma crise não provocada com probabilidade com risco de recorrência de pelo menos 60% nos próximos 10 anos; e (3) diagnóstico de uma síndrome de epilepsia. Em 2016, um estudo de revisão sistemática e meta-análise com 222 estudos incluídos encontrou dados de uma prevalência pontual de epilepsia ativa de 6,38 por 1.000 pessoas (Fiest et al., 2017), sendo maior na América Latina em relação a outros países ocidentais (Beghi, 2020). Também em 2016, no Brasil, a taxa de prevalência de epilepsia foi estimada em 7,8 / 1000 habitantes para amostra estudada (Siqueira, Dalbem, Papais Alvarenga, Andraus, & Preux, 2016).

A Epilepsia do Lobo Temporal (ELT) é o tipo mais frequente de epilepsia focal nos centros cirúrgicos, com possível evolução generalizada, cuja etiologia é estrutural e apresenta grande relevância clínica em razão de alta incidência e gravidade (Niehusmann & Becker, 2019). Como os diagnósticos padronizados são essenciais para a pesquisa epidemiológica, neste estudo consideraremos a ELT conforme definido pela classificação ILAE (International League Against Epilepsy) de síndromes epilépticas (Scheffer et al., 2017). A ILAE agrupa a ELT na ampla categoria de “epilepsias sintomáticas relacionadas à localização caracterizadas por crises de epilepsia com modos específicos de precipitação”, e oferece uma descrição provisória com base em características clínicas

fortemente sugestivas, além de achados ictais e interictais de EEG. Ele permite duas subcategorias de ELT, ou seja, amígdalo-hipocampal e temporal lateral (Scheffer et al., 2017).

Mais comumente, mas não exclusivamente, a alteração estrutural relacionada à ELT é a Esclerose Hipocampal, caracterizada por extensa perda celular nos subcampos CA1, CA3 e hilo da formação hipocampal, gliose e dispersão de células granulares no giro denteado (Babb et al., 1984; Thom, 2014; Cavarsan, Malheiros, Hamani, Najm, & Covan, 2018). Além da esclerose hipocampal, a ELT é acompanhada por neurogênese, brotamento de fibras musgosas (crescimento exacerbado de axônios de células granulares do giro denteado em decorrência da perda de seus alvos, as células musgosas, criando uma alça de autoestimulação pelas células granulares com aumento de excitabilidade), dano à barreira hematoencefálica, recrutamento de células inflamatórias pelo cérebro, reorganização da matriz extracelular e reorganização da citoarquitetura de neurônios (Caboclo et al., 2012; Pitkänen, Lukasiuk, Edward Dudek, & Staley, 2015).

Como na ELT existem alterações químicas e estruturais envolvendo os circuitos do sistema límbico, sede do processamento do comportamento e das emoções, esta forma de epilepsia apresenta alta taxa de comorbidades psiquiátricas (Marcangelo & Ovsiew, 2007; Kandratavicius et al., 2013; Del Busto, Toledo, Mutuberría, & Imamura, 2016).

Desta forma, a escolha da ELT como foco deste estudo está assentada na premissa de que ela é o tipo mais comum de epilepsia parcial e possui uma relação estreita com o desenvolvimento de comorbidades psiquiátricas. Isso torna esse grupo de pacientes particularmente interessante para uma pesquisa como essa.

### **2.3 Comorbidades Psiquiátricas em Epilepsia**

Os transtornos psiquiátricos mais frequentes nos indivíduos com ELT são os transtornos de humor e os transtornos de ansiedade (Bragatti et al., 2010, 2011; Mula, Kanner, Jette, & Sander, 2020).

Dentre os mecanismos propostos para esta frequente associação, ressaltam-se as causas biológicas, ambientais e medicamentosas. Evidências sugerem ainda que existe uma relação bidirecional entre epilepsia e transtornos mentais, especialmente transtornos

do humor, sendo que, não só a desordem epiléptica pode antecipar os sintomas psiquiátricos, como também os transtornos comportamentais podem ocorrer antes de uma primeira crise epiléptica (Bragatti et al., 2011; Kanner, 2016).

Especificamente para depressão em epilepsia, têm sido estudados fatores de risco neurobiológicos tais como lateralidade do foco de crise, alterações do metabolismo temporal e frontal e volume do hipocampo (Shamim, Hasler, Liew, Sato, & Theodore, 2009). Além disso, há estudos que identificaram uma associação de escores maiores para depressão em volumes hipocampais menores, podendo existir uma correlação bidirecional entre depressão e epilepsia e entre depressão e epilepsia do lobo temporal (Bragatti et al., 2011; Garcia, 2012; Kanner, 2012; Kanner, 2016). A ansiedade, por sua vez, envolve uma rede distribuída de estruturas interconectadas que incluem principalmente a amígdala, o hipocampo, o giro cingulado anterior e os córtices pré-frontal e orbitofrontal (Stahl, 2003).

Os fatores ambientais possivelmente envolvidos na produção de comorbidades psiquiátricas em epilepsia incluem a perda da independência, o estigma social, as limitações legais (ex.: licença para dirigir veículos) e financeiras (de Boer, Mula, & Sander, 2008). Em um estudo prospectivo realizado na Universidade de Nova Iorque (Boylan et al., 2004), os autores avaliaram o impacto de diversas variáveis clínicas sobre a qualidade de vida em indivíduos com epilepsia refratária, internados para a realização de vídeo-EEG. A presença de depressão, avaliada através do Inventário de Depressão de Beck II (BDI), foi o único fator preditivo para índices baixos obtidos no questionário sobre Qualidade de Vida em Epilepsia (QOLIE-31). Nenhum outro fator (frequência de crises, localização da crise, idade, sexo, situação marital, duração e tipo de crise, número de fármacos antiepilépticos (FAEs) foi preditor de qualidade de vida (Boylan et al., 2004). Além disso, a depressão pode diretamente aumentar a frequência das crises de epilepsia através do mecanismo de privação de sono (Jackson & Turkington, 2005).

Fármacos antiepilépticos (FAE) podem ser responsáveis por mudanças de humor, positivas e negativas (Garcia, 2012). Muitos FAEs têm indicações separadas para o tratamento de transtornos psiquiátricos, incluindo funções como estabilizadores de humor (Melvin et al., 2008), ansiolíticos (Mula, Pini, & Cassano, 2007) e no tratamento de síndromes de abstinência (Zullino, Khazaal, Hättenschwiler, Borgeat, & Besson, 2004).

Por outro lado, há FAEs que produzem efeitos psicotrópicos negativos que podem complicar o manejo da epilepsia e da depressão nestes indivíduos (Mula & Schmitz, 2009). Os FAEs associados ao maior risco de ocorrência de sintomas depressivos em pacientes com epilepsia são aquelas que atuam no complexo receptor benzodiazepina-GABA (Mula & Schmitz, 2009). Estes incluem benzodiazepínicos, topiramato e vigabatrina. Levetiracetam e felbamato parecem representar um risco intermediário de sintomas depressivos. Já os demais FAEs oferecem baixo risco ou risco desconhecido para o desenvolvimento de sintomas depressivos (Mula & Schmitz, 2009). Infelizmente, uma compreensão clara de quais populações podem estar em risco particular de desenvolver sintomas depressivos durante o uso de FAEs ainda não foi desenvolvida. Tendo em vista o exposto, Mula & Schmitz (2009) sugerem uma abordagem geral de monoterapia, se possível, com a introdução de qualquer novo FAE com titulação lenta e cuidadosa e obtenção cuidadosa de histórias de transtornos psiquiátricos pré-mórbidos familiares.

Tanto os sintomas depressivos quanto os sintomas de ansiedade podem estar relacionados às descargas epiléticas, sendo classificados como sintomas ictais, interictais ou perictais transitórios (Kanner, 2006; López-Gómez, Espinola, Ramirez-Bermudez, Martinez-Juarez, & Sosa, 2008). A ansiedade ictal é frequentemente relatada durante crises focais, especialmente quando se origina no lobo temporal não dominante (Sazgar, Carlen, & Wennberg, 2003). A ansiedade preditiva refere-se aos sintomas de ansiedade que aumentam antes do início de uma crise de epilepsia e podem servir como determinante de possíveis crises futuras. A ansiedade interictal não tem relação temporal com as crises e, portanto, se desenvolve em sintomas clínicos de ansiedade (Vazquez & Devinsky, 2003; López-Gómez et al., 2008) .

Como os transtornos de humor e de ansiedade entre os pacientes com epilepsia os sobrecarregam e diminuem sua capacidade de levar uma vida normal, uma melhor compreensão da relação entre os dois é a chave para possíveis opções de tratamento eficazes no futuro.

O diagnóstico e o manejo dos transtornos de ansiedade comórbidos são questões importantes em pacientes com epilepsia (Beyenburg & Damsa, 2005), estando associados a baixa qualidade de vida, aumento do risco de transtornos psiquiátricos pós-operatórios

e resultado ruim de crise de epilepsia pós-operatória em pacientes submetidos à cirurgia de epilepsia (Kanner, 2013).

## **2.4 Métodos de Avaliação Psiquiátrica**

Os métodos de avaliação psiquiátrica dividem-se em entrevistas estruturadas e questionários auto-aplicáveis (Jones et al., 2005). As entrevistas estruturadas possuem maior precisão diagnóstica e são constituídas por uma lista de perguntas-chave que visam preencher critérios bem definidos de diagnósticos contemplados no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM). Os principais representantes são a Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-5 (SCID) (First, 2015) e a Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (Amorim, 2000).

Questionários auto-aplicáveis, como o Inventário de Depressão de Beck (BDI) (Beck, Steer, & Brown, 1993) e a Escala de Depressão do Centro para Estudos Epidemiológicos (Radloff, 1977), em geral são menos extensos e baseiam-se em critérios da gravidade da sintomatologia e não de diagnóstico. Estudos com entrevistas semi-estruturadas são mais desejáveis porque otimizam e uniformizam as avaliações, permitindo assim melhor comparação de resultados entre diversos grupos.

Pacientes com depressão e ansiedade coexistentes geralmente têm maior probabilidade de ter uma pior qualidade de vida (QV) do que aqueles com apenas uma dessas condições. Assim, os autores recomendam que os médicos sempre considerem a coexistência de depressão e ansiedade em cada pessoa com epilepsia e façam a triagem de ambos os tipos de condições para prevenir danos à QV (Kwon & Park, 2014; Kanner, 2017).

Uma das melhores medidas de autorrelato de depressão, amplamente utilizado em pesquisas clínicas e validado no Brasil (Gomes-Oliveira, Gorenstein, Lotufo Neto, Andrade, & Wang, 2012), é o Inventário de Depressão de Beck II (BDI), que pode ser usado para rastrear sintomas depressivos em PCE, com sensibilidade e especificidade para predizer o diagnóstico de depressão em aproximadamente 90% (de Oliveira et al., 2014). O BDI consiste em 21 itens que avaliam a gravidade dos sintomas depressivos em uma escala de Likert de 0 a 3 e pode ser considerado uma ferramenta econômica para

medir a gravidade da depressão, que é amplamente aplicável tanto para pesquisa quanto para ambientes clínicos em todo o mundo (Gomes-Oliveira et al., 2012).

O Inventário de Qualidade de Vida em Epilepsia (QOLIE-31) é utilizado para avaliar o impacto do tratamento na qualidade de vida dos pacientes (Azevedo et al., 2009). Os 31 itens deste inventário são divididos em sete domínios: preocupação, apreensão, avaliação global da qualidade de vida, bem-estar emocional, sensação de energia ou fadiga, funções cognitivas, efeitos da medicação e relações sociais. É um questionário autoaplicável. Os resultados são convertidos em uma escala de 0 a 100 para determinar a qualidade de vida; quanto menor a pontuação, menor a qualidade de vida. Valores abaixo de 40 na escala QOLIE-31 refletem baixa qualidade de vida. Valores entre 41 e 60 refletem uma boa autopercepção da qualidade de vida. Valores acima de 61 refletem uma excelente qualidade de vida.

Por fim, a Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) foi uma das primeiras escalas de avaliação desenvolvidas para medir a gravidade dos sintomas de ansiedade e ainda é amplamente utilizada hoje, tanto em ambientes clínicos quanto de pesquisa. A escala é composta por 14 itens, mede sintomas psicológicos de ansiedade (agitação mental e sofrimento psicológico) e ansiedade somática (queixas físicas relacionadas à ansiedade) e tem níveis aceitáveis de confiabilidade relatados entre os avaliadores. Cada item é pontuado em uma escala de 0 (ausente) a 4 (grave), com uma faixa de pontuação total de 0-56, onde <17 indica gravidade leve, 18-24 gravidade leve a moderada e 25-30 sintomas moderados a fortes (Hamilton, 1959; Thompson, 2015).

## **2.5 Tratamento Dos Transtornos de Humor e de Ansiedade Em Epilepsia**

Uma revisão recente (Mula et al., 2020) mostrou que existem poucos estudos sobre o tratamento de transtornos psiquiátricos na epilepsia. Segundo esta revisão, os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs) são seguros e eficazes no tratamento da depressão em pessoas com epilepsia, mas existem algumas limitações nos estudos revisados, como tamanho relativamente pequeno do tamanho de amostra, por exemplo. Essas limitações provavelmente explicam a heterogeneidade das taxas de resposta, que variam de 24% a 97%. O citalopram e a sertralina são geralmente considerados tratamentos de primeira linha para a depressão no contexto de uma condição

crônica de saúde e, dados os dados disponíveis, essa é uma boa opção para pessoas com epilepsia e depressão. Parece não haver estudos examinando a eficácia dos tratamentos com medicamentos para transtornos de ansiedade na epilepsia, mas os ISRSs são geralmente considerados o tratamento de primeira linha quando um tratamento farmacológico é necessário (Mula et al., 2020).

O plano de tratamento pode incluir também psicoterapia e outras intervenções (Gautam, Jain, Gautam, Vahia, & Grover, 2017), que devem ser escolhidas após consideração cuidadosa de fatores individuais, por exemplo, a preferência do paciente, a história do paciente com tentativas anteriores de tratamento, gravidade da doença, comorbidades como transtornos de personalidade, ideação suicida, disponibilidade de métodos de tratamento, tempo de espera para consultas de psicoterapia e custos.

A natureza cíclica e recorrente das patologias psiquiátricas, o uso invariável de múltiplas estratégias farmacológicas concorrentes e as questões clínicas e éticas relativas a períodos sem medicação tornam o tratamento particularmente desafiador, de forma que se mostra interessante uma abordagem de tratamento que visa a redução não só dos seus sintomas atuais, mas também a sua futura probabilidade de reincidência. Assim, recentemente a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) vem sendo estudada como uma opção terapêutica complementar para o tratamento de transtorno de humor e de ansiedade em indivíduos sem epilepsia (D'urso, 2017; Brunoni, 2017). No entanto, ainda pouco se conhece sobre o efeito da ETCC no tratamento dos transtornos psiquiátricos em indivíduos com epilepsia, sendo esse um campo interessante e inovador para linhas de pesquisa.

## **2.6 Fundamentos Sobre Estimulação Transcraniana Por Corrente Contínua (ETCC)**

A ETCC é um tipo de Estimulação Cerebral Não-Invasiva que vem emergindo como uma opção terapêutica para várias condições, como transtornos neuropsiquiátricos (Liu A. et al., 2016; Andre R. Brunoni et al., 2017b), síndromes de dor (Zortea et al., 2019; Brietzke et al., 2020) e reabilitação (Santos Ferreira et al., 2019). A ETCC é uma técnica de baixo custo, de fácil aplicação, e praticamente sem efeitos adversos. A ETCC modula o potencial de membrana dos neurônios no córtex cerebral por uma corrente

contínua de baixa intensidade (1-2 mA), através de dois eletrodos posicionados sobre a calota craniana.

A aplicação da ETCC envolve um par de eletrodos enrolados em um material esponjoso, medindo cerca de 25-35 cm<sup>2</sup>, posicionados de acordo com o sistema internacional de colocação de eletrodos 10-20 a depender da patologia a ser tratada. Para haver condução entre o eletrodo e o escalpo, as esponjas são embebidas em aproximadamente 6 ml de solução salina. A estimulação do alvo acontece geralmente utilizando-se uma corrente constante de 1-2 mA e é realizada durante 20 a 30 minutos por dia (Brunoni et al., 2017; Padberg et al., 2017).

Um dos eletrodos corresponde ao ânodo, região que atrai os íons negativos do tecido circunjacente, reduzindo o limiar da membrana em repouso, facilitando o disparo neuronal e assim, aumentando a excitabilidade cortical. Já o outro eletrodo, catódico, diminui a excitabilidade cortical ao atrair cargas positivas, impulsionando o potencial da membrana em repouso em direção à hiperpolarização (S. et al., 2016; Kronberg, Bridi, Abel, Bikson, & Parra, 2017).

Além disso, sugere-se que a ETCC também pode modificar a força da transmissão sináptica, em um mecanismo semelhante à potenciação a longo prazo (PLP), induzida por alta frequência, e a depressão de longo prazo (DLP), induzida por estimulação de baixa frequência (Kronberg, Bridi, Abel, Bikson, & Parra, 2017). Desta forma, a ETCC também vem sendo associada a efeitos secundários duradouros. Ainda, a despolarização da membrana induzida pela estimulação anódica, pode deslocar os íons de magnésio que bloqueiam os canais catiônicos acoplados aos receptores NMDA (N-methyl-D-aspartate), permitindo o fluxo de íons de cálcio no neurônio pós-sináptico levando também à indução de PLP (Nitsche et al., 2003; Kronberg, Bridi, Abel, Bikson, & Parra, 2017).

## **2.7 ETCC de Uso Domiciliar**

Por se tratar de uma técnica de neuromodulação, os efeitos da ETCC são melhor obtidos com protocolos de estimulação de longo prazo (Padberg et al., 2017; de Lima et al., 2019). Considerando que a utilização ambulatorial diária do equipamento de ETCC se torna inviável para grande parte dos indivíduos, o grupo de Dor e Neuromodulação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre desenvolveu um dispositivo de ETCC portátil de



uso domiciliar que conta com um protocolo de segurança, além de ser de fácil uso e de fácil aplicação para que o próprio indivíduo consiga utilizar em casa sem ajuda. O protocolo de segurança do dispositivo não permite, por exemplo, que o aparelho seja utilizado durante mais de 20 minutos por dia. O aparelho também consegue fornecer à equipe assistente dados como o horário em que o indivíduo utilizou o equipamento, fornecendo um panorama preciso sobre a aderência do indivíduo a este tipo de equipamento. Este equipamento de ETCC de uso domiciliar já foi validado por nossa equipe em estudo piloto e foi utilizado neste trabalho (Carvalho F, 2018).



**Figura 2.** Equipamento de ETCC domiciliar. Adaptado de Carvalho F. (2018).

## 2.8 Efeito da ETCC em Indivíduos com Epilepsia

As crises de epilepsia costumam ser desencadeadas por sincronia de disparo de alta frequência das redes neuronais, que podem ser induzidas por uma mudança de despolarização paroxística. Desta forma, alguns estudos têm mostrado que a estimulação catódica, inibitória, de corrente de estimulação variando de 1 a 2mA, pode reduzir tanto a frequência das crises de epilepsia quanto as descargas epileptiformes interictais em indivíduos com epilepsia (San-Juan et al., 2015) e epilepsia do lobo temporal (Zoghi. et al., 2016; San-Juan et al., 2017). Estes efeitos podem perdurar pelo menos até dois meses

após o término da estimulação (San-Juan, 2017), ou até quatro meses, como mostra o estudo de Zoghi et al, 2016. Os protocolos de estimulação mais comumente utilizados envolvem o posicionamento do cátodo sobre a área de descarga epiléptica interictal mais ativa (definida como a zona com maior amplitude de descarga e/ou frequência, localizada com o sistema 10/20), enquanto o ânodo é posicionado sobre as regiões supraorbitária ou contralateral simétrica ao cátodo.

## **2.9 Efeito da ETCC em Indivíduos com Depressão**

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma doença mental definida no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM), caracterizada por alterações generalizadas e persistentes de humor. Fatores genéticos, epigenéticos e endócrinos podem estar relacionados à fisiopatologia da depressão. Estudos em modelos animais e em indivíduos humanos com depressão relacionaram alterações epigenéticas causadas pelo estresse, como as alterações que envolvem DNA e histonas, a comportamentos depressivos. O potencial significado dessas alterações epigenéticas é corroborado por estudos que demonstram que o tratamento com inibidores de histona desacetilase produz respostas antidepressivas em modelos animais (Menke & Binder, 2014).

Uma hipótese para o comprometimento da plasticidade sináptica em resposta ao estresse é que os receptores NMDA extrasinápticos funcionam como sensores neurais para o estresse metabólico ou oxidativo, causando regressão dendrítica e de ramos que protegem a viabilidade neuronal (Hardingham & Bading, 2010; Popoli, Yan, McEwen, & Sanacora, 2011). Além disto, há ainda a perda do suporte dos fatores neurotróficos, a ruptura do ciclo com estradiol e a elevação das citocinas inflamatórias (Duman & Aghajanian, 2012).

Estudos comportamentais, eletroencefalográficos e estudos de imagem mostraram que indivíduos com transtorno depressivo apresentam hipoatividade cortical em hemisfério cerebral esquerdo e aumento da excitabilidade cortical em hemisfério cerebral direito (Grimm et al., 2008; Hecht, 2010; Bruder, Stewart, & McGrath, 2017), sendo que a gravidade da depressão correlacionou-se positivamente com a hiperatividade do hemisfério cerebral direito (Grimm et Al., 2008). Desta forma, propôs-se que, além do

uso de intervenções psicoterapêuticas e farmacoterapêuticas, uma potencial abordagem é aumentar a atividade neural do córtex prefrontal dorsolateral (CPF DL) esquerdo e reduzir a atividade neural do CPF DL direito por meio de um dos principais protocolos de ETCC: ânodo posicionado sobre o CPF DL esquerdo, enquanto que o cátodo pode estar posicionado sobre o CPF DL direito ou sobre o córtex órbito-frontal direito (Brunoni et al., 2012b; Meron, Hedger, Garner, & Baldwin, 2015).

Este tratamento de ETCC com o eletrodo anódico posicionado sobre o CPF DL esquerdo e o eletrodo catódico posicionado sobre o CPF DL direito demonstrou melhorar o humor e reduzir a sensação de tristeza, mesmo em indivíduos com depressão severamente resistente aos medicamentos (Boggio et al., 2008; Ferrucci et al., 2009; Loo et al., 2010; Rakofsky, Holtzheimer, & Nemeroff, 2009). No entanto, outros estudos que investigaram a eficácia do tratamento de ETCC não mostraram resultados tão positivos. Um artigo de revisão sistemática indica que o ETCC apresentou melhor resposta terapêutica e taxa de remissão de sintomas do que o grupo controle, mas a diferença não foi significativamente estatística (Meron et al., 2015). Ainda, em um estudo randomizado realizado por Bennabi e colaboradores, a aplicação de 5 dias de ETCC não melhorou os sintomas depressivos na depressão resistente ao tratamento (Bennabi et al., 2015). Por fim, um estudo proposto por Brunoni e seus colaboradores, de não-inferioridade envolvendo adultos com transtorno depressivo, distribuiu aleatoriamente indivíduos em três grupos: ETCC associada a placebo oral, ETCC associada ao escitalopram ou ETCC sham associada a placebo oral. A ETCC foi administrada utilizando 2mA em sessões de estimulação pré-frontal, com duração de 30 minutos por 15 dias consecutivos, seguida de 7 semanas de tratamento medicamentoso. O escitalopram foi administrado em doses de 10 mg por dia durante 3 semanas e 20 mg por dia após este período. A não-inferioridade da ETCC versus escitalopram foi avaliada segundo a escala de avaliação de depressão de Hamilton de 17 itens (HDRS-17). Tanto o escitalopram, quanto a ETCC foram superiores ao placebo na redução dos sintomas depressivos (5,5 pontos [IC 95%, 3,1 a 7,8;  $P < 0,001$ ] e 3,2 pontos [IC 95%, 0,7 a 5,5;  $P = 0,01$ ], respectivamente). Entretanto, a não inferioridade da ETCC em relação ao escitalopram não pôde ser estabelecida. O limite inferior do intervalo de confiança para os efeitos de diminuição dos sintomas produzidos pela ETCC versus escitalopram (diferença, -2,3 pontos, intervalo de confiança de 95%

[CI], -4,3 a -0,4;  $P = 0,69$ ) foi menor do que a margem de não inferioridade - 2,75 (50% do placebo menos escitalopram) (Brunoni et al, 2017).

O único estudo encontrado que explorou a eficácia de um curso de ETCC na depressão e seus efeitos na função de memória em indivíduos com epilepsia de lobo temporal, contou com 37 indivíduos com epilepsia bem controlada e utilizou um protocolo de estimulação do CPFDL esquerdo com dose fixa de 2mA, durante 20 minutos por dia por 5 dias. Após o curso de estimulação, houve melhora nos índices de depressão em relação ao placebo, conforme avaliação realizada utilizando-se o Inventário de Depressão de Beck (variação de BDI: -1,68 vs. 1,27,  $p < 0,05$ ) e o Inventário de Depressão para Transtornos Neurológicos (-0,83 vs. 0,9091,  $P = 0,05$ ). Não houve diferença entre os grupos no seguimento de 2 ou 4 semanas. Também não houve efeito sobre o desempenho da memória de longa duração ou da memória de trabalho. A ETCC foi bem tolerada e não aumentou a frequência de crises de epilepsia ou a frequência de descarga interictais. A ETCC induziu um aumento na atividade delta sobre a região frontal e nas atividades delta, alfa e theta na região occipital após a ETCC em comparação com a estimulação sham, embora a diferença não tenha significado estatístico (Liu et al., 2016).

Considerados em conjunto, esses resultados mostram um potencial efeito antidepressivo da ETCC. Entretanto, ainda há um longo caminho a percorrer na otimização de parâmetros de ETCC para a obtenção de efeitos terapêuticos mais consistentes. Examinar abordagens complementares é uma opção promissora para futuras pesquisas.

## **2.10 Efeito da ETCC em Indivíduos com Ansiedade**

O uso de ETCC em pesquisas clínicas para ansiedade tem uma história curta em comparação com outras intervenções, como farmacoterapia e psicoterapia. Apesar do baixo número de estudos realizados até o momento nesta área, alguns resultados promissores podem levar a intervenções futuras interessantes (Stein, Medeiros, Caumo, & Torres, 2020). Além disso, é importante investigar terapias adicionais ou complementares para transtornos de ansiedade, uma vez que essas condições têm uma alta prevalência na sociedade de hoje.

A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), tem sido aplicada para o tratamento de vários transtornos relacionados à ansiedade, por exemplo, transtornos de ansiedade generalizada, transtornos de ansiedade social e anorexia nervosa (Heeren et al., 2017; Costanzo et al., 2018). O desequilíbrio sugerido entre CPFDL encontrado em pacientes com ansiedade pode ser tratado com montagem de ETCC bicefálica (Sarkar, Dowker, & Kadosh, 2014).

Assim como o protocolo utilizado no tratamento de sintomas depressivos, a estimulação com ETCC catódica repetida sobre o CPFDL direito (Shiozawa et al., 2014) e com ETCC anódica sobre o CPFDL esquerdo (Heeren et al., 2017) tem potencial efeito sobre a ansiedade e sobre o viés de atenção.

## **2.11 Segurança da ETCC**

A *Food and Drug Administration* considera que não existe um risco significativo para a presença de Efeitos Adversos Sérios relacionados à ETCC. Os ensaios clínicos controlados realizados corroboram a segurança da ETCC (Andre Russowsky Brunoni et al., 2011, 2012). Alguns efeitos adversos leves são comuns durante a aplicação de ETCC, como o eritema leve da pele (Guarienti et al., 2015), repercutindo na tolerabilidade à estimulação. A ETCC utiliza a aplicação de uma baixa corrente elétrica, em um processo que pode facilitar ou inibir a atividade neuronal. Esta neuromodulação acontece em um nível abaixo do limiar de disparo neuronal (Brunoni et al., 2012). Desta forma, o uso de protocolos convencionais de ETCC em ensaios em humanos ( $\leq 40$  Min,  $\leq 4$  mA,  $\leq 7,2$  Coulombs) não produziu nenhum relato de efeito adverso grave ou lesão irreversível em mais de 33.200 sessões e 1.000 indivíduos com sessões repetidas (Bikson et al., 2016), incluindo pessoas de populações potencialmente vulneráveis. Estudos em modelos animais indicam que a lesão cerebral por ETCC ocorre nas densidades de corrente cerebral (6,3-13 A/m<sup>2</sup>) que estão acima de uma ordem de magnitude utilizada em ETCC convencionais. Embora a ação da ETCC possa causar alterações reversíveis não prejudiciais na perfusão cerebral, em exame de ressonância magnética detectou-se que a ETCC não está associada a edema ou alterações prejudiciais à barreira hematoencefálica ou ao tecido cerebral (M A Nitsche et al., 2004; Wachter et al., 2011; Mielke et al., 2013).

Para se avaliar a segurança dos protocolos de ETCC, foram propostos padrões métricos de segurança, como os valores de corrente elétrica, carga, densidade de corrente ou densidade de carga (Liebetanz et al., 2009; Sundaram, Stock, Cruciani, & Knotkova, 2009). Além disso, os protocolos de segurança para a aplicação de ETCC abrangem uma série de recomendações, que são especificadas pelos fabricantes de acordo com o tipo de dispositivo. Fazem parte dos critérios de exclusão à participação do procedimento, a presença de implantes metálicos no crânio ou cérebro e doenças da pele (Utz, Dimova, Oppenländer, & Kerkhoff, 2010). A pele dos indivíduos deve ser levemente limpa, sem sofrer abrasão, e a impedância estática da pele também deve ser medida e deve estar dentro dos limites de acordo com o fabricante do dispositivo de ETCC. É importante manter uma distância mínima entre o eletrodo e a pele e isto pode-se realizar envolvendo os eletrodos em esponjas (Kronberg & Bikson, 2012). As esponjas dos eletrodos devem ser embebidas com solução salina para minimizar a resistência da pele e promover continuidade elétrica. A intensidade da corrente elétrica deve ser fornecida pelo dispositivo de estimulação. Um limite de densidade de corrente de segurança é de 0,029-0,1442 mA/cm<sup>2</sup> (C., K., A., & W., 2007), bem como uma densidade de carga máxima de 40 µC/cm<sup>2</sup> no eletrodo são sugeridos para uma ETCC com segurança. O intervalo entre as estimulações é determinado pelo propósito da estimulação. Por fim, o aplicador da técnica deve ter treinamento no manuseio da técnica.

### **2.11.1 Segurança da ETCC em Indivíduos Com Epilepsia**

Estudos sobre a eficácia da ETCC em modelos de epilepsia focal refratária geralmente utilizam o protocolo da estimulação catódica inibitória sobre o foco da epilepsia, enquanto o eletrodo anódico é posicionado em uma região cortical não epileptogênica (San-Juan et al., 2017). Desta forma, quando o eletrodo catódico é direcionado sobre o foco epileptogênico, pode haver um efeito anti-epileptogênico leve, que se manifesta como baixa frequência de descarga interictal. Vários ensaios clínicos, relatos de casos e pequenas séries de casos demonstram, de forma semelhante, uma aplicação segura e bem tolerada da ETCC com o cátodo posicionado sobre o córtex epileptogênico (S.A. et al., 2017; San-Juan et al., 2015; Yook, Park, Seo, Kim, & Ko, 2011).

Um estudo de Tekturk investigou os efeitos e a segurança da ETCC nas crises de epilepsia na encefalite de Rasmussen utilizando o protocolo de estimulação catódica, seguida de estimulação anódica (12 Hz/ 2 mA durante 30 minutos em três dias consecutivos) e da estimulação sham, todos efetuados sobre a área epileptogênica. Os indivíduos que receberam ETCC catódico modulado tiveram melhores resultados. A estimulação anódica modulada e a estimulação simulada não foram efetivos. Nenhum efeito adverso ou aumento de crises de epilepsia foi relatado (Tekturk et al., 2016).

Um tópico importante na neuromodulação da epilepsia é se o agravamento da atividade eletrográfica epileptiforme pode ser considerada um efeito adverso grave da ETCC. Segundo a revisão de Bikson e colaboradores, o aumento da atividade eletrográfica epileptiforme não deve ser considerada um efeito adverso grave se não estiver associada a um impacto clínico. Se houver o desencadeamento de uma crise de epilepsia, seja em indivíduos saudáveis ou em indivíduos com epilepsia ou predispostos a apresentarem crises, deve existir evidência de que a ETCC estava causalmente relacionada ao evento ictal (Bikson et al., 2016).

### **2.11.2 Segurança da ETCC em Indivíduos com Transtornos Psiquiátricos**

Além da redução do número de crises de epilepsia e de descargas interictais, a ETCC pode atuar positivamente nos sintomas comportamentais comumente presentes em indivíduos com epilepsia, como por exemplo o transtorno depressivo. O único estudo realizado sobre o tratamento dos transtornos de humor em indivíduos com epilepsia, foi o ensaio clínico randomizado e controlado de Liu e colaboradores, com 37 indivíduos, no qual o ânodo foi posicionado sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo para reduzir os sintomas depressivos e o cátodo sobre a área supra-orbitária direita (Liu et al., 2016). Talvez por ter sido realizada estimulação Transcraniana em um local distante do córtex epileptogênico, nenhum dos indivíduos do grupo de estimulação ativa experimentou um aumento na atividade epileptogênica ao longo de um acompanhamento de 4 semanas, e a atividade elétrica interictal medida por meio do exame eletroencefalográfico permaneceu inalterada.

Apesar de existirem relatos de caso, ainda existe falta de dados consistentes de que a ETCC aumente o risco de desencadeamento de episódios maníacos e hipomaníacos

ou de estabelecida causalidade com a aplicação de ETCC. O estudo de Loo e colaboradores, que contou com 58 participantes distribuídos em grupo de ETCC ativa e sham, um dos participantes apresentou hipomania transitória e posteriormente foi retirado do estudo. Os demais efeitos colaterais apresentados pelos indivíduos foram predominantemente locais, variaram de leve a moderada intensidade e se manifestaram como: vermelhidão da pele (n=30), formigamento local (n = 26), comichão (n = 23), sensação de queimação (n = 14), dor de cabeça (n = 12), tonturas (n = 10), fadiga ( n = 7), náuseas (n = 3), visão turva (n = 3), sensação de pulsação (n = 2), dor abdominal (n = 1), efeitos visuais quando os olhos fechados (n = 1), ver pontos na periferia (n = 1), vertigem (n = 1), pele escamosa (n = 1), olhos aquosos (n = 1 ), um sentimento de "espaçamento" (n = 1) e tremor (n = 1).

## **2.12 Fatores que podem Influenciar o Efeito da ETCC**

Os fatores que influenciam os efeitos da ETCC podem ser amplamente classificados em elementos modificáveis, que incluem intensidade da corrente, tamanho dos eletrodos, colocação dos eletrodos, duração da estimulação e elementos não modificáveis, como anatomia cerebral, psicologia, genética, idade, sexo e gravidade de deficiências neurológicas existentes (Guerra, López-Alonso, Cheeran, & Suppa, 2020). Dentre estes fatores, escolhemos os mais relevantes para serem controlados durante a análise dos dados: idade, gênero, escolaridade, renda e medicações psicotrópicas.

### **2.12.1 Idade**

Do ponto de vista neurofisiológico, a alteração da excitabilidade cortical induzida pela ETCC anódica é reduzida na população pré-idosa e abolida na população idosa em relação aos adultos jovens, enquanto nenhuma diferença significativa dependente da idade foi observada para os efeitos de diminuição da excitabilidade da ETCC catódica, pois a facilitação intra-cortical associada à atividade dependente do receptor NMDA glutamatérgico pode estar inibida. Já a inibição intra-cortical de curto intervalo, que está relacionada aos mecanismos de plasticidade GABAérgica, pode estar aumentada (McGinley, Hoffman, Russ, Thomas, & Clark, 2010), diminuída (Marneweck, Loftus, & Hammond, 2011; Peinemann, Lehner, Conrad, & Siebner, 2001) ou inalterada (Oliviero et al., 2006) em idade mais elevada, em comparação com as populações jovens. Isso pode



ser causado por diferenças estruturais e funcionais no cérebro ao longo da idade (Fjell & Walhovd, 2010; Meunier, Stamatakis, & Tyler, 2014; Varangis, Habeck, Razlighi, & Stern, 2019), com conseqüente redução de conexões sinápticas volume de matéria cinzenta cortical, deterioração de fibras da substância branca, diminuição dos neuromoduladores disponíveis e neurotransmissores (Goh, 2011).

Entretanto, há uma enorme variabilidade de resultados e conclusões sobre os efeitos clínicos da ETCC na população idosa e ainda não está bem estabelecido quais são as melhores técnicas quanto à intensidade da corrente, tempo de estimulação, colocação dos eletrodos e número e frequência das sessões. Além da variabilidade dos protocolos, há evidências na literatura de que fatores genéticos, como o polimorfismo do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), podem influenciar nos resultados da estimulação cerebral (Cheeran et al., 2008).

A ETCC anódica mostrou aumentar as taxas de aprendizado no treinamento da memória de trabalho de adultos jovens saudáveis (Ke et al., 2019) e está atraindo interesse como um método potencialmente promissor de alívio do declínio cognitivo relacionado à idade em idosos (Flöel et al., 2012; Gomes et al., 2019; Meinzer, Lindenber, Antonenko, Fleisch, & Flöel, 2013) e pode ser uma estratégia potencial no manejo da depressão vascular em idosos, uma doença conhecida por ser frequentemente não responsiva apenas aos antidepressivos (Zanardi et al., 2020).

### **2.12.2 Sexo**

O sexo pode ser um preditor de resposta em estudos sobre o efeito antidepressivo da ETCC (Alonzo, Chan, Martin, Mitchell, & Loo, 2013; Andre Russowsky Brunoni et al., 2016; D'Urso et al., 2017). Esse achado pode ser explicado por razões como: (a) variações hormonais sexuais que podem afetar as assimetrias cerebrais funcionais em domínios cognitivos, contribuindo para diferenças relacionadas ao sexo do indivíduo na organização funcional cerebral (Karagounis et al., 2017); (b) variações na estrutura do crânio, como densidade óssea cortical e espessura do osso esponjoso (Russell, Goodman, Wang, Groshong, & Lyeth, 2014); (c) diferença de efeitos neuroplásticos entre homens e mulheres, pois a estimulação anódica pode aumentar a excitabilidade cortical significativamente mais em mulheres quando comparada ao grupo de sujeitos masculinos de mesma idade (Chaieb et al., 2008).

Kuo et al. relataram que as mulheres tiveram efeitos posteriores prolongados de estimulação catódica (em 0, 10, 20, 30, 60 e 90 min pós-estimulação) e os homens exibiram efeitos posteriores anodais mais fortes (em 90 min pós-estimulação) (M. F. Kuo, Paulus, & Nitsche, 2006). Além disso, alguns estudos relataram efeitos cognitivos específicos influenciados pelo sexo do participante quando a ETCC foi aplicada a diferentes regiões do cérebro. Por exemplo, diferenças entre mulheres e homens da estimulação do córtex pré-frontal dorsolateral para memória de trabalho verbal, córtex parietal esquerdo para atenção espacial visual, córtex temporal bilateral para integração somatossensorial e o córtex superior bilateral córtex temporal para reconhecimento de expressão facial foram relatados .

No entanto, no estudo de Brunoni et al. (2016), observou-se que o gênero não foi um preditor significativo após o ajuste para outros fatores de confusão, indicando que o papel do gênero na determinação da eficácia da ETCC pode ser menos importante em comparação com outras variáveis, como refratariedade da depressão e intensidade da ETCC (Andre R Brunoni et al., 2016).

Apesar disso, ainda são necessários estudos que ajudem a definir espectros de intensidades de ETCC ideais para cada gênero para evitar a exposição dos participantes a densidades de corrente mais altas do que pode ser necessário, o que ajudaria a evitar problemas com sensações inaceitáveis no couro cabeludo e controlar os efeitos do placebo.

### **2.12.3 Fármacos**

As evidências até o momento sugerem que uma ampla variedade de fármacos pode influenciar a eficácia da ETCC, como bloqueadores dos canais de sódio ou cálcio, antagonistas beta-adrenérgicos, benzodiazepínicos, agonistas da dopamina, inibidor de anticolinesterase e antipsicóticos (M. A. Nitsche et al., 2003; McLaren, Nissim, & Woods, 2018).

Por exemplo, o bloqueio dos canais de sódio e cálcio pode diminuir os efeitos de aumento da excitabilidade aguda após a ETCC anódica (M. A. Nitsche et al., 2003), enquanto a administração crônica de inibidor seletivo da recaptação de serotonina pode contribuir com aumento da excitabilidade cortical após a estimulação anódica e reverter a redução da excitabilidade cortical após a ETCC catódica. O impacto do citalopram na

ETCC parece ser dependente do receptor NMDA, uma vez que a administração de dextrometorfano em combinação com citalopram demonstrou eliminar qualquer efeito posterior da administração da ETCC (H.-I. Kuo et al., 2016).

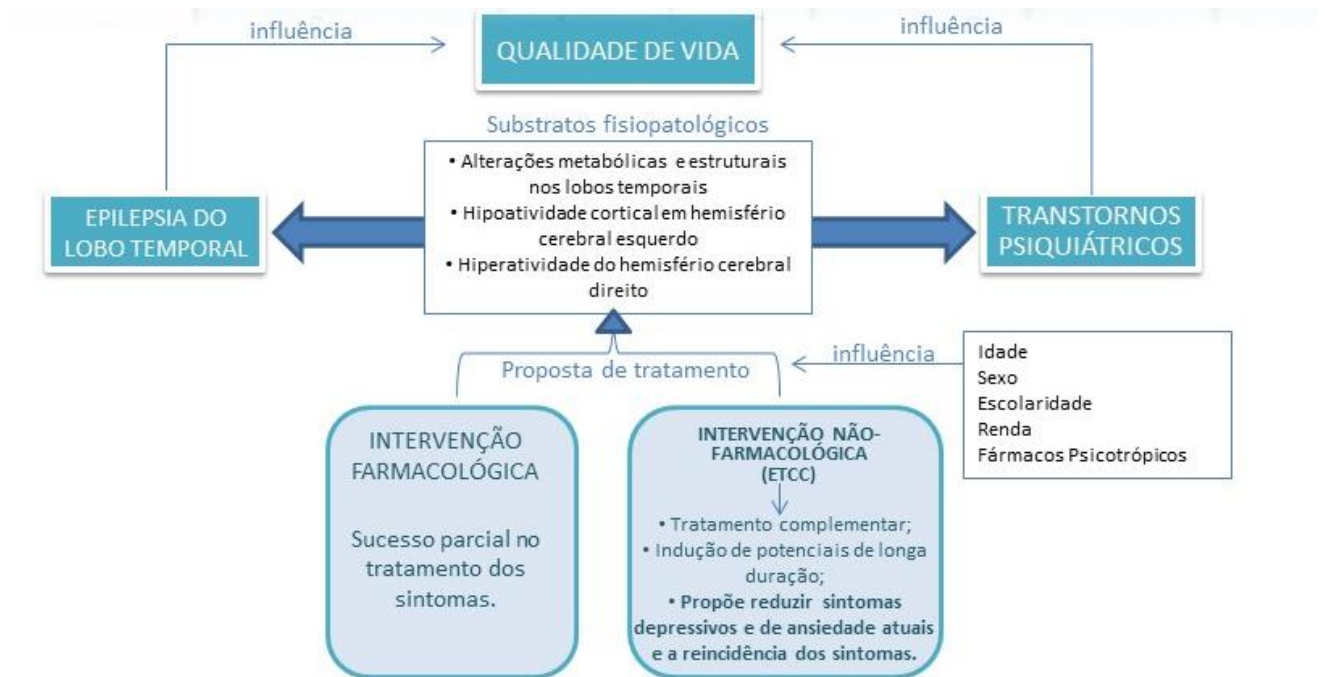
Embora ainda haja uma escassez de pesquisas que examinem o impacto potencial de várias dosagens, tipos e combinações de medicamentos na eficácia da ETCC em pacientes, dada a grande variedade de medicamentos que demonstraram ter impacto na estimulação da ETCC, é imperativo que os pesquisadores revisem completamente a lista de medicamentos e o uso de drogas recreativas com os participantes potenciais antes de inscrevê-los em um estudo de pesquisa com ETCC (McLaren et al., 2018a).

#### **2.12.4 Escolaridade e Renda**

O nível de escolaridade pode influenciar no efeito obtido com a ETCC. Em um estudo que objetivou melhorar a memória de trabalho em idosos usando 1,5 mA de ETCC um pouco antes de os participantes realizarem tarefas verbais e visuais, o desempenho foi facilitado em ambas as tarefas, independente do local de estimulação, mas apenas para indivíduos com alto nível de escolaridade. Já os idosos com menos anos completos de educação ou não se beneficiaram, ou foram de fato prejudicados na tarefa pós-ETCC (Berryhill & Jones, 2012). Um relato caso que avaliou os efeitos terapêuticos neuromoduladores de dois cursos de 15 dias de ETCC em uma paciente idosa, de 78 anos, com transtorno neurocognitivo leve, dor crônica e sintomas relacionados à depressão e alto nível de escolaridade que obteve melhoria geral significativa das funções cognitivas e executivas, bem como redução dos sintomas de depressão e dor crônica (Iannone, Brasil-Neto, Cruz, Satler, & Allam, 2017).

O grau de escolaridade, assim como a renda familiar, podem indiretamente afetar o tratamento através da influência na adesão. Menor escolaridade e renda familiar podem estar associados a uma menor adesão ao tratamento crônico (DiMatteo, 2004; Tavares et al., 2016).

### 3. MAPA CONCEITUAL



**Figura 3.** Mapa conceitual.

#### **4. JUSTIFICATIVA**

A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) vem sendo estudada como uma opção terapêutica complementar para o tratamento de transtorno de humor e de ansiedade em indivíduos sem epilepsia. Ainda pouco se conhece sobre o efeito da ETCC no tratamento dos transtornos psiquiátricos em indivíduos com epilepsia.

Esperamos, através deste estudo, avaliar o possível efeito antidepressivo da ETCC em pessoas com ELT. Objetivamos também avaliar a segurança em relação à frequência de crises de epilepsia e a adesão das pessoas com epilepsia a este tipo de intervenção. Que possamos assim, colaborar de forma direta para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para indivíduos com ELT e sintomas depressivos e ansiosos associados.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo Primário**

Avaliar o efeito antidepressivo da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua domiciliar bimodal (CPFDL, com ânodo posicionado à esquerda e cátodo à direita) nos sintomas depressivos de pessoas com epilepsia do lobo temporal (ELT), através análise da pontuação obtida no Inventário de Depressão de Beck II em 5 tempos de avaliação.

### **5.2 Objetivos Secundários**

1. Verificar a segurança da ETCC domiciliar, através da comparação da frequência das crises de epilepsia antes, durante e após a utilização da ETCC domiciliar.

2. Avaliar a adesão dos participantes do estudo ao tratamento através da análise dos dados de resistência, impedância e tempo de realização do tratamento registrados pelos dispositivos de ETCC domiciliar.

3. Analisar o impacto da ETCC sobre a qualidade de vida destes indivíduos, através do Inventário de Qualidade de Vida na Epilepsia (QOLIE-31).

4. Avaliar o efeito da ETCC nos sintomas de ansiedade através das pontuações obtidas ao Questionário de Ansiedade de Hamilton.

## 6. REFERÊNCIAS

- A., L., A., B., A., J., D., F., P., M., S., B., ... Schachter, S. (2016). Exploring the efficacy of a 5-day course of transcranial direct current stimulation (TDCS) on depression and memory function in patients with well-controlled temporal lobe epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 55, 11–20.  
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.10.032>
- Alonzo, A., Chan, G., Martin, D., Mitchell, P. B., & Loo, C. (2013). Transcranial direct current stimulation (tDCS) for depression: Analysis of response using a three-factor structure of the Montgomery-Åsberg depression rating scale. *Journal of Affective Disorders*. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.02.027>
- Amorim, P. (2000). Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462000000300003>
- Aragão, E. I. S., Campos, M. R., Portugal, F. B., Gonçalves, D. A., Mari, J. de J., & Fortes, S. L. C. L. (2018). Social support patterns in primary health care: Differences between having physical diseases or mental disorders. *Ciencia e Saude Coletiva*. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018237.21012016>
- Arulsamy, A., & Shaikh, M. F. (2016). The impact of epilepsy on the manifestation of anxiety disorder. *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases*, 6(1), 3–11. <https://doi.org/10.4103/2231-0738.173783>
- Azevedo, A. M., Alonso, N. B., Vidal-Dourado, M., Noffs, M. H. da S., Pascalicchio, T. F., Caboclo, L. O. S. F., ... Yacubian, E. M. T. (2009). Validity and reliability of the Portuguese-Brazilian version of the Quality of Life in Epilepsy Inventory-89. *Epilepsy & Behavior : E&B*, 14(3), 465–471.  
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.12.010>
- Babb, T. L. (1991). Bilateral Pathological Damage in Temporal Lobe Epilepsy. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*. <https://doi.org/10.1017/S031716710003287X>
- Babb, T. L., Brown, W. J., Pretorius, J., Davenport, C., Lieb, J. P., & Crandall, P. H. (1984). Temporal Lobe Volumetric Cell Densities in Temporal Lobe Epilepsy.

- Epilepsia*. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1984.tb03484.x>
- Beck, A., Steer, R., & Brown, G. (1993). Beck Depression Inventory-II (BDI-II). ... *for Beck Depression Inventory-II*.
- Beghi, E. (2020). The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*.  
<https://doi.org/10.1159/000503831>
- Bennabi, D., Nicolier, M., Monnin, J., Tio, G., Pazart, L., Vandel, P., & Haffen, E. (2015). Pilot study of feasibility of the effect of treatment with tDCS in patients suffering from treatment-resistant depression treated with escitalopram. *Clinical Neurophysiology*, *126*(6), 1185–1189. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.09.026>
- Berg, A. T., Altalib, H. H., & Devinsky, O. (2017). Psychiatric and behavioral comorbidities in epilepsy: A critical reappraisal. *Epilepsia*.  
<https://doi.org/10.1111/epi.13766>
- Berryhill, M. E., & Jones, K. T. (2012). tDCS selectively improves working memory in older adults with more education. *Neuroscience Letters*.  
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.05.074>
- Beyenburg, S., & Damsa, C. (2005). [Psychiatric comorbidity in epilepsy]. *Bulletin de la Societe des sciences medicales du Grand-Duche de Luxembourg*, (3), 283–292.
- Bikson, M., Grossman, P., Thomas, C., Zannou, A. L., Jiang, J., Adnan, T., ... A.J., W. (2016). Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimulation*, *9*(5), 986–987. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.06.004>
- 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. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *11*(2), 249–254. <https://doi.org/10.1017/S1461145707007833>
- Boylan, L. S., Flint, L. A., Labovitz, D. L., Jackson, S. C., Starner, K., & Devinsky, O. (2004). Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology*.  
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000103282.62353.85>



- Bragatti, J. A., Torres, C. M., Londero, R. G., Assmann, J. B., Fontana, V., Martin, K. C., ... Bianchin, M. M. (2010). Prevalence of psychiatric comorbidities in temporal lobe epilepsy: The value of structured psychiatric interviews. *Epileptic Disorders*, 12(4), 283–291. <https://doi.org/10.1684/epd.2010.0345>
- Bragatti, J. A., Torres, C. M., Londero, R. G., Martin, K. C., Souza, A. C. de, Hidalgo, M. P. L., ... Bianchin, M. M. (2011). Prevalence of psychiatric comorbidities in temporal lobe epilepsy in a Southern Brazilian population. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 69(2A), 159–165. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2011000200003>
- Brietzke, A. P., Zortea, M., Carvalho, F., Sanches, P. R. S., Silva, D. P. J., Torres, I. L. da S., ... Caumo, W. (2020). Large Treatment Effect With Extended Home-Based Transcranial Direct Current Stimulation Over Dorsolateral Prefrontal Cortex in Fibromyalgia: A Proof of Concept Sham-Randomized Clinical Study. *Journal of Pain*. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.06.013>
- Bruder, G. E., Stewart, J. W., & McGrath, P. J. (2017). Right brain, left brain in depressive disorders: Clinical and theoretical implications of behavioral, electrophysiological and neuroimaging findings. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.04.021>
- Brunoni, A. R., Moffa, A. H., Fregni, F., Palm, U., Padberg, F., Blumberger, D. M., ... Loo, C. K. (2016). Transcranial direct current stimulation for acute major depressive episodes: meta-analysis of individual patient data. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 208(6), 522–531. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.164715>
- Brunoni, A. R., Moffa, A. H., Sampaio-Junior, B., Borrione, L., Moreno, M. L., Fernandes, R. A., ... Benseñor, I. M. (2017a). Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression. *New England Journal of Medicine*, 376(26), 2523–2533. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612999>
- Brunoni, A. R., Moffa, A. H., Sampaio-Junior, B., Borrione, L., Moreno, M. L., Fernandes, R. A., ... Benseñor, I. M. (2017b). Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression. *New England Journal of Medicine*.

<https://doi.org/10.1056/nejmoa1612999>

Brunoni, A. R., Tortella, G., Bensenor, I. M., Lotufo, P. A., Carvalho, A. F., & Fregni, F. (2016). Cognitive effects of transcranial direct current stimulation in depression: Results from the SELECT-TDCS trial and insights for further clinical trials. *Journal of Affective Disorders*, *202*, 46–52.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.066>

C., P., K., B., A., A., & W., P. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Research Bulletin*, *72*(4–6), 208–214. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.01.004>

Caboclo, L. O. S. F., Neves, R. S., Jardim, A. P., Hamad, A. P. A., Centeno, R. S., Lancellotti, C. L. P., ... Sakamoto, A. C. (2012). Surgical and postmortem pathology studies: Contribution for the investigation of temporal lobe epilepsy. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2012001200009>

Carvalho, F., Brietzke, A. P., Gasparin, A., Dos Santos, F. P., Vercelino, R., Ballester, R. F., ... Caumo, W. (2018). Home-based transcranial direct current stimulation device development: An updated protocol used at home in healthy subjects and fibromyalgia patients. *Journal of Visualized Experiments*.  
<https://doi.org/10.3791/57614>

Cavarsan, C. F., Malheiros, J., Hamani, C., Najm, I., & Covolan, L. (2018). Is mossy fiber sprouting a potential therapeutic target for epilepsy? *Frontiers in Neurology*.  
<https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01023>

Cheeran, B., Talelli, P., Mori, F., Koch, G., Suppa, A., Edwards, M., ... Rothwell, J. C. (2008). A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *The Journal of Physiology*, *586*(23), 5717–5725.  
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.159905>

Cohen, S. (2004). Social relationships and health. *American Psychologist*.  
<https://doi.org/10.1037/0003-066X.59.8.676>

Costanzo, F., Menghini, D., Maritato, A., Castiglioni, M. C., Mereu, A., Varuzza, C., ...

- Vicari, S. (2018). New treatment perspectives in adolescents with anorexia nervosa: The efficacy of non-invasive brain-directed treatment. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00133>
- D'Urso, G., Dell'Osso, B., Rossi, R., Brunoni, A. R., Bortolomasi, M., Ferrucci, R., ... Altamura, A. C. (2017). Clinical predictors of acute response to transcranial direct current stimulation (tDCS) in major depression. *Journal of Affective Disorders*. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.019>
- de Boer, H. M., Mula, M., & Sander, J. W. (2008). The global burden and stigma of epilepsy. *Epilepsy and Behavior*. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.12.019>
- de Lima, A. L., Braga, F. M. A., da Costa, R. M. M., Gomes, E. P., Brunoni, A. R., & Pegado, R. (2019). Transcranial direct current stimulation for the treatment of generalized anxiety disorder: A randomized clinical trial. *Journal of Affective Disorders*. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.08.020>
- de Oliveira, G. N., Lessa, J. M. K., Goncalves, A. P., Portela, E. J., Sander, J. W., & Teixeira, A. L. (2014). Screening for depression in people with epilepsy: comparative study among neurological disorders depression inventory for epilepsy (NDDI-E), hospital anxiety and depression scale depression subscale (HADS-D), and Beck depression inventory (BDI). *Epilepsy & Behavior : E&B*, *34*, 50–54. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.03.003>
- De Oliveira, G. N., Lessa, J. M. K., Gonçalves, A. P., Portela, E. J., Sander, J. W., & Teixeira, A. L. (2014). Screening for depression in people with epilepsy: Comparative study among Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E), Hospital Anxiety and Depression Scale Depression Subscale (HADS-D), and Beck Depression Inventory (BDI). *Epilepsy and Behavior*. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.03.003>
- Del Busto, J. E. B., Toledo, L. H., Mutuberría, L. R., & Imamura, K. M. (2016). Psychiatric disorders associated to the epilepsy. *Rev. Habanera Cienc. Méd*, *15*(6), 890–905.
- DiIorio, C., Shafer, P. O., Letz, R., Henry, T. R., Schomer, D. L., Yeager, K., ... Jordan, K. (2004). Project EASE: A study to test a psychosocial model of epilepsy

medication management. *Epilepsy and Behavior*.

<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.08.011>

DiMatteo, M. R. (2004). Variations in patients' adherence to medical recommendations: A quantitative review of 50 years of research. *Medical Care*.

<https://doi.org/10.1097/01.mlr.0000114908.90348.f9>

Duman, R. S., & Aghajanian, G. K. (2012). Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *Science (New York, N.Y.)*, 338(6103), 68–72.

<https://doi.org/10.1126/science.1222939>

Elafros, M. A., Mulenga, J., Mbewe, E., Haworth, A., Chomba, E., Atadzhanov, M., & Birbeck, G. L. (2013). Peer support groups as an intervention to decrease epilepsy-associated stigma. *Epilepsy and Behavior*.

<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.01.005>

Ertem, D. H., Dirican, A. C., Aydın, A., Baybas, S., Sözmen, V., Ozturk, M., & Altunkaynak, Y. (2017). Exploring psychiatric comorbidities and their effects on quality of life in patients with temporal lobe epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*.

<https://doi.org/10.1111/pcn.12499>

Ferrari, C. M. M., De Sousa, R. M. C., & Castro, L. H. M. (2013). Factors associated with treatment non-adherence in patients with epilepsy in Brazil. *Seizure*.

<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.02.006>

Ferrucci, R., Bortolomasi, M., Vergari, M., Tadini, L., Salvaro, B., Giacopuzzi, M., ... Priori, A. (2009). Transcranial direct current stimulation in severe, drug-resistant major depression. *Journal of Affective Disorders*, 118(1–3), 215–219.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.02.015>

Fiest, K. M., Sauro, K. M., Wiebe, S., Patten, S. B., Kwon, C. S., Dykeman, J., ... Jetté, N. (2017). Prevalence and incidence of epilepsy. *Neurology*.

<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003509>

First, M. B. (2015). Structured Clinical Interview for the DSM (SCID) . In *The Encyclopedia of Clinical Psychology*.

<https://doi.org/10.1002/9781118625392.wbecp351>

- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., ... Wiebe, S. (2014). A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, *55*(4), 475–482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
- Fjell, A. M., & Walhovd, K. B. (2010). Structural brain changes in aging: Courses, causes and cognitive consequences. *Reviews in the Neurosciences*. <https://doi.org/10.1515/REVNEURO.2010.21.3.187>
- Flöel, A., Suttorp, W., Kohl, O., Kürten, J., Lohmann, H., Breitenstein, C., & Knecht, S. (2012). Non-invasive brain stimulation improves object-location learning in the elderly. *Neurobiology of Aging*. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.05.007>
- Garcia, C. S. (2012). Depression in temporal lobe epilepsy: a review of prevalence, clinical features, and management considerations. *Epilepsy Research and Treatment*, *2012*, 809843. <https://doi.org/10.1155/2012/809843>
- Gautam, S., Jain, A., Gautam, M., Vahia, V., & Grover, S. (2017). Clinical Practice Guidelines for the management of Depression. *Indian Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.196973>
- Goh, J. O. S. (2011). Functional dedifferentiation and altered connectivity in older adults: Neural accounts of cognitive aging. *Aging and Disease*.
- Gomes-Oliveira, M. H., Gorenstein, C., Lotufo Neto, F., Andrade, L. H., & Wang, Y. P. (2012). Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Rev Bras Psiquiatr*, *34*(4), 389–394. <https://doi.org/S1516-44462012000400005> [pii]
- Gomes, M. A., Akiba, H. T., Gomes, J. S., Trevizol, A. P., Lacerda, A. L. T. De, & Dias, Á. M. (2019). Transcranial direct current stimulation (tDCS) in elderly with mild cognitive impairment: A pilot study. *Dementia e Neuropsychologia*. <https://doi.org/10.1590/1980-57642018dn13-020007>
- Grimm, S., Beck, J., Schuepbach, D., Hell, D., Boesiger, P., Bermppohl, F., ... Northoff, G. (2008). Imbalance between Left and Right Dorsolateral Prefrontal Cortex in Major Depression Is Linked to Negative Emotional Judgment: An fMRI Study in Severe Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry*.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2007.05.033>

Guarienti, F., Caumo, W., Shiozawa, P., Cordeiro, Q., Boggio, P. S., Benseñor, I. M., ... Brunoni, A. R. (2015). Reducing Transcranial Direct Current Stimulation-Induced Erythema With Skin Pretreatment: Considerations for Sham-Controlled Clinical Trials. *Neuromodulation*, *18*(4), 261–265.

<https://doi.org/10.1111/ner.12230>

Guerra, A., López-Alonso, V., Cheeran, B., & Suppa, A. (2020). Variability in non-invasive brain stimulation studies: Reasons and results. *Neuroscience Letters*.

<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.12.058>

Hamilton, M. (1959). Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A). *Journal of Medicine (Cincinnati)*. <https://doi.org/10.1145/363332.363339>

Hardingham, G. E., & Bading, H. (2010). Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*(10), 682–696. <https://doi.org/10.1038/nrn2911>

He, K., Hong, N., Lapalme-Remis, S., Lan, Y., Huang, M., Li, C., & Yao, L. (2019). Understanding the patient perspective of epilepsy treatment through text mining of online patient support groups. *Epilepsy and Behavior*.

<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.02.002>

Hecht, D. (2010). Depression and the hyperactive right-hemisphere. *Neuroscience Research*. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2010.06.013>

Heeren, A., Billieux, J., Philippot, P., De Raedt, R., Baeken, C., de Timary, P., ... Vanderhasselt, M. A. (2017). Impact of transcranial direct current stimulation on attentional bias for threat: A proof-of-concept study among individuals with social anxiety disorder. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*.

<https://doi.org/10.1093/scan/nsw119>

Iannone, A., Brasil-Neto, J., Cruz, A. P. M., Satler, C., & Allam, N. (2017). Therapeutic effect of transcranial direct current stimulation on neuropsychological symptoms of an elderly patient: A case report. *Dementia e Neuropsychologia*.

<https://doi.org/10.1590/1980-57642016dn11-030014>

- Jackson, M. J., & Turkington, D. (2005). Depression and anxiety in epilepsy. *Neurology in Practice*. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.060467>
- Jones, J. E., Hermann, B. P., Woodard, J. L., Barry, J. J., Gilliam, F., Kanner, A. M., & Meador, K. J. (2005). Screening for major depression in epilepsy with common self-report depression inventories. *Epilepsia*. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.49704.x>
- Kandratavicius, L., Lopes-Aguiar, C., Bueno-Júnior, L. S., Romcy-Pereira, R. N., Hallak, J. E. C., & Leite, J. P. (2013). Psychiatric comorbidities in temporal lobe epilepsy: Possible relationships between psychotic disorders and involvement of limbic circuits. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. <https://doi.org/10.1016/j.rbp.2012.04.011>
- Kandratavicius, L., Ruggiero, R. N., Hallak, J. E., Garcia-Cairasco, N., & Leite, J. P. (2012). Pathophysiology of mood disorders in temporal lobe epilepsy. *Revista Brasileira de Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, 34 Suppl 2, S233-45.
- Kanner, A. M. (2006). Depression and Epilepsy: A New Perspective on Two Closely Related Disorders. *Epilepsy Currents*. <https://doi.org/10.1111/j.1535-7511.2006.00125.x>
- Kanner, A. M. (2013). The treatment of depressive disorders in epilepsy: What all neurologists should know. *Epilepsia*. <https://doi.org/10.1111/epi.12100>
- Kanner, A. M. (2016). Psychiatric comorbidities in epilepsy: Should they be considered in the classification of epileptic disorders? *Epilepsy & Behavior : E&B*, 64(Pt B), 306–308. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.06.040>
- Kanner, A. M. (2017). Psychiatric comorbidities in new onset epilepsy: Should they be always investigated? *Seizure*, 49, 79–82. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.04.007>
- Kanner, A. M., Barry, J. J., Gilliam, F., Hermann, B., & Meador, K. J. (2012). Depressive and anxiety disorders in epilepsy: Do they differ in their potential to worsen common antiepileptic drug-related adverse events? *Epilepsia*. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03488.x>

- Karagounis, P., Vissarakis, G. (2017). The effect of gender on transcranial direct current stimulation post-treatment results in stroke patients with aphasia. *Global Advanced Research Journal of Medicine and Medical Sciences (GARJMMS)*. ISSN: 2315-5159.
- Ke, Y., Wang, N., Du, J., Kong, L., Liu, S., Xu, M., ... Ming, D. (2019). The effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on working memory training in healthy young adults. *Frontiers in Human Neuroscience*.  
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00019>
- Kirsch, I. (2019). Placebo effect in the treatment of depression and anxiety. *Frontiers in Psychiatry*. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00407>
- Kronberg, G., Bridi, M., Abel, T., Bikson, M., & Parra, L. C. (2017). Direct Current Stimulation Modulates LTP and LTD: Activity Dependence and Dendritic Effects. *Brain Stimulation*, *10*(1), 51–58. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.10.001>
- Kuo, H.-I., Paulus, W., Batsikadze, G., Jamil, A., Kuo, M.-F., & Nitsche, M. A. (2016). Chronic Enhancement of Serotonin Facilitates Excitatory Transcranial Direct Current Stimulation-Induced Neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *41*(5), 1223–1230. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.270>
- Kuo, M. F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2006). Sex differences in cortical neuroplasticity in humans. *NeuroReport*.  
<https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000239955.68319.c2>
- Kwon, O. Y., & Park, S. P. (2014a). Depression and anxiety in people with epilepsy. *Journal of Clinical Neurology (Korea)*. <https://doi.org/10.3988/jcn.2014.10.3.175>
- Kwon, O. Y., & Park, S. P. (2014b). Depression and anxiety in people with epilepsy. *Journal of Clinical Neurology (Korea)*. <https://doi.org/10.3988/jcn.2014.10.3.175>
- Lepine, B. A., Moreno, R. A., Campos, R. N., & Couttolenc, B. F. (2012). Treatment-Resistant Depression Increases Health Costs and Resource Utilization. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. <https://doi.org/10.1016/j.rbp.2012.05.009>
- Liebetanz, D., Koch, R., Mayenfels, S., König, F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2009). Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats. *Clinical*



*Neurophysiology*, 120(6), 1161–1167. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.01.022>

- Liu, A., Bryant, A., Jefferson, A., Friedman, D., Minhas, P., Barnard, S., ... Schachter, S. (2016). Exploring the efficacy of a 5-day course of transcranial direct current stimulation (TDCS) on depression and memory function in patients with well-controlled temporal lobe epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 55, 11–20. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.10.032>
- 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>
- Loo, C. K., & Martin, D. M. (2012, July). Could transcranial direct current stimulation have unexpected additional benefits in the treatment of depressed patients? *Expert Review of Neurotherapeutics*. England. <https://doi.org/10.1586/ern.12.67>
- Loo, C. K., Sachdev, P., Martin, D., Pigot, M., Alonzo, A., Malhi, G. S., ... Mitchell, P. (2010). A double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 13(1), 61–69. <https://doi.org/10.1017/S1461145709990411>
- López-Gómez, M., Espinola, M., Ramirez-Bermudez, J., Martinez-Juarez, I. E., & Sosa, A. L. (2008). Clinical presentation of anxiety among patients with epilepsy. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. <https://doi.org/10.2147/ndt.s3990>
- M., Z., T.J., O., P., K., M.J., C., M., G., S., J., ... Jaberzadeh, S. (2016). The Effects of Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation in a Patient with Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy (Case Study). *Brain Stimulation*, 9(5), 790–792. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.05.011>
- Mahrer-Imhof, R., Jaggi, S., Bonomo, A., Hediger, H., Eggenschwiler, P., Krämer, G., & Oberholzer, E. (2013). Quality of life in adult patients with epilepsy and their family members. *Seizure*. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.11.012>
- Marcangelo, M. J., & Ovsiew, F. (2007). Psychiatric Aspects of Epilepsy. *Psychiatric Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2007.07.005>

- Marneweck, M., Loftus, A., & Hammond, G. (2011). Short-interval intracortical inhibition and manual dexterity in healthy aging. *Neuroscience Research*.  
<https://doi.org/10.1016/j.neures.2011.04.004>
- Mathias, K., Corcoran, D., Pillai, P., Deshpande, S., & San Sebastian, M. (2020). The Effectiveness of a Multi-Pronged Psycho-Social Intervention Among People With Mental Health and Epilepsy Problems - A Pre-Post Prospective Cohort Study Set in North India. *International Journal of Health Policy and Management*.  
<https://doi.org/10.34172/ijhpm.2020.62>
- McGinley, M., Hoffman, R. L., Russ, D. W., Thomas, J. S., & Clark, B. C. (2010). Older adults exhibit more intracortical inhibition and less intracortical facilitation than young adults. *Experimental Gerontology*.  
<https://doi.org/10.1016/j.exger.2010.04.005>
- McLaren, M. E., Nissim, N. R., & Woods, A. J. (2018a). The effects of medication use in transcranial direct current stimulation: A brief review. *Brain Stimulation*.  
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.10.006>
- Medeiros, L. F., de Souza, I. C. C., Vidor, L. P., de Souza, A., Deitos, A., Volz, M. S., ... Torres, I. L. S. (2012). Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation: A review. *Frontiers in Psychiatry*.  
<https://doi.org/10.3389/fpsyt.2012.00110>
- Meinzer, M., Lindenberger, R., Antonenko, D., Fleisch, T., & Flöel, A. (2013). Anodal transcranial direct current stimulation temporarily reverses age-associated cognitive decline and functional brain activity changes. *Journal of Neuroscience*.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5743-12.2013>
- Melvin, C. L., Carey, T. S., Goodman, F., Oldham, J. M., Williams, J. W., & Ranney, L. M. (2008). Effectiveness of antiepileptic drugs for the treatment of bipolar disorder: findings from a systematic review. *Journal of Psychiatric Practice*.  
<https://doi.org/10.1097/01.pra.0000333583.75741.8b>
- Menke, A., & Binder, E. B. (2014). Epigenetic alterations in depression and antidepressant treatment. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 16(3), 395–404.  
<https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181e15e0e>

- Meron, D., Hedger, N., Garner, M., & Baldwin, D. S. (2015). Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.07.012>
- Meunier, D., Stamatakis, E. A., & Tyler, L. K. (2014). Age-related functional reorganization, structural changes, and preserved cognition. *Neurobiology of Aging*. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.07.003>
- Mielke, D., Wrede, A., Schulz-Schaeffer, W., Taghizadeh-Waghefi, A., Nitsche, M. A., Rohde, V., & Liebetanz, D. (2013). Cathodal transcranial direct current stimulation induces regional, long-lasting reductions of cortical blood flow in rats. *Neurological Research*, *35*(10), 1029–1037. <https://doi.org/10.1179/1743132813Y.0000000248>
- Mula, M., Kanner, A. M., Jette, N., & Sander, J. W. (2020). Psychiatric comorbidities in people with epilepsy. *Neurology: Clinical Practice*, *10.1212/CPJ.0000000000000874*. <https://doi.org/10.1212/cpj.0000000000000874>
- Mula, M., Pini, S., & Cassano, G. B. (2007). The role of anticonvulsant drugs in anxiety disorders: A critical review of the evidence. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e318059361a>
- Mula, M., & Schmitz, B. (2009). Depression in epilepsy: Mechanisms and therapeutic approach. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. <https://doi.org/10.1177/1756285609337340>
- Müller, V. T., & Gomes, M. D. M. (2007). Questionnaire study of primary care physicians' referral patterns and perceptions of patients with epilepsy in a Brazilian city, 2005. *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health*. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892007000600012>
- Nagy, E., & Moore, S. (2017). Social interventions: An effective approach to reduce adult depression? *Journal of Affective Disorders*. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.04.043>
- Niehusmann, P., & Becker, A. J. (2019). Temporal lobe epilepsy. *Nervenheilkunde*. <https://doi.org/10.1055/a-0998-0264>

- Nitsche, M. A., Boggio, P. S., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2009). Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): a review. *Experimental Neurology*, *219*(1), 14–19.  
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.03.038>
- Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., ... Paulus, W. (2003). Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *Journal of Physiology*. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.049916>
- Nitsche, M. A., Niehaus, L., Hoffmann, K. T., Hengst, S., Liebetanz, D., Paulus, W., & Meyer, B. U. (2004). MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clin Neurophysiol*, *115*(10), 2419–2423.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.05.001>
- Nitschke, J. B., & Heller, W. (2005). Distinguishing Neural Substrates of Heterogeneity Among Anxiety Disorders. *International Review of Neurobiology*.  
[https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(05\)67001-8](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(05)67001-8)
- Olino, T. M., Klein, D. N., Lewinsohn, P. M., Rohde, P., & Seeley, J. R. (2008). Longitudinal associations between depressive and anxiety disorders: A comparison of two trait models. *Psychological Medicine*.  
<https://doi.org/10.1017/S0033291707001341>
- Oliviero, A., Profice, P., Tonali, P. A., Pilato, F., Saturno, E., Dileone, M., ... Di Lazzaro, V. (2006). Effects of aging on motor cortex excitability. *Neuroscience Research*. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2006.02.002>
- Padberg, F., Kumpf, U., Mansmann, U., Palm, U., Plewnia, C., Langguth, B., ... Bajbouj, M. (2017). Prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) as treatment for major depression: study design and methodology of a multicenter triple blind randomized placebo controlled trial (DepressionDC). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *0*(0), 0. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0769-y>
- Pandey, D. K., Dasgupta, R., Levy, J., Wang, H., Serafini, A., Habibi, M., ... Loeb, J. A. (2020). Enhancing epilepsy self-management and quality of life for adults with epilepsy with varying social and educational backgrounds using PAUSE to Learn

- Your Epilepsy. *Epilepsy and Behavior*.  
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107228>
- Parikh, R. M., & Lebowitz, B. D. (2004). Current perspectives in the management of treatment-resistant depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*.
- Peinemann, A., Lehner, C., Conrad, B., & Siebner, H. R. (2001). Age-related decrease in paired-pulse intracortical inhibition in the human primary motor cortex. *Neuroscience Letters*. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(01\)02239-X](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(01)02239-X)
- Pitkänen, A., Lukasiuk, K., Edward Dudek, F., & Staley, K. J. (2015). Epileptogenesis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*.  
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022822>
- Popoli, M., Yan, Z., McEwen, B. S., & Sanacora, G. (2011). The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nature Reviews Neuroscience*. <https://doi.org/10.1038/nrn3138>
- Radloff, L. S. (1977). The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement*.  
<https://doi.org/10.1177/014662167700100306>
- Rakofsky, J. J., Holtzheimer, P. E., & Nemeroff, C. B. (2009). Emerging targets for antidepressant therapies. *Current Opinion in Chemical Biology*, 13(3), 291–302.  
<https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2009.04.617>
- Russell, M., Goodman, T., Wang, Q., Groshong, B., & Lyeth, B. G. (2014). Gender differences in current received during transcranial electrical stimulation. *Frontiers in Psychiatry*. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00104>
- Rutherford, B. R., & Roose, S. P. (2013). A model of placebo response in antidepressant clinical trials. *American Journal of Psychiatry*.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12040474>
- S., R., E., S., G., V., M., U., Rossi, S., Santarnecchi, E., ... Ulivelli, M. (2016). The heart side of brain neuromodulation. *Philosophical Transactions. Series A, Mathematical, Physical, and Engineering Sciences*, 374(2067).  
<https://doi.org/10.1098/rsta.2015.0187>

- S.A., K., M., M., M., A., J.H.N., R., Karvigh, S. A., Motamedi, M., ... Roshan, J. H. N. (2017). HD-tDCS in refractory lateral frontal lobe epilepsy patients. *Seizure*, *47*, 74–80. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.03.005>
- San-Juan, D., Espinoza López, D. A., Vázquez Gregorio, R., Trenado, C., Fernández-González Aragón, M., Morales-Quezada, L., ... F., F. (2017). Transcranial Direct Current Stimulation in Mesial Temporal Lobe Epilepsy and Hippocampal Sclerosis. *Brain Stimulation*, *10*(1), 28–35. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.08.013>
- San-Juan, D., Morales-Quezada, L., Orozco Garduño, A. J., Alonso-Vanegas, M., González-Aragón, M. F., López, D. A. E., ... Fregni, F. (2015). Transcranial direct current stimulation in epilepsy. *Brain Stimulation*, *8*(3), 455–464. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.01.001>
- Santos Ferreira, I., Teixeira Costa, B., Lima Ramos, C., Lucena, P., Thibaut, A., & Fregni, F. (2019). Searching for the optimal tDCS target for motor rehabilitation. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. <https://doi.org/10.1186/s12984-019-0561-5>
- Sarkar, A., Dowker, A., & Kadosh, R. C. (2014). Cognitive enhancement or cognitive cost: Trait-specific outcomes of brain stimulation in the case of mathematics anxiety. *Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3129-14.2014>
- Sazgar, M., Carlen, P. L., & Wennberg, R. (2003). Panic attack semiology in right temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disorders*.
- Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., ... Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
- Schlaug, G., Renga, V., & Nair, D. (2008). Transcranial direct current stimulation in stroke recovery. *Archives of Neurology*. <https://doi.org/10.1001/archneur.65.12.1571>
- Shamim, S., Hasler, G., Liew, C., Sato, S., & Theodore, W. H. (2009). Temporal lobe

epilepsy, depression, and hippocampal volume. *Epilepsia*, 50(5), 1067–1071.

<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01883.x>

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*.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.07.014>

Siqueira, H. H., Dalbem, J. S., Papais Alvarenga, R. M., Andraus, M. E. C., & Preux, P. M. (2016). Prevalence of epilepsy in a Brazilian Semiurban Region: An epidemiological study. *Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria*, 20(2), 124–138.

Stahl, S. M. (2003). Symptoms and circuits, part 2: Anxiety disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*. <https://doi.org/10.4088/JCP.v64n1201>

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*. <https://doi.org/10.2147/NDT.S195840>

Stewart-Williams, S., & Podd, J. (2004). The Placebo Effect: Dissolving the Expectancy Versus Conditioning Debate. *Psychological Bulletin*. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.130.2.324>

Sundaram, A., Stock, V., Cruciani, R. A., & Knotkova, H. (2009). Safety of transcranial direct current stimulation (tDCS) in protocols involving human subjects. *Journal of Pain Management*, 2(3), 285–293. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L359384463%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=19395914&id=doi:&atitle=Safety+of+transcranial+direct+current+stimulation+%28tDCS%29+in+protocols+involving+human+subje>

Tavares, N. U. L., Bertoldi, A. D., Mengue, S. S., Arrais, P. S. D., Luiza, V. L., Oliveira, M. A., ... Pizzol, T. da S. D. (2016). Factors associated with low adherence to medicine treatment for chronic diseases in brazil. *Revista de Saude Publica*. <https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2016050006150>

Tekturk, P., Erdogan, E. T., Kurt, A., Vanli-yavuz, E. N., Ekizoglu, E., Kocagoncu, E.,

- ... Karamursel, S. (2016). The effect of transcranial direct current stimulation on seizure frequency of patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 149, 27–32.  
<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.07.014>
- Téllez-Zenteno, J. F., & Hernández-Ronquillo, L. (2012). A Review of the Epidemiology of Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Research and Treatment*.  
<https://doi.org/10.1155/2012/630853>
- Thom, M. (2014). Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: A neuropathology review. *Neuropathology and Applied Neurobiology*.  
<https://doi.org/10.1111/nan.12150>
- Thompson, E. (2015). Hamilton rating scale for anxiety (HAM-A). *Occupational Medicine*. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqv054>
- Uchino, B. N. (2006). Social support and health: A review of physiological processes potentially underlying links to disease outcomes. *Journal of Behavioral Medicine*.  
<https://doi.org/10.1007/s10865-006-9056-5>
- Utz, K. S., Dimova, V., Oppenländer, K., & Kerkhoff, G. (2010). Electrified minds: Transcranial direct current stimulation (tDCS) and Galvanic Vestibular Stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology-A review of current data and future implications. *Neuropsychologia*.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.06.002>
- Varangis, E., Habeck, C. G., Razlighi, Q. R., & Stern, Y. (2019). The Effect of Aging on Resting State Connectivity of Predefined Networks in the Brain. *Frontiers in Aging Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00234>
- Vazquez, B., & Devinsky, O. (2003). Epilepsy and anxiety. *Epilepsy and Behavior*.  
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.10.005>
- Wachter, D., Wrede, A., Schulz-Schaeffer, W., Taghizadeh-Waghefi, A., Nitsche, M. A., Kutschenko, A., ... Liebetanz, D. (2011). Transcranial direct current stimulation induces polarity-specific changes of cortical blood perfusion in the rat. *Experimental Neurology*, 227(2), 322–327.  
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2010.12.005>



- Wiebe, S. (2000). Epidemiology of temporal lobe epilepsy. In *Canadian Journal of Neurological Sciences*. <https://doi.org/10.1017/s0317167100000561>
- Yook, S.-W., Park, S.-H., Seo, J.-H., Kim, S.-J., & Ko, M.-H. (2011). Suppression of seizure by cathodal transcranial direct current stimulation in an epileptic patient - a case report -. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 35(4), 579–82.  
<https://doi.org/10.5535/arm.2011.35.4.579>
- Zanardi, R., Poletti, S., Prestifilippo, D., Attanasio, F., Barbini, B., & Colombo, C. (2020). Transcranial direct current stimulation: A novel approach in the treatment of vascular depression. *Brain Stimulation*.  
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.08.013>
- Zortea, M., Ramalho, L., Alves, R. L., Alves, C. F. da S., Braulio, G., Torres, I. L. da S., ... Caumo, W. (2019). Transcranial Direct Current Stimulation to Improve the Dysfunction of Descending Pain Modulatory System Related to Opioids in Chronic Non-cancer Pain: An Integrative Review of Neurobiology and Meta-Analysis. *Frontiers in Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01218>
- Zullino, D. F., Khazaal, Y., Hättenschwiler, J., Borgeat, F., & Besson, J. (2004). Anticonvulsant drugs in the treatment of substance withdrawal. *Drugs of Today*.  
<https://doi.org/10.1358/dot.2004.40.7.850478>

## **7. ARTIGO 1 ORIGINAL EM INGLÊS**

**Effect and Safety of Home-based Transcranial Direct Current Stimulation in quality of life, depressive and anxious symptoms of adults with Temporal Lobe Epilepsy: a randomized, double-blind, Sham-controlled clinical trial.**

Revista escolhida para submissão: Epilepsy Reseach

Impact factor 2019: 2.208

## ARTICLE 1

### **Home-Based Transcranial Direct Current Stimulation in treatment of Depressive Symptoms in Temporal Lobe Epilepsy: A Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Clinical Trial.**

Mota SM<sup>1</sup>, Castro LA<sup>2</sup>, Riedel P<sup>5</sup>, Torres CM<sup>1,2,3</sup>, Bragatti JA<sup>1,2,3</sup>, Brondani R<sup>1,2,3</sup>, Sechi TL<sup>1</sup>, Sanches PRS<sup>3</sup>, Caumo W<sup>1,4,5</sup>, Bianchin MM<sup>1,2,5</sup>

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil
2. BRAIN. Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil
3. Laboratório de Engenharia Biomédica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil
4. Laboratório de Dor & Neuromodulação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil
5. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

Corresponding Author: Suelen M. Mota

Address: Serviço de Neurologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos 2350, 2º andar - sala 2040. Bairro Santa Cecília, Porto Alegre, RS/Brazil – CEP 90035-903.

Phone number: +55 51 33598182 / +55 51 33598520

Email: [su.mandelli2@gmail.com](mailto:su.mandelli2@gmail.com)

Number of text pages: 12

Number of words (main text): 4551

Number of tables: 6

Number of figures: 4

ORCID ID: [0000-0002-2523-6912](https://orcid.org/0000-0002-2523-6912)

## **ABSTRACT**

This double-blind randomized clinical trial examined the effects and the safety of home-based transcranial direct current stimulation (tDCS) in depressive and anxious symptoms of patients with temporal lobe epilepsy (TLE). We evaluated 26 adults with TLE and depressive symptoms randomized in two different groups: active tDCS (tDCSa) or Sham (tDCSs). The patients were submitted to 20 sessions of tDCS, for 20 minutes daily, 5 days a week, during 4 weeks. After, they received a maintenance tDCS application in the research laboratory once a week, during 3 weeks. The intensity of the current was 2mA, applied bilaterally over the dorsolateral prefrontal cortex, with the anode positioned on the left side and the cathode on the right side. Participants were evaluated on days 1, 15, 30 and 60 of the study, using the Beck Depression Inventory II (BDI). A follow-up evaluation was performed 1 year after the end of treatment. They were also evaluated for quality of life and for anxious symptoms as secondary outcomes. The groups did not differ in relation to their clinical, socioeconomic and psychometric characteristics in the initial assessment. Although there was no statistically significant difference between the groups in relation to the reported adverse effects, seizure frequency or dropouts, participants held only 13 effective sessions of tDCS at home in both groups. There were many missings in the evaluations due to the unavailability of the participants to return to the research center. On average, between the 1st and the 60th day, the BDI score decreased 43.93% active group and 44.67% in the Sham group ( $\Delta BDI_{final} - initial = -12.54$  vs  $-12.20$ ,  $p = 0.68$ ). The similar improvement in depressive symptoms between the both groups was attributed to interaction between participants and research group and not to tDCS intervention per se.

**Keywords:** Transcranial Direct Current Stimulation; Temporal Lobe Epilepsy; Depressive Symptoms; Neuromodulation; Non-Pharmacological Interventions.

**ClinicalTrials.gov Identifier:** NCT03871842

### **Highlights:**

- tDCS is a non-pharmacological tool to treat depression in epilepsy;
- This study evaluates the antidepressant effect of tDCS in people with temporal lobe epilepsy;
- Patients undergoing tDCS showed a decrease in depressive symptoms similar to the control group;
- Our results can be attributed to social interaction between researcher and participant.

## 1. INTRODUCTION

Temporal lobe epilepsy (TLE) is the most frequent form of focal epilepsy and is associated with high rates of neuropsychiatric disorders. Depressive and anxiety disorders are often comorbid in people with epilepsy (Kwon & Park, 2014b).

The depressive and anxiety disorders can impair the quality of life of people with epilepsy (PWE) and it can increase adverse events related to the use of antiepileptic drugs (AEDs) (Kanner, Barry, Gilliam, Hermann, & Meador, 2012; Kwon & Park, 2014b). It has been shown that not only the control of crises, but also the treatment of psychiatric comorbidities is important for the quality of life of people with epilepsy (Boylan et al., 2004; Mahrer-Imhof et al., 2013; Ertem et al., 2017).

Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) has been studied as a complementary and safe therapeutic option for the treatment of psychiatric disorders in people with epilepsy (PWE) (A. et al., 2016). There is evidence that depressive and anxiety disorder (with exception of generalized anxiety disorder) are associated with cortical hypoactivity in the left cerebral hemisphere and increased cortical excitability in the right cerebral hemisphere (Nitschke and Heller, 2005; Grimm et al., 2008). Thus, although the results of treatment with tDCS in psychiatric disorders are still contrastants (Michael A Nitsche et al., 2009; Stein et al., 2020), the positioning of the anode (excitatory) electrode on the left DLPFC and the cathode (inhibitory) electrode on the right DLPFC can be promising in improving depressive symptoms and anxiety (Boggio et al., 2008; Loo and Martin, 2012; Brunoni et al., 2017; Stein et al., 2020).

Some studies on tDCS in the treatment of depressive disorder and anxiety have used the anodal stimulation protocol over the left DLPFC, with the cathode electrode positioned over the right DLPFC, with intensity 2mA, for 20 to 30 minutes a day for 5 to 30 days (Boggio et al., 2008; Loo et al., 2012; Stein et al., 2020). However, the only previous study that used anodic tDCS on the left DLPFC for the treatment of depressive symptoms of people with TLE (5 sessions, 2mA), evaluated minimal depressive symptoms, obtaining an average reduction of only 1.68 points in the Depression Inventory of Beck II (BDI) in the group that received active tDCS, while the Sham group on average increased 1.27 points (Liu et al., 2016).

Considering that a longer treatment time can produce better results in depressive and anxiety symptoms (Padberg et al., 2017; de Lima et al., 2019) and, according to clinical and experimental evidence, conventional models of tDCS are not associated with the generation of epilepsy crises (Bikson et al., 2016; Liu et al., 2016), we propose to expand the treatment of depressive symptoms of people with TLE using 23 sessions of bimodal tDCS (anode positioned over the left DLPFC and cathode over the right DLPFC).

We hope that our study can contribute to a better understanding of the potential of tDCS in patients with epilepsy and eventually assist in the development of new treatment protocols for depressive and anxiety disorders in people with TLE.

## **2. METHODS**

This study is in accordance with the World Medical Association's code of ethics, the Declaration of Helsinki and the rules established by the Research Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, under the Institutional Review Board CAAE 83801517100005327. All participants signed an informed consent form, in which the mechanism of action of the tDCS was described, as well as the possible benefits, possible side effects and contraindications.

### **2.1 Subjects**

The study was carried out at the HCPA epilepsy clinic between January 2019 and March 2020. This study was performed on a group of 26 adults (>18 years-old) diagnosed with TLE (according to the ILAE classification for epileptic seizures and syndromes). All patients had depressive symptoms as evaluated by The Structured Clinical Interview for DSM-4, presented depressive symptoms ( $\geq 14$  points in the BDI) and were able to adequately answer the questionnaires. The exclusion criteria included: (1) disagreement on signing the Informed Consent; (2) change in the antiepileptic drug regimen (AED) or in the antidepressant medication regimen 30 days before or during the study; (3) history of epilepticus in the previous year; (4) being submitted to vagus nerve stimulation, deep brain stimulation or other type of neurostimulation less than a year before this study; (5) active suicidal ideation; (6) Contraindication for tDCS, including presence of any metal on the head or any implanted electrical medical device, such as pacemakers and cardiac defibrillators and (7) pregnancy.

## **2.2 Calculation of the Sample Size**

The only study on tDCS for the treatment of depressive symptoms in PWE studied a population sample with mild or minimal depressive symptoms, obtaining a very small improvement of these symptoms when applying the tDCS for 5 days (-1.68 vs +1.27 points in the BDI in the active tDCS vs Sham groups, respectively) (Liu A. et al., 2016). Hence, we based our sample size calculation on a study with a methodology similar to ours even if applied to people without epilepsy, but with moderate or severe depressive symptoms, who received intervention of at least 3 weeks with anodal tDCS (Loo et al., 2012).

The sample size was calculated using the WinPepi program to detect differences in the mean of the BDI score, over time, between the tDCS Active vs Sham groups. Considering 80% power, 5% significance level, expected difference of 9 points for the active tDCS group, standard deviation of 7.1 points for the active group and 7.9 points for the Sham group (Loo et al., 2012), the sample size obtained was 22 subjects, divided into two symmetrical groups. Adding approximately 15% for possible losses, the sample size must include at least 26 subjects.

## **2.3 Randomization and Blinding**

Considering that this is a parallel study, the participants were stratified according to the laterality of their epilepsy crises (left, right or bilateral) and then they were randomized using appropriate software respecting the allocation ratio 1: 1, in blocks of 4. The only researcher who had access to the randomization list was the biomedical engineer responsible for configuring the tDCS equipment to active or Sham. All researchers involved in conducting the interviews, contacting the participants and analyzing the data, as well as all included participants were blinded to the allocation. To ensure the participant's blinding, Sham pacing was programmed to provide 30 seconds of progressive pacing (15 seconds 0-2mA and 15 seconds 2-0mA) at the beginning, middle and end of the application to promote the tactile effects of electric current. At the end of the study, we asked the participants what type of stimulation they believed to have received and what was the confidence in the response using a Likert scale from 1 (without confidence) to 5 (total confidence).

## 2.4 Intervention

We developed a two-month treatment protocol. The number of tDCS sessions was chosen based on previous articles (Boggio et al., 2008; Loo et al., 2012; Padberg et al., 2017; de Lima et al., 2019; Stein et al., 2020). It was adapted to our logistics available at the laboratory's research center. In this study, we used the following protocol for tDCS: anodic and cathodic electrodes positioned respectively over the left and right DLPFC, 2mA electric current intensity, stimulation lasting 20 minutes per day, daily for 4 consecutive weeks, with breaks on weekends, followed by for 3 sessions held once a week. The current was supplied with 35 cm<sup>2</sup> electrodes coated with a vegetable sponge, which was moistened with saline solution before the start of stimulation by 2 silicone cannulas attached to the electrode. A medical engineer prepared the device to offer a fixed number of stimulations, with a minimum 16-hour safety interval between 2 consecutive sessions.

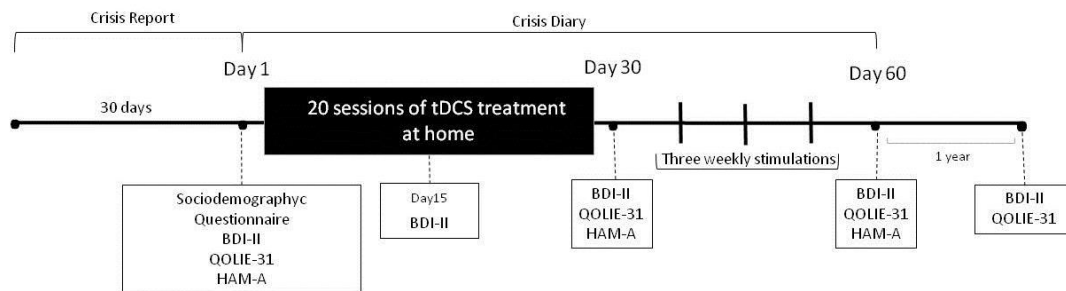
We choosed the home-based tDCS for home use, whose characteristics are specified in Carvalho's article (Carvalho et al., 2018). Details of the device and the step-by-step process for self-administration of the tDCS device at home can be viewed by clicking on the link <<https://www.jove.com/video/57614/home-based-development-of-current-stimulation-devices-transcranial-direct>>.

## 2.5 Procedures

Patients were evaluated on days 1, 15, 30 and 60 of the study. A follow-up evaluation was also performed approximately 1 year after the end of treatment. To assess the frequency of seizures, participants reported the number of seizures in the last month before treatment started and kept a seizure diary from the first to the 60th day of the study. In the second assessment (day 30), participants returned the equipment they received on the first day of the study (Figure 1). All professionals involved in the interviews and in communicating with the participants were trained to communicate equally with the participants. Remote supervision was available to participants via social network (*Whatsapp*) during the treatment. The supervision was not stratified, it did not have a pre-established number of reminders for using the device and it was available if requested by the participant. The information stored on the device, such as number of sessions performed, impedance and duration of the sessions, was recorded by



an engineer not involved in the treatment of the participants. The engineer kept this data in his care until the end of the study. Details on the representation of the study procedures over time are shown in Figure 1.



**Figure A.1** Study timeline. Assessment instruments: Beck II Depression Inventory (BDI-II); Epilepsy Quality of Life Questionnaire (QOLIE-31).

## 2.6 Instruments and assessments

The main outcome of this study was the score of depressive symptoms through the Beck Depression Inventory II (BDI), one of the best self-report measures of depression, widely used in clinical research and validated in Brazil (Gomes-Oliveira et al., 2012) and can be used to screen for depressive symptoms in PWE, with sensitivity and specificity to predict the diagnosis of depression by approximately 90% (De Oliveira et al., 2014). The BDI consists of 21 items that assess the severity of depressive symptoms on a Likert scale from 0 to 3 and can be considered an economical tool for measuring the severity of depression, which is widely applicable both for research and for clinical settings in all over the world (Gomes-Oliveira et al., 2012).

To assess the impact of treatment on patients' quality of life, we used the Inventory for Quality of Life in Epilepsy (QOLIE-31) (Azevedo et al., 2009). The 31 items in this inventory are divided into seven domains: concern, apprehension, global assessment of quality of life, emotional well-being, feeling of energy or fatigue, cognitive functions, effects of medication, and social relationships. It is a self-administered questionnaire. Results are converted to a scale of 0 to 100 to determine

quality of life; the lower the score, the lower the quality of life. Values below 40 in the QOLIE-31 scale reflect poor quality of life. Values between 41 and 60 reflect good self-perceived quality of life. Values above 61 reflect an excellent quality of life.

Anxious symptoms were assessed using the Hamilton Anxiety Scale (HAM-A). HAM-A was one of the first assessment scales developed to measure the severity of symptoms of anxiety, and is still widely used today, both in clinical and research settings. The scale consists of 14 items, measures both anxiety's psychological symptoms (mental agitation and psychological distress) and somatic anxiety (physical complaints related to anxiety) and has acceptable levels of reliability reported among evaluators. Each item is scored on a scale from 0 (absent) to 4 (severe), with a total score range of 0-56, where <17 indicates mild severity, 18-24 mild to moderate severity and 25-30 moderate to strong symptoms.

## **2.7 Statistical analysis**

All analyzes were performed using IBM Statistical Analysis Software Package (SPSS), Version 20, with bilateral significance tests, at the 5% significance level. The analyzes were performed with the intention of treating. Only one participant had a baseline BDI score greater than  $\pm 2.5$  standard deviation (SD) of the group average. Considering that the exclusion of this outlier did not affect the results calculous, we kept this participant in the study.

We compared demographic, clinical and neuropsychological characteristics between the groups at the beginning of the study using the t test for continuous variables and the Chi-square test or Fisher's exact test for categorical variables. Continuous variables were tested for normal distribution using the Shapiro-Wilk normality test. For asymmetric distributions, comparisons between groups were performed using the Wilcoxon-Mann-Whitney test. To analyze the psychometric results (BDI and QOLIE-31), we generate a model of analysis of Equations by Generalized Estimates with a dependent variable (BDI-II, QOLIE-31 or HAM-A score), and within-subject variable (time), a variable between subjects (active x Sham tDCS) and control for covariates (age, sex, education, AED, antidepressant drugs (DAD), occupation, income and laterality of the crisis). Bonferroni was used for post-hoc analysis.

In order to control the covariates, correlation analysis and multivariate analysis of covariance were performed between the following variables: deltaBDI (final-initial), deltaQOLIE-31 (final-initial) and deltaHAM-A (final-initial) VS type of stimulation, age, sex, education, AED, DAD, occupation, income and laterality of the crisis.

### **3. RESULTS**

Of the 120 patients with TLE evaluated to participate in this study at the HCPA epilepsy clinic between February 2019 and March 2020, 35 met the inclusion and exclusion criteria. Of these, 26 agreed to participate in the study, being randomized into two symmetrical groups. In the blinding validation questionnaire, two people from the Sham group and one person from the active group believed they had received a placebo treatment. All other participants believe they have received active intervention. In the active group, one participant dropout from the trial by virtue of burning discomfort and pain in the scalp produced by the equipment. In the Sham group, one participant left the trial due to loss of interest and, another participant, needed to travel. There was no statistically significant difference between groups in relation to dropouts from the study. There was also no statistically significant difference between groups in relation to clinical, sociodemographic or psychometric characteristics in the first assessment (pre-treatment) (Table 1).

**Table 1**

Clinical and demographic characteristics of the sample (n = 26) at the time of the first assessment. The clinical, demographic and neuropsychological characteristics were compared between the two groups, active or Sham tDCS, using the t test for quantitative variables and Fisher's exact test for categorical variables.

Demographic Characteristics	Active tDCS (n=13)	Sham tDCS (n=13)	p (bilateral)
Age in years (mean, SD)	53.38 ( $\pm$ 14.45)	55.76 ( $\pm$ 7.68)	0.6
Sex Female (n, %)	12 (92.30%)	10 (76.92%)	0.59
Schooling-years of study (median, IQR)	6.0 (5.0-9.0)	6.0 (5.0-10.0)	0.84
Income in number of minimum wages (median, IQR)	1.55 (1.0-3.0)	2.0 (1.0-4.0)	0.48
Occupational Situation (n,%)			0.59
Unemployed	8 (61.53%)	6 (46.15%)	
Retired	5 (38.46%)	5 (38.46%)	
Sickness benefit	0 (0 %)	2 (15.38%)	
From Porto Alegre	7 (53.84%)	8 (61.53%)	1
Laterality of the crisis (n, %)			1
Left	8 (61.53%)	9 (69.23%)	
Right	1 (7.69%)	0 (0%)	
Bilateral	4 (30.76%)	4 (30.73%)	
Age of onset of epilepsy (mean, SD)	22.83 ( $\pm$ 13.06)	22.23 ( $\pm$ 13.68)	0.91
Dropouts (n,%)	2 (15.38%)	1 (7.69%)	1
Use of psychiatric medications (n, %)	7 (53.84%)	7 (53.84%)	1
N of epilepsy seizures in the last month (median, minimum- maximum)	0 (0-1)	0 (0-2)	0.68
Controlled Epilepsy (n, %)	3 (23.1%)	8 (61.5%)	0.11
Previous Psychiatric Diagnosis (n, %)			0.57
Mood Disorder	7 (53.84%)	6 (46.15%)	1
Anxiety disorder	0 (0.0%)	1 (7.69%)	1
Psychotic Disorder	0 (0.0%)	2 (15.38%)	0.48
Mood + Anxiety	3 (23.07%)	2 (15.38%)	1
Without disorder	1 (7.69%)	1 (7.69%)	1
Not described	2 (15.38%)	0 (0.0%)	1

Psychological Tests and Quality of Life	Active tDCS (n=13)	Sham tDCS (n=13)	p (bilateral)
BDI-II (mean, DP)	28.53 ( $\pm$ 5.51)	27.30 ( $\pm$ 7.29)	0.63
QOLIE-31 (mean, DP)	47.70 ( $\pm$ 13.09)	50.54 ( $\pm$ 13.55)	0.59
HAM-A (mean, DP)	23,23 ( $\pm$ 8,36)	22,92 ( $\pm$ 4,28)	0.90
Antiepileptic Medications in Use	Active tDCS (n=13)	Sham tDCS (n=13)	p (bilateral)
Valproic Acid (n, %)	2 (15.4%)	5 (38.5%)	0.37
Carbamazepine (n, %)	7 (53.8%)	9 (69.2%)	0.68
Clobazam (n, %)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	1
Phenytoin (n, %)	3 (23.1%)	2 (15.4%)	1
Phenobarbital (n, %)	3 (23.1%)	4 (30.8%)	1
Lamotrigine (n, %)	0 (0%)	1 (7.7%)	1
Oxcarbazepine (n, %)	2 (15.4%)	0 (0%)	0.48
Psychiatric Medications in Use	Active tDCS (n=13)	Sham tDCS (n=13)	p (bilateral)
Amitriptyline (n, %)	2 (15.4%)	1 (7.7%)	1
Benzodiazepine (n, %)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	1
Chlorpromazine (n, %)	0 (0%)	2 (15.4%)	0.48
Fluoxetine (n, %)	5 (38.5%)	4 (30.8%)	1
Imipramine (n, %)	0 (0%)	2 (15.4%)	0.48
Lithium (n, %)	0 (0%)	1 (7.7%)	1
Risperidone (n, %)	0 (0%)	1 (7.7%)	1
Sertraline (n, %)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	1

**Table 2**

Frequency of seizures expressed as an average number of seizures in the 30 days prior to the start of treatment, in the 30 days after the start of treatment and during the 30 days after the end of home treatment. The numbers were compared using the Generalized Estimating Equations model (GEE).

Crisis Frequency	Active tDCS (n=13)	Sham tDCS (n=13)	p (bilateral)
30 days before starting treatment (mean, SD)	0.25 ( $\pm$ 0.45)	0.18 ( $\pm$ 0.40)	
During the 30 days of home treatment (mean, SD)	0.17 ( $\pm$ 0.38)	0.0 ( $\pm$ 0.0)	0.55
Between 30 and 60 days of follow-up (mean, SD)	0.50 ( $\pm$ 1.73)	0.0 ( $\pm$ 0.0)	

### 3.1 Safety and Adverse Effects

The tDCS did not increase the frequency of seizures during the month of home treatment in relation to the frequency of seizures in the month prior to treatment ( $p = 0.3$ ) (table 2). Regarding the perception of adverse effects to the use of tDCS, 63% of people who used active tDCS, and 25% of people who received tDCS Sham, reported some moderate or severe adverse effect to the use of tDCS (table 3) such as tingling, itching or redness scalp, headache, neck pain, drowsiness, change in concentration or mood ( $X^2 = 1.69$ ;  $p = 0.193$ ) (table 4). In the active group, one participant dropout the trial by virtue of burning discomfort and pain in the scalp produced by the equipment. In the Sham group, one participant dropout the trial due to loss of interest and, another participant, needed to travel. Although there was no statistically significant difference between the groups in relation to the reported adverse effects, seizure frequency or dropouts, participants held only 13 from 20 sessions of tDCS at home in both groups (table 5). There were many missings in the evaluations due to the unavailability of the participants to return to the research center. Number of participants who returned for the assessment over the four assessments (t1, t2, t3, t4), in the active and sham groups, respectively: t1 (13,13); t2 (9, 11); t3 (11, 12); t4 (10, 9).

**Table 3**

Adverse effects (AE) to the use of tDCS reported by active or Sham tDCS groups, compared using Fisher's exact test.

	Active tDCS (n=11)		Sham tDCS (n=12)		p (bilateral)
	Absence of moderate or severe AE	Moderate or severe AE	Absence of moderate or severe AE	Moderate or severe AE	
Number of Individuals (n, %)	4 (36.6%)	7 (63.6%)	9 (75%)	3 (25%)	0.1

**Table 4**

Adverse effects of using tDCS reported by active tDCS or Sham groups, compared using Pearson's chi-square test.

Adverse effects (n, %)	Active tDCS (n=11)			Sham tDCS (n=12)			Valor-p (bilateral)
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	
Headache	2 (18.2%)	1 (9.31%)	1 (9.1%)	1 (8.3%)	2 (16.7%)	0 (0%)	0.59
Neck pain	0 (0%)	2 (18.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.21
Scalp pain	0 (0%)	1 (9.1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8.3%)	0 (0%)	1
Tingling	3 (27.3%)	1 (9.1%)	0 (0%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)	0 (0%)	0.47
Itching	1 (9.1%)	2 (18.2%)	1 (9.1%)	2 (16.7%)	1 (8.3%)	0 (0%)	0.59
Burning	3 (27.3%)	3 (27.3%)	1 (9.1%)	4 (33.3%)	1 (8.3%)	0 (0%)	0.4
Redness	1 (9.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8.3%)	0 (0%)	0.36
Somnolence	2 (18.2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8.3%)	0 (0%)	1 (8.3%)	0.51
Difficulty concentrating	1 (9.1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)	0 (0%)	0.61
Mood swings	0 (0%)	1 (9.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.47
Other	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1

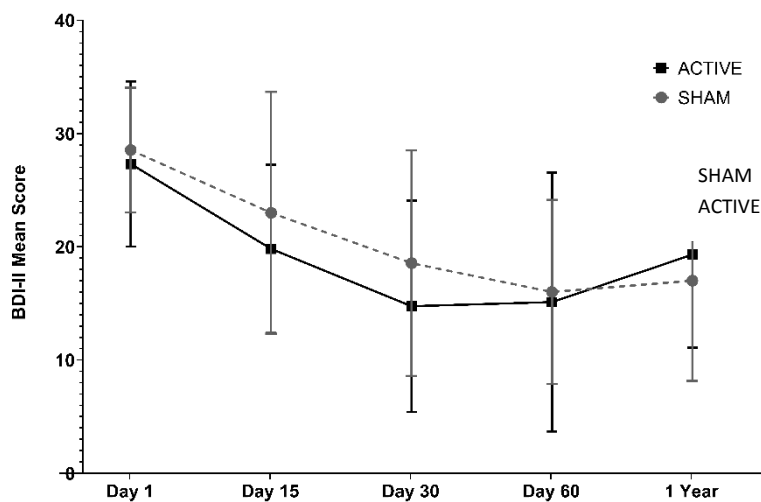
**Table 5**

Adherence to the use of home-based tDCS assessed by recording the number of sessions performed at home (maximum number = 20 sessions). Sessions whose electrical current maintained its stimulation for less than 10 minutes were disregarded, being recomputed on the second line. The groups were compared using the t test for independent samples.

<b>Adherence to the use of home-based tDCS</b>	Active tDCS (n=13)	Sham tDCS (n=13)	<b>p (bilateral)</b>
Number of home sessions (mean, SD)	15.38 ( $\pm 4.87$ )	15.46 ( $\pm 5.69$ )	0.97
No. of sessions actually held at home (mean, SD)	13.66 ( $\pm 5.14$ )	13.07 ( $\pm 7.35$ )	0.81

### 3.2 Depressive Symptoms

On average, participants in the active and Sham groups initially had depressive symptoms considered moderate ( $BDI_i = 28.54 \pm 5.51$  vs  $27.31 \pm 7.29$ ). At the end of the fourth assessment, this initial BDI score decreased by 43.93% vs 44.67% in the active vs Sham groups, respectively ( $BDI_{iv} = 16 \pm 8.13$  vs  $15.11 \pm 11.42$ ;  $\Delta BDI_{iv-i} = -12.54$  vs  $-12.20$ ), in mean the participants were reclassified as having minimal or mild depressive symptoms. In the GEE factor analysis, there was an influence of the time factor in this improvement ( $p < 0.001$ ), but not of the interaction time VERSUS type of stimulation ( $p = 0.93$ ) or the type of stimulation factor alone ( $p = 0.42$ ). Regarding the evaluation performed 1 year after the end of treatment, the tDCSs group showed an increase of 4.19 points on the BDI-II scale (from 15.11 to 19.30 points), while the tDCSa group increased on average only 1 point (from 16 to 17 points) (figure 2 and table 6). There is no statistically significant difference between groups. When analyzing the effect of the type of treatment over time on the BDI variation, controlling for the covariables age, sex, education, AED, DAD, occupational situation, income and laterality of the crisis, it is observed that there is no statistical change of the result found, confirmed by the correlation test that shows that there is no correlation between these covariables and the deltaBDI (final-initial).



**Figure 2** Assessment of depressive symptoms in the Sham and Active groups (using the Beck II Depression Inventory - BDI-II) in five stages (i) pre-treatment; (ii) after 10 sessions of tDCS; (iii) after 20 daily sessions and (iv) after 1 month of follow-up performing tDCS once a week for 3 weeks; (v) 1 year after treatment. Data are presented using the mean score on the BDI-II scale  $\pm$  standard deviation. Data analysis was performed using the Generalized Estimating Equations model (GEE). There is no statistically significant difference between groups considering the type of treatment.



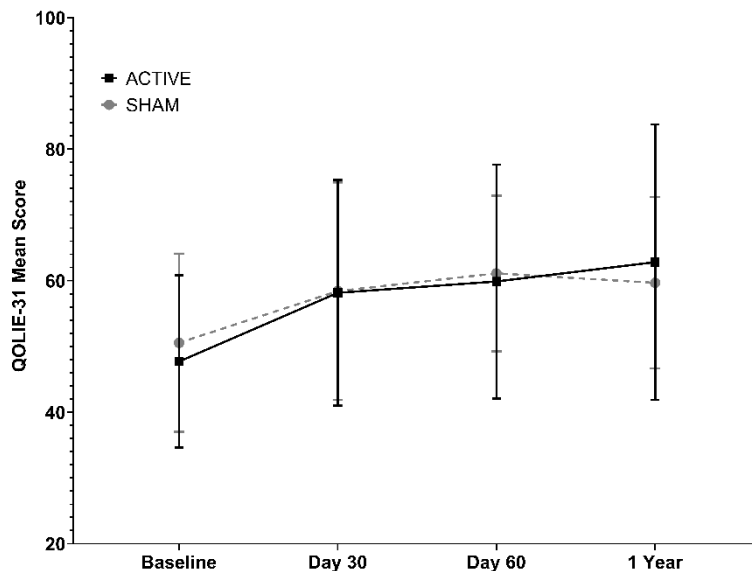
**Table 6**

Effect of treatment on depressive symptoms (BDI-II), quality of life (QOLIE-31) and anxiety (HAM-A) in the two groups: Active tDCS (tDCS-a) vs sham (tDCS-s) by mean data  $\pm$  standard deviation (SD). Data was analyzed through Generalized Estimating Equations with a dependent variable (BDI-II, QOLIE-31 or HAM-A score), within-subject variable (time) and variable between subjects (active x Sham tDCS). Bonferroni was used for post-hoc analysis.

	Mean (DP)					Delta % (D-A)	p-value
	Day 1 (A)	Day 15 (B)	Day 30 (C)	Day 60 (D)	1 year follow up (E)		
tDCSa	n=13	n=11	n=12	n=9	n=10		
tDCSs	n=13	n=9	n=11	n=10	n=8		
<b>BDI-II</b>							
tDCSa	28.5 $\pm$ 5.5	23.0 $\pm$ 10.6	18.5 $\pm$ 9.9	16.0 $\pm$ 8.1	17.0 $\pm$ 8.8	-43.93%	
tDCSs	27.3 $\pm$ 7.2	19.8 $\pm$ 7.4	13.9 $\pm$ 9.3	15.1 $\pm$ 11.4	19.3 $\pm$ 8.2	-44.67%	
Intervention Effect							0.42
Time							<0.001
Interaction Time*Intervention							0.93
<b>QOLIE-31</b>							
tDCSa	47.7 $\pm$ 13.0	-	58.1 $\pm$ 17.1	59.8 $\pm$ 17.7	62.8 $\pm$ 20.9	25.51%	
tDCSs	50.5 $\pm$ 13.5	-	58.4 $\pm$ 16.5	61.1 $\pm$ 11.8	59.6 $\pm$ 13.0	20.91%	
Intervention Effect							0.9
Time							0.003
Interaction Time*Intervention							0.92
<b>HAM-A</b>							
tDCSa	23.3 $\pm$ 8.3	-	21.2 $\pm$ 8.3	20.8 $\pm$ 10.2	-	-10.07%	
tDCSs	22.9 $\pm$ 4.2	-	23.8 $\pm$ 7.5	17.7 $\pm$ 6.1	-	-22.42%	
Intervention Effect							0.86
Time							0.05
Interaction Time*Intervention							0.09

### 3.3 Quality of Life

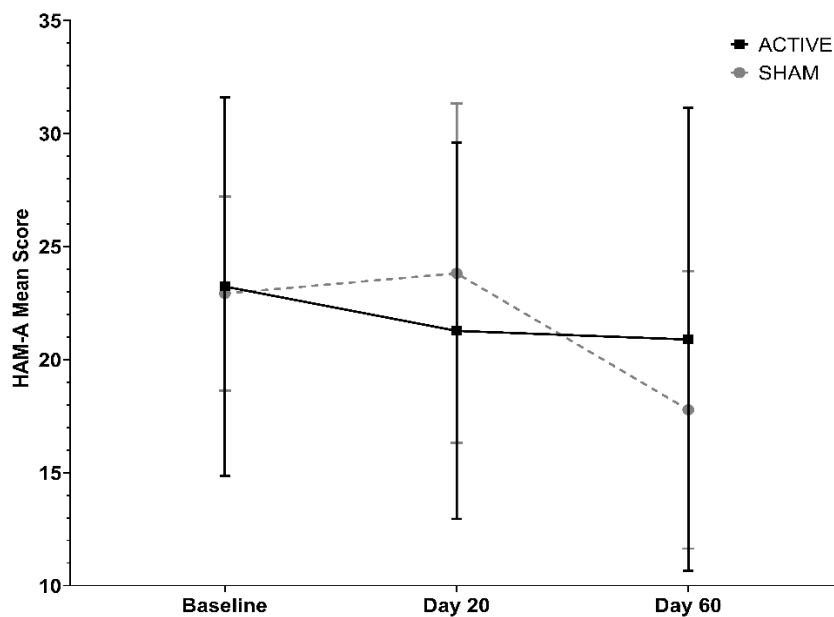
Likewise, the quality of life of the participants improved over time in both groups ( $p = 0.003$ ), with no statistically significant influence of the type of treatment on this improvement ( $p = 0.9$ ), the interaction between the time and the factor or the type of stimulation received ( $p = 0.92$ ). The increase in the score in the QOLIE-31 questionnaire in the active and Sham groups was  $\Delta QOLIE31_{iii-i} = 25.51\%$  vs  $20.91\%$ , respectively. Data about QOLIE31 mean punctuation in each evaluation is available in table 6. The evaluation carried out about 1 year after the end of the treatment did not show statistically significant changes in Quality of Life in relation to the third evaluation in both groups (figure 3 and table 6).



**Figure 3.** Quality of life assessment in the Sham and Active groups (using the Epilepsy Quality of Life Inventory, QOLIE-31) in three stages (i) pre-treatment; (ii) after 20 daily sessions; (iii) after 1 month performing tDCS once a week for 3 weeks. The data are presented through the average score of the QOLIE-31,  $\pm$  standard deviation. Data analysis was performed using the Generalized Estimation Equations (GEE) model. There is no statistically significant difference between groups considering the type of treatment.

### 3.4 Anxiety

Anxious symptoms were evaluated in three stages, on days 1, 30 and 60, using the score obtained through the HAM-A questionnaire. In relation to the initial assessment, the last anxiety assessment showed a reduction of 2.34 points (from  $23.23 \pm 8.36$  to  $20.89 \pm 10.24$ ) or 10.07% in the tDCSa group, while the tDCSs group reduced 5,14 points (from  $22.92 \pm 4.28$  to  $17.78 \pm 6.14$ ), which represented a reduction of 22.42% (figure 4 and table 6). In the GHG factor analysis, there was an influence of the time factor in this improvement ( $p = 0.05$ ), but not of the interaction time \* type of stimulation ( $p = 0.09$ ) or the type of stimulation factor alone ( $p = 0.86$ ). There is no statistically significant difference between groups. When analyzing the effect of the type of treatment over time on the BDI variation, controlling for the covariables age, sex, education, AED, DAD, occupational situation, income and laterality of the crisis, it is observed that there is no statistical change of the result found.



**Figure 4.** Anxiety symptoms in the active tDCS and Sham groups, assessed using the Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) in three stages (i) pre-treatment; (ii) after 20 daily sessions; (iii) after 1 month of follow-up, performing tDCS once a week for 3 weeks. Data are presented using mean and standard deviation. Data analysis was performed using the Generalized Estimation Equations (GEE) model. There is no statistically significant difference between groups considering the type of treatment.

#### 4. DISCUSSION

In this study, we proposed the application of 20 daily sessions of tDCS at home followed by 3 weekly sessions at the research center in order to reduce depressive and anxious symptoms and to improve the quality of life of people with epilepsy (PWE). The anode was positioned over the left DLPFC and cathode over the right DLPFC (bimodal stimulation).

Participants in the active tDCS group reported more moderate and severe local adverse effects than participants who received Sham stimulation, but there was no statistically significant difference between the two groups. Only 3 participants dropped out of the study (1 from the sham group and 2 from the active group). On average, both groups performed 13 effective stimulations at home (out of a total of 20) and 2 from 3 sessions in the laboratory, reflecting limitations in adherence to the device. Among the reasons why patients with epilepsy do not adhere to treatment, it may occur accidentally, due to forgetfulness, uncertainty about the doctor's recommendations or intentionally, due to their own treatment expectations (Eatock and Baker, 2007; Das et al., 2018). The participant's remote supervision via social media (*Whatsapp*) during treatment was not stratified and it was available if requested by the participant. The research team did not send daily messages or frequent messages to the participants reminding them about the use of the equipment, which may have compromised treatment adherence. It can simulate the patients' adherence in the usual health services, increasing the external validity. However, we could not evaluate the effect of the 23 proposed stimulations. Drug adherence for people with epilepsy is a health problem (DiIorio et al., 2004; Ferrari, De Sousa, & Castro, 2013). We emphasize for effectiveness studies like ours, the importance of maintaining a more frequent, stratified and close monitoring of the study participants to ensure compliance with the proposed protocol.

There were two possible points of concern about the safety of applying this bimodal protocol in the sample studied: (i) 76.9% of the participants in active group had at least one crisis in the last year (uncontrolled epilepsy); (ii) only 1 participant in our study did not have an epileptogenic focus on the left brain hemisphere, where the anodal (excitatory) stimulation was performed. Nevertheless, the approximately 15 sessions

were safe for the sample studied. There was no statistically significant difference in relation to the frequency of seizures before and after the start of treatment in both groups. One participant had 1 epilepsy crisis in the 30 days prior to the study, 1 epilepsy crisis during the 30 days of home treatment and 6 epilepsy crisis during the 30 and 60 days of the study, but it is not possible to establish a direct relationship with the stimulation performed considering that the other participants showed no increase in the frequency of epilepsy crisis.

Regarding to quality of life, depressive and anxious symptoms, even controlling for confounding or interaction variables, both groups showed a similar improvement in symptoms over time, but not due to the influence of the type of treatment. From a pharmacological point of view, antiepileptic drugs, including sodium or calcium channel blockers, and medications that influence neurotransmitters as GABA, may impact tDCS after effects (M. A. Nitsche et al., 2003; McLaren, Nissim, & Woods, 2018). Another issue that may have influenced the effect of tDCS: considering that about 90% of the participants had an epileptogenic focus on the left, the bimodal stimulation with anode on the left and cathode on the right side maybe was not the best configuration of transcranial stimulation for the studied sample. To reduce the imbalance of interhemispheric activity could be interesting to study cathodal stimulation on the left and anodal on the right CPFDL for patients with left temporal lobe epilepsy.

One possible explanation for the similarity of response between the two groups is the high significance of the placebo effect in studies on treatment of depression and anxiety (Kirsch, 2019; Rutherford & Roose, 2013). The placebo effect may have overshadowed the active tDCS's effect. The placebo effect can be generated by conditioning mechanisms, especially when dealing with ingested drugs, and can be generated by expectations, in the case of non-pharmacological interventions, such as tDCS (Stewart-Williams & Podd, 2004). All participants at the time of recruitment received phrases such as "this device serves to treat depressive and anxiety symptoms and to improve the quality of life", which can be suggestive and it can be involved in the placebo effect.

In the thesis "Placebo's Feats and Effects", Saretta highlights the differentiation between "illness" and "disease" as a fundamental criterion for comprehension of the placebo phenomenon in clinical trials (Saretta M.E. 2020). According to him, the

improvement caused by the placebo treatment would be on “illness”, considered as the human experience of the disease, while the active principle of treatment would act on “disease”, the biological mechanism of the pathology. Devices like tDCS probably offer biological and placebo effects. People with epilepsy have a very impaired psychosocial context, which results in reduced quality of life and worsens the experience of these people with the disease (“illness”). Thus, health interventions impact significantly on “illness” in this population, partially explaining the observed placebo effect. The frequent interaction between the participant and the researcher may have acted as a small social intervention in harmful environmental factors, such as isolation, social and relationship problems (Müller & Gomes, 2007). There are many types of social intervention that are effective for the improvement of psychiatric disorders (Nagy & Moore, 2017).

In a review article about the needs, perspectives and perceptions of PWE on the Health Care System, Muller & Gomes show that there are important financial, social and relationship problems in this population. With regard to social adjustment, difficulty in interpersonal relationships was relatively common, 42% of patients reported having only few or no friends, 27% of female patients considered their crises to be responsible for the difficulties of family life, 40% of the patients reported that they did not have an affective relationship and 45% reported having difficulty in establishing this type of relationship. Due to the disease itself, 10% of patients reported being involved in legal disputes (Müller & Gomes, 2007). The different social relationship variables, such as social integration, social support and negative interaction, are associated with health outcomes (Cohen, 2004; Uchino, 2006; Aragão et al., 2018).

In our study, the researcher-participant interaction through frequent monitoring via social media (*Whatsapp*) during the intervention period, interviews on psychosocial content and application of a physical intervention (tDCS), may act as a social intervention and it can explain in part the observed clinical improvement in both groups. Around the world, many types of social and educational interventions are being developed as effective interventions for the improvement of psychiatric disorders and quality of life (Elafros et al., 2013; Nagy and Moore, 2017; He et al., 2019; Mathias et al., 2020; Pandey et al., 2020). These models of care provided by a multidisciplinary team specialized in epilepsy can improve the quality of care provided in relation to

exclusive medical care, as it allows greater availability of time for care if they are divided among professionals.

#### **4.1 Conclusion**

We observed limitations in adherence to the proposed treatment, both in relation to the routine use of the equipment and in relation to the visits to the research service to carry out the evaluations. It is necessary to structure a frequent monitoring of participants.

There were expressive improvements in quality of life, depressive and anxious symptoms in both groups. One possible explanation for the similarity of response between the two groups is the high significance of the placebo effect in studies on treatment of depression and anxiety, overshadowing the tDCS effects. Besides of that, antiepileptic drugs may impair tDCS effects and, considering that 90% of the participants had an epileptogenic focus on the left, maybe bimodal stimulation with anode on the left and cathode on the right side was not the best configuration of transcranial stimulation for treatment of depressive symptoms in the studied sample.

#### **4.2 Financial Support**

This project was carried out entirely at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, with resources from its own Research and Events Incentive Fund, in partnership with the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

#### **4.3 Conflict of Interest Statement**

The authors have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest (such as honoraria; educational grants; participation in speakers' bureaus; membership, employment, consultancies, stock ownership, or other equity interest; and expert testimony or patent-licensing arrangements), or non-financial interest (such as personal or professional relationships, affiliations, knowledge or beliefs) in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

## 5. REFERENCES

- A., L., A., B., A., J., D., F., P., M., S., B., ... Schachter, S. (2016). Exploring the efficacy of a 5-day course of transcranial direct current stimulation (TDCS) on depression and memory function in patients with well-controlled temporal lobe epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, *55*, 11–20.  
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.10.032>
- Aragão, E. I. S., Campos, M. R., Portugal, F. B., Gonçalves, D. A., Mari, J. de J., & Fortes, S. L. C. L. (2018). Social support patterns in primary health care: Differences between having physical diseases or mental disorders. *Ciencia e Saude Coletiva*. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018237.21012016>
- Azevedo, A. M., Alonso, N. B., Vidal-Dourado, M., Noffs, M. H. da S., Pascalicchio, T. F., Caboclo, L. O. S. F., ... Yacubian, E. M. T. (2009). Validity and reliability of the Portuguese-Brazilian version of the Quality of Life in Epilepsy Inventory-89. *Epilepsy & Behavior : E&B*, *14*(3), 465–471.  
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.12.010>
- Beck, A., Steer, R., & Brown, G. (1993). Beck Depression Inventory-II (BDI-II). ... *for Beck Depression Inventory-II*.
- Bikson, M., Grossman, P., Thomas, C., Zannou, A. L., Jiang, J., Adnan, T., ... A.J., W. (2016). Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimulation*, *9*(5), 986–987. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.06.004>
- 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. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *11*(2), 249–254. <https://doi.org/10.1017/S1461145707007833>
- Boylan, L. S., Flint, L. A., Labovitz, D. L., Jackson, S. C., Starner, K., & Devinsky, O. (2004). Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology*.  
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000103282.62353.85>
- Brunoni, A. R., Moffa, A. H., Sampaio-Junior, B., Borrión, L., Moreno, M. L.,



- Fernandes, R. A., ... Benseñor, I. M. (2017). Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression. *New England Journal of Medicine*, 376(26), 2523–2533. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612999>
- Carvalho, F., Brietzke, A. P., Gasparin, A., Dos Santos, F. P., Vercelino, R., Ballester, R. F., ... Caumo, W. (2018). Home-based transcranial direct current stimulation device development: An updated protocol used at home in healthy subjects and fibromyalgia patients. *Journal of Visualized Experiments*. <https://doi.org/10.3791/57614>
- Cohen, S. (2004). Social relationships and health. *American Psychologist*. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.59.8.676>
- Das, A. M., Ramamoorthy, L., Narayan, S. k., & Wadwekar, V. (2018). Barriers of Drug Adherence among Patients with Epilepsy: in Tertiary Care Hospital, South India. *Journal of Caring Sciences*. <https://doi.org/10.15171/jcs.2018.027>
- de Lima, A. L., Braga, F. M. A., da Costa, R. M. M., Gomes, E. P., Brunoni, A. R., & Pegado, R. (2019). Transcranial direct current stimulation for the treatment of generalized anxiety disorder: A randomized clinical trial. *Journal of Affective Disorders*. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.08.020>
- de Oliveira, G. N., Lessa, J. M. K., Goncalves, A. P., Portela, E. J., Sander, J. W., & Teixeira, A. L. (2014). Screening for depression in people with epilepsy: comparative study among neurological disorders depression inventory for epilepsy (NDDI-E), hospital anxiety and depression scale depression subscale (HADS-D), and Beck depression inventory (BDI). *Epilepsy & Behavior : E&B*, 34, 50–54. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.03.003>
- DiIorio, C., Shafer, P. O., Letz, R., Henry, T. R., Schomer, D. L., Yeager, K., ... Jordan, K. (2004). Project EASE: A study to test a psychosocial model of epilepsy medication management. *Epilepsy and Behavior*. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.08.011>
- Eatock, J., & Baker, G. A. (2007). Managing patient adherence and quality of life in epilepsy. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. <https://doi.org/10.2147/nedt.2007.3.1.117>

- Elafros, M. A., Mulenga, J., Mbewe, E., Haworth, A., Chomba, E., Atadzhanov, M., & Birbeck, G. L. (2013). Peer support groups as an intervention to decrease epilepsy-associated stigma. *Epilepsy and Behavior*.  
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.01.005>
- Ertem, D. H., Dirican, A. C., Aydın, A., Baybas, S., Sözmen, V., Ozturk, M., & Altunkaynak, Y. (2017). Exploring psychiatric comorbidities and their effects on quality of life in patients with temporal lobe epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*.  
<https://doi.org/10.1111/pcn.12499>
- Ferrari, C. M. M., De Sousa, R. M. C., & Castro, L. H. M. (2013). Factors associated with treatment non-adherence in patients with epilepsy in Brazil. *Seizure*.  
<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.02.006>
- Gomes-Oliveira, M. H., Gorenstein, C., Lotufo Neto, F., Andrade, L. H., & Wang, Y. P. (2012). Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Rev Bras Psiquiatr*, 34(4), 389–394.  
<https://doi.org/S1516-44462012000400005> [pii]
- Gomes, M. A., Akiba, H. T., Gomes, J. S., Trevizol, A. P., Lacerda, A. L. T. De, & Dias, Á. M. (2019). Transcranial direct current stimulation (tDCS) in elderly with mild cognitive impairment: A pilot study. *Dementia e Neuropsychologia*.  
<https://doi.org/10.1590/1980-57642018dn13-020007>
- Grimm, S., Beck, J., Schuepbach, D., Hell, D., Boesiger, P., Bermpohl, F., ... Northoff, G. (2008). Imbalance between Left and Right Dorsolateral Prefrontal Cortex in Major Depression Is Linked to Negative Emotional Judgment: An fMRI Study in Severe Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry*.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.033>
- Hamilton, M. (1959). Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A). *Journal of Medicine (Cincinnati)*. <https://doi.org/10.1145/363332.363339>
- He, K., Hong, N., Lapalme-Remis, S., Lan, Y., Huang, M., Li, C., & Yao, L. (2019). Understanding the patient perspective of epilepsy treatment through text mining of online patient support groups. *Epilepsy and Behavior*.

<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.02.002>

- Kanner, A. M., Barry, J. J., Gilliam, F., Hermann, B., & Meador, K. J. (2012). Depressive and anxiety disorders in epilepsy: Do they differ in their potential to worsen common antiepileptic drug-related adverse events? *Epilepsia*. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03488.x>
- Kwon, O. Y., & Park, S. P. (2014b). Depression and anxiety in people with epilepsy. *Journal of Clinical Neurology (Korea)*. <https://doi.org/10.3988/jcn.2014.10.3.175>
- Liu, A., Bryant, A., Jefferson, A., Friedman, D., Minhas, P., Barnard, S., ... Schachter, S. (2016). Exploring the efficacy of a 5-day course of transcranial direct current stimulation (TDCS) on depression and memory function in patients with well-controlled temporal lobe epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, *55*, 11–20. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.10.032>
- 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>
- Loo, C. K., & Martin, D. M. (2012, July). Could transcranial direct current stimulation have unexpected additional benefits in the treatment of depressed patients? *Expert Review of Neurotherapeutics*. England. <https://doi.org/10.1586/ern.12.67>
- Mahrer-Imhof, R., Jaggi, S., Bonomo, A., Hediger, H., Eggenschwiler, P., Krämer, G., & Oberholzer, E. (2013). Quality of life in adult patients with epilepsy and their family members. *Seizure*. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.11.012>
- Mathias, K., Corcoran, D., Pillai, P., Deshpande, S., & San Sebastian, M. (2020). The Effectiveness of a Multi-Pronged Psycho-Social Intervention Among People With Mental Health and Epilepsy Problems - A Pre-Post Prospective Cohort Study Set in North India. *International Journal of Health Policy and Management*. <https://doi.org/10.34172/ijhpm.2020.62>
- Müller, V. T., & Gomes, M. D. M. (2007). Questionnaire study of primary care physicians' referral patterns and perceptions of patients with epilepsy in a Brazilian city, 2005. *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of*

*Public Health*. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892007000600012>

Nagy, E., & Moore, S. (2017). Social interventions: An effective approach to reduce adult depression? *Journal of Affective Disorders*.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.04.043>

Nitsche, M. A., Boggio, P. S., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2009). Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): a review.

*Experimental Neurology*, 219(1), 14–19.

<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.03.038>

Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., ... Paulus, W. (2003). Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *Journal of Physiology*.

<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.049916>

*https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.049916*

Nitschke, J. B., & Heller, W. (2005). Distinguishing Neural Substrates of Heterogeneity Among Anxiety Disorders. *International Review of Neurobiology*.

[https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(05\)67001-8](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(05)67001-8)

Padberg, F., Kumpf, U., Mansmann, U., Palm, U., Plewnia, C., Langguth, B., ...

Bajbouj, M. (2017). Prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) as treatment for major depression: study design and methodology of a multicenter triple blind randomized placebo controlled trial (DepressionDC). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 0(0), 0.

<https://doi.org/10.1007/s00406-017-0769-y>

Pandey, D. K., Dasgupta, R., Levy, J., Wang, H., Serafini, A., Habibi, M., ... Loeb, J.

A. (2020). Enhancing epilepsy self-management and quality of life for adults with epilepsy with varying social and educational backgrounds using PAUSE to Learn Your Epilepsy. *Epilepsy and Behavior*.

<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107228>

Rutherford, B. R., & Roose, S. P. (2013). A model of placebo response in antidepressant clinical trials. *American Journal of Psychiatry*.

<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12040474>

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*. <https://doi.org/10.2147/NDT.S195840>

Stewart-Williams, S., & Podd, J. (2004). The Placebo Effect: Dissolving the Expectancy Versus Conditioning Debate. *Psychological Bulletin*. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.130.2.324>

Uchino, B. N. (2006). Social support and health: A review of physiological processes potentially underlying links to disease outcomes. *Journal of Behavioral Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s10865-006-9056-5>

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através desta tese foi possível avaliar a segurança e os possíveis efeitos da ETCC na qualidade de vida e no tratamento de sintomas depressivos e de ansiedade em pessoas com ELT.

Em média, os participantes realizaram 15 de 23 sessões de ETCC anódica durante o tratamento, revelando problemas de adesão e sugerindo a necessidade de se manter um acompanhamento mais frequente e estruturado de participantes deste tipo de estudo. Este número de sessões realizado foi seguro para a amostra estudada. Embora houveram poucas desistências do tratamento, tivemos perda de dados devido a muitas faltas às avaliações, fato que pode ter sido agravado devido ao contexto socioeconômico comprometido de parte das pessoas com epilepsia.

Em relação à qualidade de vida, sintomas depressivos e de ansiedade, houve um efeito placebo muito importante neste estudo, de forma que ambos os grupos obtiveram cerca de 45% de melhora nos sintomas depressivos. As covariáveis idade, gênero, escolaridade, renda, medicações antiepilépticas e antidepressivas não influenciaram os resultados obtidos. Considerando que 90% dos participantes tinham foco epileptogênico à esquerda, talvez a estimulação bimodal com ânodo à esquerda e cátodo à direita não seja a melhor configuração de estimulação transcraniana para tratamento dos sintomas depressivos na amostra estudada. Além disso, as medicações antiepilépticas podem inibir o efeito da estimulação anodal, de forma que o grupo que recebeu ETCC ativo não apresentou um efeito antidepressivo superior ao placebo. Por fim, não sabemos o real impacto da ETCC ativa, pois o expressivo efeito placebo observado pode ter ofuscado algum possível resultado decorrente da ETCC ativa.

Em nosso estudo, o efeito placebo atribuído ao uso de um dispositivo somado à interação entre o pesquisador e os participantes por meio de monitoramento frequente via plataforma social digital (*Whatsapp*) durante o período de intervenção, às entrevistas sobre conteúdo psicossocial e à aplicação de uma intervenção física (ETCC), podem explicar em parte a melhora clínica observada.

## **9. PERSPECTIVAS FUTURAS**

Considerando que nos deparamos com dados faltantes e com adesão ao tratamento menor que o esperado, intervenções com outros tipos de estimulações, utilizando outros protocolos, maior tempo de tratamento, acompanhamento frequente e estruturado dos participantes e maior tamanho amostral podem ser necessárias para avaliação dos potenciais efeitos do tratamento com ETCC em pacientes com epilepsia.

No entanto, nosso estudo obteve melhora relevante tanto nos sintomas depressivos e de ansiedade, quanto na qualidade de vida em ambos os grupos avaliados, o que interroga sobre um possível componente de intervenção social/educacional no efeito placebo observado + efeito placebo decorrente do próprio uso do dispositivo de ETCC. Em todo o mundo, muitos tipos de intervenção social e educacional estão sendo desenvolvidos como forma de melhorar a qualidade da assistência prestada em relação ao atendimento médico exclusivo. Desta forma, o próximo passo inspirado por esta tese será conduzir um estudo sobre a viabilidade da intervenção psicoeducacional em grupo para pessoas atendidas no ambulatório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Na dependência dos achados encontrados, estes dados possibilitarão servir de modelo a outros centros de atendimento a pessoas com epilepsia.

## **10. APÊNDICE - Premiações**

O artigo “Effect and Safety of Home-based Transcranial Direct Current Stimulation in quality of life, depressive and anxious symptoms of adults with Temporal Lobe Epilepsy: a randomized, double-blind, Sham-controlled clinical trial”, resultado desta tese, foi apresentado na modalidade pôster em 6 diferentes eventos científicos no ano de 2020, dentre os quais recebeu 4 destaques/premiações:

### **10.1 Congress on Brain, Behavior and Emotions 2020**

O trabalho submetido foi premiado com Bolsa de Incentivo a Pesquisa - Categoria Jovens Pesquisadores.

### **10.2 XII International Symposium of Neuromodulation**

Nosso resumo foi selecionado pela comissão científica do simpósio para ser publicado como um suplemento especial no International Peer-Reviewed Journal Principles and Practice of Clinical Research.

Mota SM, Riedel P, Castro L, Sanches P, Caumo W, Bianchin MM. *Effect of Home-Based Transcranial Direct Current Stimulation on Depressive Symptoms in Temporal Lobe Epilepsy: A Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Clinical Trial*. [Abstract from XII International Neuromodulation Symposium, abstract 29]. Principles and Practice of Clinical Research 2020, Supplement 1 (S1). DOI: <https://doi.org/10.21801/ppcrj.2020.S1.29>.

### **10.3 II Congresso do Departamento Universitário AMRIGS**

Pôster apresentado pela aluna de Iniciação Científica deste projeto de pesquisa, Patrícia Gabriela Riedel. Recebeu o Prêmio Destaque na Área Clínica Médica. O trabalho será publicado na Revista Científica AMRIGS, no suplemento 64/4.

### **10.4 40ª Semana Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**

Dentro os trabalhos enviados para o evento científico, nosso trabalho foi o quarto pôster mais votado pelo público, sendo contemplado entre os cinco trabalhos destaques do evento.



## **11. ANEXOS**

### **11.1 ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO CAAE 83801517100005327**

Título do Projeto: Estudo sobre a Segurança e Efeitos da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua no Tratamento de Sintomas Depressivos em Adultos com Epilepsia do Lobo Temporal: um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por sham.

Considerando que a Epilepsia do Lobo Temporal (ELT) é o tipo mais comum de epilepsia parcial, que muitas vezes ela é refratária ao tratamento com drogas antiepilépticas e que grande porcentagem dos indivíduos com ELT apresenta sintomas depressivos, nós desenvolvemos um projeto para avaliar a segurança e os efeitos da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) no tratamento de sintomas depressivos de indivíduos com epilepsia do lobo temporal. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

A ETCC é um tipo de estimulação elétrica transcraniana, ou seja, não invasiva, que envolve a aplicação de um par de eletrodos enrolados em um material esponjoso, medindo cerca de 25-35 cm<sup>2</sup>. Estes eletrodos são posicionados em uma touca vestida pelo paciente e realizam a aplicação de uma pequena corrente elétrica. Para haver condução entre o eletrodo e o escalpo, as esponjas são embebidas em aproximadamente 6 ml de solução salina.

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes: realizar o tratamento com a ETCC durante 20 minutos por dia, durante 5 dias por semana, por 4 semanas, seguido de estimulações semanais por mais 6 semanas, bem como preencher os seguintes questionários: Escala de Pittsburgh para Avaliação da Qualidade do Sono, Escala de Qualidade de Vida na Epilepsia (QOLIE-31), Questionário de Cronotipos de Munich, Escala de Depressão de Beck. Além disso, serão realizados exames de sangue e exames eletrofisiológicos (EEG) antes e depois do tratamento. Nós trabalharemos com dois grupos de participantes: os participantes com tratamento ativo e o grupo de participantes com tratamento sham, ou seja, que realizarão os mesmos preparativos, mas não receberão a estimulação elétrica.

Todos os participantes que aceitarem participar da pesquisa poderão ser aleatoriamente alocados em qualquer um dos dois grupos, mas todos terão direito a receber o tratamento ativo após o término do estudo.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa podem ser os efeitos adversos decorrentes da ETCC ou do exame EEG, que podem se apresentar como cefaleia, desconforto na região onde estiver disposto o aparelho de estimulação, com sensação de queimação ou incômodo local.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são: redução da frequência e intensidade das crises de epilepsia, bem como melhora do humor depressivo e na qualidade do sono.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos, porém, poderá ser ressarcido por despesas decorrentes de sua participação, cujos custos serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Suelen Mandelli Mota, pelo telefone 51 982808017 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

---

Nome do participante da pesquisa

---

Assinatura

---

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

---

Assinatura

Local e Data: \_\_\_\_\_

## 11.2 ANEXO 2



### CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial\*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
		<b>Title and abstract</b>	
	1a	Identification as a randomised trial in the title	56
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	57
		<b>Introduction</b>	
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	58
	2b	Specific objectives or hypotheses	59
		<b>Methods</b>	
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	60
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	-
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	59
	4b	Settings and locations where the data were collected	59
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	61
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	62-63
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	-
Sample size	7a	How sample size was determined	60
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	-
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	60
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	60

Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	60
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	60
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	60
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	60
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	63
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	63
<b>Results</b>			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	64
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	64
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	59, 61
	14b	Why the trial ended or was stopped	-
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	65
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	67
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	-
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	-
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	-
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	67

## Discussion

Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	72
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	75
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	72-75
<b>Other information</b>			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	57
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	-
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	76

---

\*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org).