



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

KELIN CRISTINE MARTIN HACKENHAAR

**EFEITOS ELETROENCEFALOGRÁFICOS DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA
TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA EM PACIENTES COM
EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL**

Porto Alegre

2024

KELIN CRISTINE MARTIN HACKENHAAR

**EFEITOS ELETROENCEFALOGRÁFICOS DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA
TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA EM PACIENTES COM
EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL**

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção de título de Mestre em Medicina:
Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em
Medicina: Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Marino Muxfeldt Bianchin

Porto Alegre

2024

CIP - Catalogação na Publicação

Hackenhaar, Kelin Cristine Martin
Efeitos Eletroencefalográficos da Estimulação
Elétrica Transcraniana por Corrente Contínua em
Pacientes com Epilepsia do Lobo Temporal / Kelin
Cristine Martin Hackenhaar. -- 2024.
68 f.
Orientador: Marino Muxfeldt Bianchin.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2024.

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

KELIN CRISTINE MARTIN HACKENHAAR

**EFEITOS ELETROENCEFALOGRÁFICOS DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA
TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA EM PACIENTES COM
EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em
Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Aprovado em: 3 de abril de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Professor Dr. Artur Francisco Schumacher Schuh
UFRGS

Professor Dr. Raphael Machado de Castilhos
UFRGS

Professor Dr. Josemar Marchezan
UFRGS

Dra. Carolina Machado Torres

HCPA

Professor Dr. Marino Muxfeldt Bianchin (orientador)

UFRGS

*“O importante é não parar de questionar;
a curiosidade tem sua própria razão de existir”*

Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, que sempre me permitiram aproveitar as oportunidades que surgiram no mundo dos estudos, às quais eles próprios não tiveram acesso à sua época. Me permitiram, assim, acessar sempre um degrau a mais na interminável escada do conhecimento. Reconheço vocês em mim e me orgulho disso. Este trabalho é de vocês também.

Agradeço ao meu marido William, que foi um grande incentivador em todas as etapas deste trabalho, e ao meu filho Hugo que, embora ainda não esteja presente neste mundo, já me acompanhou em muitas horas de trabalho e me motiva a querer fazer o melhor.

Agradeço ao meu orientador, professor Dr. Marino Muxfeldt Bianchin, que desde a época da Iniciação Científica, vem acreditando no meu potencial e se tornou, ao longo dessa caminhada, um grande amigo. Aprendi e sigo aprendendo a cada dia com sua bagagem e grande experiência científica.

Agradeço aos pesquisadores que forneceram os dados de estudos anteriores e a todas as pessoas que participaram direta ou indiretamente deste trabalho: colegas, pacientes, equipe técnica e médicos contratados dos Serviços de Neurologia e de Neurofisiologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O trabalho em equipe é fundamental e a ciência é a prova de que nada se faz sozinho.

Agradeço à Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), que foi minha casa por toda a graduação, me ensinando que a medicina e a pesquisa são inseparáveis, e à qual retornei com muito orgulho na Pós-Graduação. Agradeço a todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas (PPGCM) pelos ensinamentos nesses últimos dois anos.

Agradeço ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) por ser um hospital escola de excelência e sediar tanto a minha formação como médica, neurologista e neurofisiologista clínica, como a realização deste estudo, fornecendo a estrutura necessária.

Por fim, agradeço o financiamento e suporte do estudo por meio do Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

RESUMO

Base teórica: A epilepsia do lobo temporal (ELT) é um dos tipos mais frequentes de epilepsia de início na idade adulta. Embora diversos fármacos anticrises (FAC) e opções de tratamento cirúrgico estejam atualmente disponíveis, ainda existem fatores que dificultam o tratamento, como efeitos colaterais de medicações, alta frequência de comorbidades psiquiátricas, necessidade de polifarmácia, interações medicamentosas, refratariedade e pouco acesso ao tratamento cirúrgico. Métodos de modulação da atividade elétrica cerebral não invasivos, como a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), vem sendo estudados no manejo de diversos transtornos neuropsiquiátricos, porém ainda faltam dados de segurança e de eficácia da ETCC no tratamento da epilepsia e de comorbidades psiquiátricas nesses pacientes. Além disso, os efeitos neurofisiológicos relacionados à modulação da atividade de base pela ETCC necessitam ser melhor estudados nestes pacientes.

Objetivo: Avaliar a segurança e as alterações eletroencefalográficas relacionadas ao uso domiciliar da ETCC por pacientes com ELT.

Métodos: Foram randomizados pacientes com ELT em dois grupos 1) uso de estimulador elétrico transcraniano ativo e 2) uso do mesmo dispositivo inativo (*sham*). Ambos os grupos realizaram 20 sessões de 20 minutos de tratamento, distribuídas em 5 dias por semana. A corrente aplicada foi de 2mA sobre o córtex pré-frontal dorsolateral, com o ânodo posicionado à esquerda e o cátodo à direita. Foram registrados exames de eletroencefalograma antes e após o protocolo de tratamento para avaliação da incidência de descargas epileptiformes e da potência espectral das frequências delta, teta, alfa e beta.

Resultados: Não houve diferença significativa na incidência de descargas após o uso da EETC quando comparados ao grupo *sham*, independente do lado das descargas. Observamos redução significativa na potência espectral beta na região frontal direita após a ETCC ativa.

Conclusão: Não observamos modificação significativa na incidência de descargas epileptiformes após o uso da ETCC, mas o tratamento foi bem tolerado pelos participantes e se mostrou seguro. Observamos uma redução na potência espectral da atividade beta na região frontal direita, sugerindo uma modificação na atividade eletroencefalográfica basal causada pela ETCC.

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

ABSTRACT

Background: Temporal lobe epilepsy (TLE) is one of the most common types of adult-onset epilepsy. Although several anti-seizure drugs and surgical treatment options are currently available, there are still factors that complicate treatment, such as medication side effects, high frequency of psychiatric comorbidities, need for polypharmacy, drug interactions, refractoriness, and little access to surgical treatment. Non-invasive methods of modulating brain electrical activity, such as transcranial electrical stimulation (EETC), have been studied in the management of several neuropsychiatric disorders, with promising results. Although there is no evidence of serious adverse effects associated with the treatment, there is still a lack of efficacy and safety data of EETC when used to treat psychiatric comorbidities in patients with epilepsy, and little evidence about modulation of neurophysiological activity.

Objective: To evaluate the safety and neurophysiological effects of home-based tDCS on electroencephalographic records by patients with TLE.

Methods: Patients with TLE were randomized into two groups: 1) use of an active transcranial electrical stimulator and 2) use of the same inactive device (*sham*). Both groups underwent 20 twenty-minute treatment sessions, distributed over 5 days a week, for 4 weeks. The applied current was 2 mA over the dorsolateral prefrontal cortex, with the anode positioned on the left and the cathode on the right side. An electroencephalogram was recorded before and after the treatment protocol to evaluate the incidence of epileptiform discharges and effects on spectral power of delta, theta, alpha and beta rhythms.

Results; There was no significant difference in the incidence of discharges after the use of transcranial electrical stimulation in patients who used active stimulation when compared to the *sham*, regardless of the side of discharges. We observed a significative decrease in the power spectrum of beta rhythm on the right frontal region after active stimulation.

Conclusion: We did not observe a significative change in the incidence of epileptiform discharges after active treatment, but our results suggest that EETC is safe to be used in patients with TLE. Also, we observed a significative change in power spectrum of beta rhythm on the right frontal region consistent with a probable neuromodulatory effect of tDCS.

Key Words: Transcranial Direct Current Stimulation; Temporal Lobe Epilepsy; Electroencephalogram; Neuromodulation; Non-Pharmacological Interventions.

LISTA DE FIGURAS DA DISSERTAÇÃO

- Figura 1 – Percurso da busca realizada para seleção dos textos a serem analisados.....
Figura 2 – Equipamento de ETCC domiciliar utilizado no estudo
Figura 3 – Mapa conceitual

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO

- Figure 1 - Study design
Figure 2 - Interictal epileptic discharges on EEG in active and sham groups at baseline and after
tDCS

LISTA DE TABELAS DA DISSERTAÇÃO

Tabela 1 - Estudos avaliados na revisão sistemática da literatura sobre os efeitos eletroencefalográficos da ETCC em pacientes com epilepsia.....

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

Table 1 - Demographic and baseline clinical characteristics

Table 2 - Mean power spectral density ($\mu V^2/Hz$) of each frequency band at the respective region of interest (ROI) before and after active-tDCS or sham-tDCS

Table 3 - Frequency of seizures

Table 4 - Frequency of adverse effects related in each group

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CPFDL	Córtex Pré-Frontal Dorsolateral
DLP	Depressão de Longo Prazo
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EEG	Eletroencefalograma
ELT	Epilepsia do Lobo Temporal
ETCC	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua
FAC	Fármacos Anticrises
FAPERGS	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul
FIPE	Fundo de Incentivo à Pesquisa
<i>ILAE</i>	<i>International League Against Epilepsy</i>
<i>NMDA</i>	<i>N-methyl-D-aspartate</i>
PLP	Potenciação de Longo Prazo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1	Estratégias para localizar e selecionar as informações	15
2.2	Epilepsia do lobo temporal	16
2.3	Fundamentos Sobre Estimulação Transcraniana Por Corrente Contínua	18
2.4	Segurança da ETCC	19
2.5	ETCC domiciliar	20
2.6	Efeitos da ETCC em pacientes com transtornos de humor e ansiedade	21
2.7	Efeitos da ETCC em epilepsia	21
2.8	Efeitos da ETCC sobre incidência de descargas epileptiformes	22
2.9	Efeitos da ETCC no EEG quantitativo	28
3	MARCO CONCEITUAL	29
4	JUSTIFICATIVA	30
5	OBJETIVOS	31
5.1	Objetivo primário	31
5.2	Objetivos secundários	31
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
7	ARTIGO	43
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	61
9	PERSPECTIVAS FUTURAS	62
10	ANEXOS	63

1. INTRODUÇÃO

A epilepsia é um dos distúrbios neurológicos crônicos mais frequentes, com uma prevalência global de aproximadamente 0,6% (Fiest et al, 2017). A epilepsia do lobo temporal (ELT) é a forma mais frequente de epilepsia focal em adultos (Tellez-Zenteno et al 2012; Bragatti et al, 2011). Embora existam vários fármacos anticrises (FAC) disponíveis e tratamentos cirúrgicos bem estabelecidos, aproximadamente 20-40% dos pacientes com epilepsia permanecem inadequadamente controlados e muitos deles não têm acesso a centros de cirurgia de epilepsia. Portanto, novas alternativas de tratamento são fundamentais (Jetté, 2016; Kwan, 2000).

A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) é uma abordagem de neuromodulação não invasiva que tem sido estudada para o tratamento de epilepsia. A técnica consiste na utilização de um par de eletrodos no couro cabeludo, o anódico e catódico, para modular a excitabilidade cortical, causando modificações no potencial de membrana neuronal. Os primeiros estudos em modelos animais mostraram um aumento da amplitude das ondas negativas após a polarização anódica, enquanto a estimulação catódica levou a um aumento na amplitude e duração da positividade da superfície, abolindo a negatividade sucessiva. (Purpura et al. Bindman et al, 1964). Da mesma forma, experimentos humanos com estimulação transcraniana mostraram que a ETCC anódica facilita a despolarização dos neurônios, enquanto a ETCC catódica leva à hiperpolarização pós-sináptica (Nietche e Paulus 2001, Nitsche 2003).

Com base nesses dados, vários estudos avaliaram a eficácia da ETCC catódica sobre a zona epileptogênica na redução da excitabilidade cortical, visando diminuir a incidência de descargas epileptiformes e reduzir a frequência das crises epilépticas, com resultados de eficácia variáveis. Apesar do risco teórico de aumento das descargas epileptiformes com estimulação anódica, a maioria dos estudos, até o momento, não observou um aumento real na atividade epileptiforme em áreas cerebrais sob eletrodo anódico durante ETCC ou um aumento de crises epilépticas, embora esta análise não tenha sido o objetivo da maioria dos estudos e muitos pesquisadores evitam o posicionamento do ânodo sobre o escalpo, visando maior segurança.

O tratamento de distúrbios neuropsiquiátricos com ETCC também vem sendo investigado nos últimos anos. Existem algumas evidências de que os transtornos depressivos e de ansiedade estão associados à hipoatividade cortical no hemisfério cerebral esquerdo e ao aumento da excitabilidade cortical no hemisfério cerebral direito (Nitschke, 2005; Grimm et al., 2008). Por isso, protocolos de ETCC para tratamento de transtornos depressivos e ansiosos

tem usado estimulação anódica sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (CPF DL), com evidência de melhora dos transtornos de humor (Boggio, 2008; Ferucci 2009; Loo 2010).

Considerando que muitos pacientes com ELT também apresentam distúrbios psiquiátricos, propusemos explorar os efeitos da ETCC no EEG de pacientes com ELT que foram submetidos a um protocolo domiciliar de ETCC com objetivo de tratar sintomas depressivos e ansiosos, avaliando a segurança do tratamento e os seus efeitos neurofisiológicos. Esperamos que nosso estudo possa contribuir para uma melhor compreensão do efeito da ETCC na modulação da atividade elétrica cerebral registrada no EEG, de maneira a melhorar nosso entendimento sobre os efeitos da ETCC no cérebro humano, especialmente em pessoas portadoras de epilepsia.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

Esta revisão da literatura foi focada nos aspectos relacionados aos efeitos neurofisiológicos da EETC, com ênfase na avaliação das alterações promovidas pela EETC em relação a incidência de descargas epiléptiformes e modulação da atividade de base.

A estratégia de busca envolveu as bases de dados PubMed e Embase, sem limite de tempo, utilizando como base a seguinte questão de pesquisa: “quais são os efeitos eletroencefalográficos da estimulação elétrica transcraniana por corrente contínua em pacientes com epilepsia?”. Os descritores utilizados foram: *(epilepsy[mh] OR epilepsy[tw] OR epileptic[tw]) AND (Electroencephalography[mh] OR Electroencephalography[tw] OR EEG[tw]) AND ("Transcranial Direct Current Stimulation"[mh] OR "Transcranial Direct Current Stimulation"[tw] OR tdc[tw])*.

Foram encontrados 57 artigos no PubMed e 101 no Embase. Destes, foram excluídos os duplicados, os não relacionados à questão de pesquisa e aqueles sem acesso ao texto completo pela plataforma Periódicos CAPES. No total, foram avaliados 32 artigos relacionados à questão de pesquisa, conforme diagrama mostrado na Figura 1. Destes, 11 foram excluídos após avaliação do texto completo. Dois artigos de revisão foram excluídos, porém os estudos analisados por eles foram avaliados nesta revisão e 3 de suas referências foram adicionadas aos resultados de busca. Ao total foram incluídos 19 estudos na revisão. A Figura 1 mostra o fluxograma seguido na busca e seleção dos artigos.

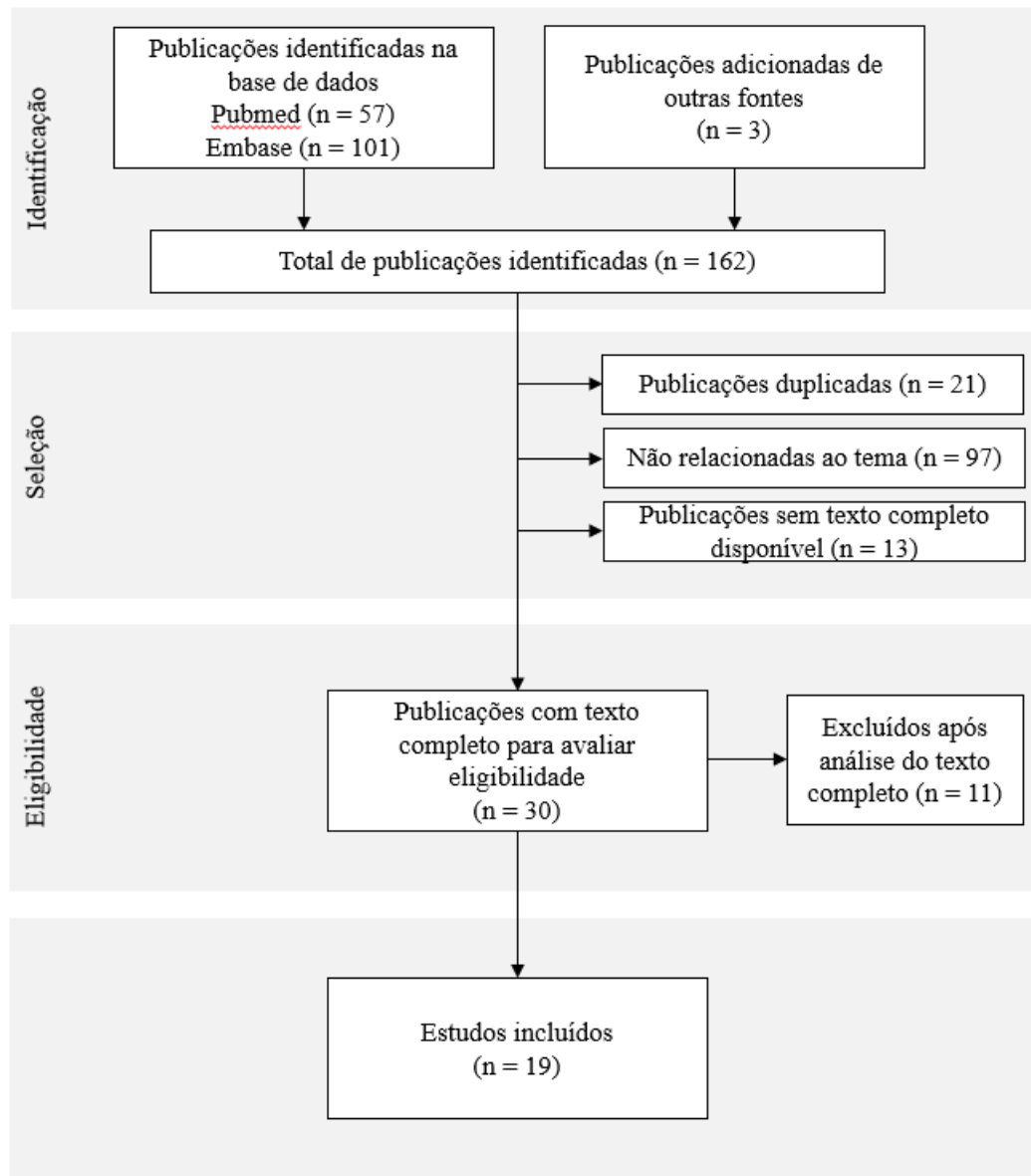


Figura 1 – Percurso da busca realizada para seleção dos textos a serem analisados

Antes de detalhar os aspectos relacionados à questão da pesquisa encontrados na busca sistematizada à literatura (no item 2.8), será realizada uma breve revisão sobre a epilepsia de lobo temporal (ELT) e sobre aspectos técnicos relacionados à estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) utilizando múltiplas referências originais e de revisões narrativas sobre os temas, obtidas tanto através da revisão sistematizada da literatura apresentada acima, quanto por buscas manuais sobre o tema.

2.2 Epilepsia do Lobo Temporal

Epilepsia é um distúrbio cerebral caracterizado pela predisposição permanente à ocorrência de crises epiléticas e as consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e

sociais desta condição. (Fisher et. At, 2005). De acordo com a classificação de epilepsias e crises epilépticas proposta pela Liga Internacional Contra Epilepsia (*International League Against Epilepsy – ILAE*) em 2014, as epilepsias podem ser divididas, de acordo com o tipo de crises apresentadas, em generalizadas, focais, focais e generalizadas combinadas e desconhecidas. (Scheffer et al. 2014).

Dentre as epilepsias focais, a epilepsia do lobo temporal (ELT) é uma das mais prevalentes, correspondendo a aproximadamente 30% de todos os casos de epilepsia. Aproximadamente dois terços dos casos de ELT são associados a esclerose hipocampal, alteração neuropatológica caracterizada por perda neuronal e gliose do hipocampo, com reorganização estrutural aberrante, levando a um aumento da excitabilidade e consequente predisposição a hiperssincronização. Outras etiologias de ELT são neoplasias malignas ou benignas, doenças vasculares, malformações do desenvolvimento cortical, traumas, doenças virais e outras doenças infecciosas. (Panayiotopoulos, 2010).

A ocorrência de comorbidades psiquiátricas nos pacientes com epilepsia é bastante frequente, chegando a uma prevalência de até 50% ao longo da vida nos portadores de ELT, sendo os transtornos de humor e de ansiedade os mais relatados (Bragatti et al., 2011; Mula et al., 2020). Há uma provável associação bidirecional entre epilepsia e transtornos psiquiátricos, uma vez que compartilham mecanismos fisiopatológicos e apresentam implicações ambientais, sociais e medicamentosas comuns (Bragatti et al., 2011; Kanner, 2016). Estudos prévios sugerem uma associação entre depressão e lateralidade do foco da ELT, bem como alterações do metabolismo temporal e frontal e do volume do hipocampo (Shamim et al. 2009). Dentre os fatores ambientais que possivelmente contribuem para a ocorrência de comorbidades psiquiátricas em epilepsia, pode-se citar a perda da independência, o estigma social e as limitações legais e laborais (de Boer et al., 2008). Ainda, o uso de fármacos anticrises (FAC) pode ser responsável por mudanças de humor, positivas e negativas, nos pacientes com ELT. Enquanto alguns apresentam efeitos como estabilizadores de humor e ansiolíticos, outros podem agravar sintomas depressivos, como benzodiazepínicos, topiramato, vigabatrina e levetiracetam (Mula et al., 2009; Garcia, 2012; Mula et al., 2007).

Além da alta prevalência e da frequente associação com comorbidades psiquiátricas, o impacto da ELT se deve também ao alto índice de refratariedade ao tratamento com FAC. Estudos mostram que cerca de 30% de todos os casos de epilepsia e 40% dos casos de epilepsia focal são considerados refratários ao tratamento medicamentoso (Kwan, 2000). Este índice é ainda maior entre os casos de ELT com esclerose hipocampal, população na qual a real taxa de refratariedade é difícil de ser obtida, já que a evolução natural da doença provavelmente envolve

mecanismos contínuos de perda neuronal e gliose, de modo que a ELT com esclerose hipocampal é considerada uma doença progressiva por alguns autores (Pitkänen, 2002). Em concordância com essa hipótese, estudos mostram que pacientes com ELT com esclerose hipocampal, mesmo quando mantêm adequado controle de crises por vários anos, frequentemente evoluem com recidiva de crises, tornando-se refratários em algum momento ao longo da vida (Berg, 2008). Para alguns destes pacientes com ELT farmacorresistente, o tratamento cirúrgico é uma opção. Porém, apesar das técnicas cirúrgicas bem consolidadas, com boas taxas de remissão de crises, o acesso ao tratamento cirúrgico ainda está muito aquém do ideal (Jetté, 2016). Por isso, se faz necessário o desenvolvimento de alternativas de tratamento mais acessíveis e com baixo índice de efeitos adversos. Os métodos de estimulação transcraniana vem sendo estudados neste contexto.

2.3 Fundamentos Sobre Estimulação Transcraniana Por Corrente Contínua (ETCC)

A ETCC é uma técnica de neuromodulação não invasiva, que se baseia na aplicação de uma corrente contínua de baixa intensidade (1 a 2 mA) através de dois eletrodos, posicionados sobre a calota craniana, provocando uma modulação do potencial de membrana dos neurônios do córtex cerebral. Sua eficácia vem sendo estudada no tratamento de diversas condições, como transtornos neuropsiquiátricos (Liu A. et al., 2016; Brunoni et al., 2017), síndromes dolorosas (Zortea et al., 2019; Brietzke et al., 2020), reabilitação (Santos Ferreira et al., 2019) e epilepsia, especialmente epilepsias focais (Yang, 2020). Trata-se de uma técnica de baixo custo, fácil aplicação e praticamente sem efeitos adversos significativos.

Para a aplicação da ETCC, utiliza-se um par de eletrodos, o ânodo e o cátodo, enrolados em um material esponjoso, medindo cerca de 25-35 cm², posicionados sobre a calota craniana de acordo com o sistema internacional de colocação de eletrodos 10-20, a depender da condição a ser tratada. As esponjas são embebidas em aproximadamente 6 ml de solução salina para que haja condução entre o eletrodo e o escalpo. Utiliza-se uma corrente constante de 1-2 mA, realizada durante 20 a 30 minutos por dia, para estimulação do alvo (Brunoni et al., 2017; Padberg et al., 2017).

O eletrodo correspondente ao ânodo aumenta a excitabilidade cortical e o eletrodo catódico, reduz a excitabilidade cortical, através da modulação do potencial de repouso da membrana celular neuronal. Assume-se que a ETCC pode também produzir efeitos semelhantes à potenciação de longo prazo (*LTP: long-term potentiation*) e à depressão de longo prazo (*LTD:*

long-term depression) envolvendo regiões cerebrais maiores. (Rossi et al., 2016; Nitsche et al., 2003; Kronberg et. al, 2016).

2.4 Segurança da ETCC

A ETCC é considerada segura pela Food and Drug Administration, por não apresentar um risco significativo de efeitos adversos graves. Ensaios clínicos controlados realizados tem mostrado a segurança da ETCC e os efeitos adversos leves mais descritos são cutâneos, com eritema leve da pele, que pode repercutir na tolerabilidade ao método, tanto por pacientes com diversas doenças quanto por voluntários saudáveis (Guarienti et al., 2014, Poreisz et.al., 2007). A corrente utilizada na ETCC é baixa, causando uma neuromodulação em um nível abaixo do limiar de disparo neuronal. O uso de protocolos de ETCC em ensaios em humanos com duração de até 40 minutos, corrente de até 4mA e carga menor que 7,2 Coulombs não produziu efeitos adversos graves ou lesões irreversíveis em mais de 33.200 sessões e 1.000 indivíduos com sessões repetidas, incluindo indivíduos potencialmente vulneráveis (Bikson et al., 2016).

Em modelos animais foi identificada alteração no fluxo sanguíneo cerebral de ratos e potencial risco de lesão cerebral por ETCC nas densidades de corrente de 60mA/14mm², magnitude maior que a utilizada em ETCC convencionais (Mielke et al., 2013, Wachter et al., 2011). Em estudos humanos com exames de ressonância magnética a ETCC não causou edema ou alterações prejudiciais à barreira hematoencefálica ou ao tecido cerebral (Nitsche et al., 2004).

Em pacientes com epilepsia, diversos estudos realizados até o momento, os quais serão melhor abordados nas próximas seções, não tem mostrado um aumento no risco de crises epiléticas. Apesar do risco teórico de crises epiléticas provocadas pelo possível aumento da excitabilidade neuronal pelo eletrodo anódico, este efeito não tem sido reportado pelos estudos publicados. Mesmo em pacientes com epilepsia refratária e que receberam EETC durante ocorrência de crises, mostrou-se uma redução da incidência e da duração das crises (San-Juan et.al, 2020). Mesmo assim, a metodologia da maioria dos estudos realizados em portadores de epilepsia evita o uso do eletrodo anódico sobre a zona de maior incidência de descargas epileptiformes no EEG dos participantes e alguns optam por posicionar este eletrodo em topografia extracraniana.

Os fabricantes dos dispositivos de ETCC especificam uma série de recomendações de segurança para a aplicação de ETCC, 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 et al. 2010). Antes da aplicação, deve-se limpar a pele

do indivíduo, sem provocar abrasão. A impedância estática da pele deve ser medida e estar dentro dos limites estipulados pelo fabricante do dispositivo de EETC. O uso de esponjas envolvendo os eletrodos é recomendado para que se mantenha uma distância mínima entre o eletrodo e a pele. Estas esponjas são embebidas com solução salina para minimizar a resistência da pele e promover continuidade elétrica. A intensidade de estímulo até 2mA e a duração das sessões até 20 minutos são parâmetros considerados seguros (Utz et al. 2010). A indicação do intervalo entre as estimulações deve ser de acordo com o propósito da estimulação. Por fim, é indicado que o aplicador da técnica seja treinado no manuseio do dispositivo e na sua aplicação.

2.5 ETCC domiciliar

Os efeitos da ETCC são melhor obtidos com protocolos de estimulação de longo prazo. Essa é uma das limitações do tratamento, já que requer a possibilidade de atendimentos hospitalares ou ambulatoriais frequentes para a continuidade do tratamento. Visando resolver esta dificuldade, o grupo de Dor e Neuromodulação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre desenvolveu um dispositivo de ETCC portátil de uso domiciliar, o qual já foi validado para uso previamente (Carvalho F, 2018).

O dispositivo é de fácil aplicação e conta com um protocolo de segurança, de forma que o próprio indivíduo consiga utilizá-lo em casa sem ajuda e sem riscos. Como parte do protocolo de segurança, não é possível utilizar o aparelho durante mais de 20 minutos por dia. Além disso, a aderência ao tratamento pode ser verificada pela equipe assistente, pois o aparelho consegue fornecer dados sobre horário em que foi utilizado.



Figura 2 – Equipamento de ETCC domiciliar utilizado no estudo. Adaptado de Carvalho F. (2018).

2.6 Efeitos da ETCC em pacientes com transtornos de humor e ansiedade

Estudos comportamentais, eletroencefalográficos e de neuroimagem sugerem que uma hipoatividade cortical no hemisfério cerebral esquerdo em indivíduos com transtorno depressivo, além de um aumento da excitabilidade cortical no hemisfério cerebral direito (Grimm et al., 2008; Hecht, 2010; Bruder et al., 2017). Assim, o uso da ETCC vem sendo estudada como potencial abordagem terapêutica, além do uso de fármacos e psicoterapia, visando aumentar a atividade neural do córtex prefrontal dorsolateral (CPF DL) esquerdo e reduzir a atividade neural do CPF DL direito, colocando-se o ânodo posicionado sobre o CPF DL esquerdo e o cátodo sobre o CPF DL direito ou sobre o córtex órbita-frontal direito (Brunoni et al., 2017; Meron et al., 2015). Estudos prévios mostraram melhora dos sintomas depressivos com este protocolo, mesmo em casos com refratariedade ao tratamento medicamentoso (Boggio et al., 2008; Ferrucci et al., 2009; Loo et al., 2010; Rakofsky, 2009). O mesmo protocolo de ETCC mostrou potencial benefício no tratamento de transtornos de ansiedade (Shiozawa et al., 2014, Heeren et al., 2017).

Em pacientes com epilepsia controlada e depressão, Liu e colaboradores mostraram melhora dos sintomas depressivos logo após protocolo de ETCC com estimulação do CPF DL esquerdo com dose fixa de 2mA, durante 20 minutos por dia por 5 dias, sem aumento de crises epiléticas, mas o benefício não foi mantido no seguimento de 2 e 4 semanas (Liu et al., 2016).

2.7 Efeitos da ETCC em pacientes com epilepsia

Em pacientes com epilepsia, o efeito do tratamento com EETC tem sido avaliado através de parâmetros clínicos e eletroencefalográficos. Desde 2006, estudos tem mostrado redução na incidência de crises epiléticas em pacientes com epilepsia focal, após o uso da ETCC. Os ensaios clínicos publicados, controlados por placebo, utilizam protocolos variados de estimulação, mas em geral consistem no uso de 1 a 5 sessões de ETCC catódica direcionada para o foco com maior atividade epileptiforme no EEG, realizadas a nível ambulatorial ou hospitalar, com duração de 20 minutos por sessão e frequência de crises avaliada em até 1 ou 2 meses após o protocolo. (Fregni 2006, Auvichayapat 2013, Zoghi 2016, San-Juan 2017, Tekturk, 2016, Yang, 2020).

Num ensaio clínico randomizado controlado por *sham*, com 70 participantes, Yang e colaboradores mostraram uma redução na incidência de crises epiléticas em pacientes com epilepsia focal refratária após o protocolo de 14 dias de EETC com uma ou duas sessões diárias,

com persistência do efeito até 5 semanas após o término do tratamento (Yang, 2020). Outro estudo com 12 pacientes com ELT, que receberam 3 sessões de ETCC também observou redução significativa na incidência de crises por 2 meses após o tratamento (Tekturk, 2016). Um relato de caso também mostrou redução na incidência de crises em paciente com epilepsia focal, por até dois meses após o término do protocolo de 2 semanas de ETCC e sugeriu aumento do efeito no controle de crises após repetição do protocolo (Yook, 2011).

A ETCC também foi avaliada no tratamento de espasmos epiléticos farmacorresistentes em uma série de 7 casos, mostrando redução significativa na incidência de espasmos 2 meses após 14 sessões de ETCC com estimulação catódica de forma alternada sobre a região parietal direita e parietal esquerda (Yang, 2019).

2.8 Efeitos da ETCC sobre incidência de descargas epileptiformes

Os estudos que avaliaram alterações neurofisiológicas, com registro de eletroencefalograma antes e após as sessões, apresentam resultados divergentes. Na tabela 1 são resumidos, em ordem cronológica de publicação, os principais achados dos estudos selecionados após revisão sistemática da literatura, os quais avaliaram alterações eletroencefalográficas nos pacientes com epilepsia submetidos à ETCC. Foram identificados 10 séries de casos, 3 relatos de caso e 6 ensaios clínicos controlados por *sham*.

O primeiro estudo, de Shelyakin e colaboradores, descreveu uma série de 18 casos de crianças com paralisia cerebral e crises epiléticas generalizadas, mostrando uma redução na incidência de descargas epileptiformes focais e generalizadas em todas as crianças a partir da terceira sessão de ETCC, além de melhora na atividade de base, com melhora no índice de ritmo alfa. As sessões eram realizadas com intervalos de 1 a 2 dias e os eletrodos eram posicionados de forma padronizada, sendo o cátodo colocado na região parietal e o ânodo na região temporal posterior de ambos os hemisférios.

Três séries de casos de crianças e adultos com epilepsia focal farmacorresistente (Karvigh 2017, Lin 2018, Daoud 2022) e uma série de casos de 5 crianças com epilepsia com ponta-onda contínua durante o sono de ondas lentas (Varga 2011) não mostraram redução significativa na incidência de descargas epileptiformes, embora o estudo de Lin e colaboradores (2018) tenha mostrado redução na incidência de crises epiléticas após o primeiro mês de tratamento e benefício adicional após repetição do protocolo no segundo mês em adultos com epilepsia focal. Já outras 4 séries de casos, que avaliaram os efeitos da EETC em adultos e crianças com epilepsia focal farmacorresistente mostraram redução significativa das descargas

no EEG realizado logo após as sessões (Holmes, 2019 e Ghosh, 2023) e 24 horas após a sessão. (Kaufmann, 2021).

Duas séries de casos avaliaram a resposta à EETC em paciente em estado de mal epiléptico em unidade de terapia intensiva, com redução de descargas (Fisher, 2023 e Ng 2023). Ng e colaboradores observaram também uma diferença significativa em relação tempo de permanência no centro de terapia intensiva, quando os casos foram comparados aos dados de uma coorte histórica de pacientes com características clínicas semelhantes não tratados com ETCC, mas não houve melhora em relação a taxa de alta hospitalar.

Ainda, foram avaliados 3 relatos de caso. Meiron e colaboradores (2018) relataram o caso de um lactente com encefalopatia de Otahara, com redução de descargas até 17 dias após 5 sessões de ETCC. Ng e colaboradores (2018) e Marquardt e colaboradores (2019) relataram casos de crianças com epilepsia focal contínua relacionada à mutação do gene da DNA polimerase do tipo gama (*POLG*) tratadas com ETCC. O primeiro mostrou redução na incidência de descargas após 3 sessões diárias e 1 sessão de manutenção no 14º dia. Já o segundo relato não mostrou melhora após 5 sessões de ETCC.

Os ensaios clínicos randomizados controlados por placebo também mostram resultados divergentes. Fregni e colaboradores, em 2006, mostraram uma tendência a redução na incidência de descargas, porém sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos tratamento e placebo. Auvichayapat e colaboradores, em 2013, mostraram redução significativa na incidência de descargas 24 e 48 horas após uma sessão de 20 minutos de ETCC em crianças com epilepsia focal, quando comparadas ao grupo placebo. Dois ensaios clínicos avaliaram o efeito da ETCC em adultos com epilepsia do lobo temporal farmacorresistentes, ambos sem mostrar redução na incidência de descargas no EEG em comparação ao placebo (Assenza 2017, San-Juan 2017). Em 2021, Luo e colaboradores avaliaram o efeito da ETCC em adultos com epilepsia focal farmacorresistente, com redução significativa de descargas no EEG realizado 4 semanas após uma série de 5 sessões, em comparação ao grupo placebo. Já Ashrafzadeh e colaboradores, em 2023, não obtiveram diferença significativa no número de descargas no EEG pós tratamento ativo com ETCC *versus* placebo, após 5 sessões, em crianças com epilepsia focal farmacorresistente.

Observam-se, entre os diversos ensaios clínicos randomizados (ECR) e relatos e séries de caso, algumas diferenças metodológicas. As posições do ânodo e do cátodo, na maioria dos ECR e casos, têm sido definidas com base em observações de estudos antigos, realizados em cérebros de animais, que mostram modulação da atividade elétrica neuronal através de corrente elétrica direta de baixa amplitude, de modo que o cátodo induz uma hiperpolarização da

membrana neuronal, resultando numa redução da excitabilidade, enquanto o ânodo tem o efeito oposto (Purpura e McMurtry, 1964). Assim, em geral a posição do cátodo é definida com base na área de maior atividade epileptiforme nos exames de eletroencefalografia pré-tratamento. Já o ânodo tem sido posicionado em áreas do crânio isentas de descargas no EEG prévio ou até mesmo em localização extracraniana, como a região do músculo deltoide.

Por fim, nenhum estudo mostrou riscos relacionados ao tratamento, exceto efeitos adversos menores, como eritema cutâneo e desconforto sensitivo leve sob a área dos eletrodos durante o estímulo, ambos reversíveis logo após o término do estímulo. Nenhum dos artigos observou um aumento significativo na incidência de descargas ou crises epiléticas após as sessões de ETCC. De forma interessante, Holmes e colaboradores, em 2019, mostraram em sua série casos de epilepsia focal em adultos tratados com ETCC, que, em alguns deles, mesmo as descargas distantes da área sob o cátodo também foram suprimidas pelo estímulo, mesmo sendo contralaterais. Na opinião dos autores, isso se deve às redes neurais envolvidas na fisiopatologia da epilepsia, mas mais estudos são necessários para avaliar se, na verdade, há superioridade do tratamento direcionado à zona epileptogênica em comparação a estímulo de áreas randômicas.

Tabela 1. Estudos avaliados na revisão sistemática da literatura sobre os efeitos eletroencefalográficos da ETCC em pacientes com epilepsia.

Primeiro autor, ano de publicação	Amostra, população e tipo de estudo	Posição do cátodo (C) Posição do ânodo (A)	Área do cátodo e corrente	Duração das sessões	Desfecho
Shelyakin, 2001	Série de casos com 18 crianças com crises epiléticas focais e paralisia cerebral	C: Região parietal A: Região temporal posterior	40 a 60cm ² 0,3 a 0,7mA	Até 15 sessões de 20 a 40 minutos	Redução de descargas a partir da 3ª sessão e melhora do ritmo de base
Fregni, 2006	ECR com 19 adultos com epilepsia refratária relacionada a malformação cortical (9 no grupo placebo e 10 no grupo ativo)	C: Foco epileptogênico A: Área sem atividade epileptiforme	1mA	1 sessão de 20 minutos	Tendência a redução de descargas logo após e até 30 dias após o estímulo no grupo ativo.

Varga, 2011	Série de casos com 5 crianças com epilepsia com ponta-onda contínua durante o sono de ondas lentas de etiologia focal, farmacorresistentes.	C: Local de maior eletronegatividade A: Ponto de maior eletropositividade das descargas	25 cm ² 1mA	1 sessão de 20 minutos antes do sono	Sem redução de descargas no EEG.
Auvichayapat, 2013	ECT com crianças com epilepsia focal (27 no grupo ativo; 9 no grupo <i>sham</i>).	C: Foco epileptogênico A: Ombro contralateral	35cm ² 1mA	1 sessão de 20 minutos	Redução de descargas no EEG após 24h e 48h.
Assenza, 2017	ECR com 10 adultos com epilepsia do lobo temporal (placebo <i>versus</i> estímulo, crossover)	C: Foco epileptogênico A: Área homóloga contralateral	35 cm ² 1 mA	1 sessão de 20 minutos e cada braço (estímulo e placebo)	Sem redução na incidência de descargas no EEG após a sessão., mas com redução significativa de crises em 1 semana.
San-Juan, 2017	ECR com adulto com ELT com EH farmacorresistente (8 no grupo <i>sham</i> ; 12 no braço 3 dias; 8 no braço 5 dias)	C: Área com mais descargas no EEG A: Supraorbitário contralateral	35cm ² 2mA	3 ou 5 sessões de 30 minutos	Sem redução de descargas após estímulo, nem após 1 e 2 meses.
Meiron, 2018	Relato de caso de lactente de 30 meses de vida com encefalopatia epiléptica (Otahara)	C: Área com maior atividade de descargas; A: 4 pontos ao redor do cátodo (<i>HD-tDCS</i>)	0,1 – 1mA (intensidad e crescente)	20 min/dia por 2 semanas (5 dias/semana)	Redução da amplitude das ondas agudas nos dias 3, 10 e 17 pós intervenção
Karvigh, 2017	Série de casos com 10 adultos com epilepsia frontal farmacorresistente.	C: Zona epileptogênica definida por monitorização com vídeo-EEG C: 4 pontos ao redor do cátodo (<i>HD-tDCS</i>)	2 mA	20 minutos por dia, por 10 dias consecutivos	Sem diferença significativa na redução de descargas logo após e 1 mês após.

Lin, 2018	Série de casos com 7 crianças e 2 adultos com epilepsia focal farmacorresistente (6 deles com história de encefalite).	C: Zona de maior amplitude de descargas A: Ombro contralateral	2mA	2 ciclos (1/mês) de 6 sessões em dias não consecutivos, 20 minutos por sessão	Sem redução no número de descargas, mas redução significativa de crises.
Ng, 2018	Relato de caso de uma adolescente de 15 anos epilepsia focal contínua.	C: Topografia da lesão na RM e das descargas no EEG (P4/T6); A: Fronte esquerda (Fp1).	2 mA 35cm ²	20 minutos/dia por 3 dias. Novo ciclo de 14 dias após 1 mês.	Melhora das descargas e das crises após 3 dias. Após novo ciclo houve redução de crises, sem descrição de EEG.
Holmes, 2019	Série de casos com 7 adultos com epilepsia focal farmacorresistente	C: Foco no EEG (maior densidade de descargas) A: Não informado	0,5Hz 2mA	3 sessões de 17 minutos cada dia, por 5 dias	Redução de descargas em 5 dos 7 pacientes durante as sessões
Marquardt, 2019	Relato de caso de uma criança com epilepsia focal contínua.	C: Topografia das descargas focais; A: Córtex orbitofrontal direito.	2 mA 35cm ²	5 sessões diárias de 20 minutos cada	Sem redução de descargas.
Kaufmann, 2021	Série de casos de 15 adultos com epilepsia focal farmacorresistente.	C: Foco epileptogênico; A: Córtex dorsolateral pré-frontal contralateral (F3/F4)	2mA 35cm ²	Duas sessões de 9 minutos, com intervalo de 20 minutos entre elas	Redução significativa de descargas nas 24h após a sessão
Luo, 2021	ECR com adultos com epilepsia focal farmacorresistente (13 no grupo ativo; 11 no grupo placebo).	C: Região com mais descargas ou da lesão na neuroimagem; A: Área contralateral livre de descargas (supraorbitária ou temporal posterior)	1mA 35cm ²	Cinco dias consecutivos, 20 minutos /dia	Redução na incidência de descargas após 4 semanas.

Ashrafzadeh, 2023	ECR com crianças com epilepsia focal farmacorresistente (9 no grupo ativo e 9 no grupo placebo).	C: Foco epileptogênico; A: Músculo deltoide contralateral.	1,5 a 2mA	5 sessões de 20 minutos em dias consecutivos	Sem diferença significativa no número de descargas
Daoud, 2022	Série de casos de 10 adultos com epilepsia focal farmacorresistente com falha ou contra indicação à cirurgia	C: Zona epileptogênica definida por estereoeleetroencefalografia; A: Áreas sem descargas.	1,99mA	5 sessões de 20+20 minutos (20 min de intervalo) em 5 dias consecutivos, 3 ciclos bimestrais	Sem diferença no número de descargas, mas redução significativa de crises
Fisher, 2023	Série de casos com 4 adultos em estado de mal epiléptico.	C: Sobre o foco epileptogênico; A: Região frontal ou ombro contralateral	2 mA 9cm ²	Sessões de 30 min 2x por dia por 2 a 3 dias	Redução significativa de descargas em 3 casos
Ghosh, 2023	Série de casos com 12 crianças com epilepsia focal ou multifocal farmacorresistentes	C: Sobre 1 ou 2 áreas, com mais descargas A: Região supraorbitária contralateral ou ipsilateral	0,8 a 1mA 2 5 cm ²	3 a 4 dias consecutivos, sessões de 20 minutos	Redução significativa no índice de descargas apenas após a primeira sessão
Ng, 2023	Série de casos com 10 adultos em estado de mal epiléptico refratário (comparados com controle histórico).	C: Sobre a área de mais atividade epileptiforme. Temporal direito se não tiver sido identificado foco; A: 4 pontos ao redor do cátodo (<i>HD-tDCS</i>)	2 mA	20 minutos 1 a 9 sessões	Redução significativa nas descargas após cada sessão e após total de sessões. Alta mais precoce do CTI quando comparados a 231 controles históricos;

ECR, ensaio clínico randomizado; EEG, eletroencefalograma; ELT, epilepsia do lobo temporal; EH, esclerose hipocampal; TC, tomografia computadorizada; RM, ressonância magnética; CTI, centro de terapia intensiva; *HD-tDCS*, *high-definition transcranial direct current stimulation*

2.8 Efeitos da ETCC no EEG quantitativo

Estudos prévios têm avaliado os efeitos da ETCC em modular a atividade elétrica cerebral mensurada através de análise eletroencefalográfica quantitativa. Em voluntários saudáveis, a estimulação anódica foi associada a um aumento na potência das frequências alfa e teta (Pelllicciari, 2013), enquanto a estimulação catódica mostrou um aumento na atividade delta (Ardolino, 2005) e redução na atividade alfa (Notturmo, 2014). Mangia e colaboradores demonstraram um aumento na atividade teta em EEG feitos durante a ETCC, nos primeiros minutos de estimulação e um aumento na potência alfa e beta durante e após a estimulação (Mangia, 2014). No entanto, outros estudos não mostraram modificação significativa na potência espectral após estimulação anódica ou catódica (Matsumoto, 2010).

Em um estudo randomizado, comparado com *sham*, em indivíduos portadores de epilepsia do lobo temporal, Liu e colaboradores descreveram um aumento na potência espectral da frequência teta na região frontocentral (eletrodos F3/C3) após estímulo anódico real (Liu, 2016).

3. MARCO CONCEITUAL

Há uma importante correlação entre sintomas psiquiátricos e epilepsia do lobo temporal. Ambas as condições apresentam índices significativos de refratariedade ao tratamento farmacológico. A EETC pode representar uma alternativa de tratamento para ambas as condições em pacientes com estas comorbidades, desde que seja seguro utilizar o mesmo protocolo de tratamento. A avaliação do EEG é uma ferramenta útil para avaliar a segurança deste protocolo nos pacientes com epilepsia e os efeitos sobre a modulação da atividade elétrica cerebral.

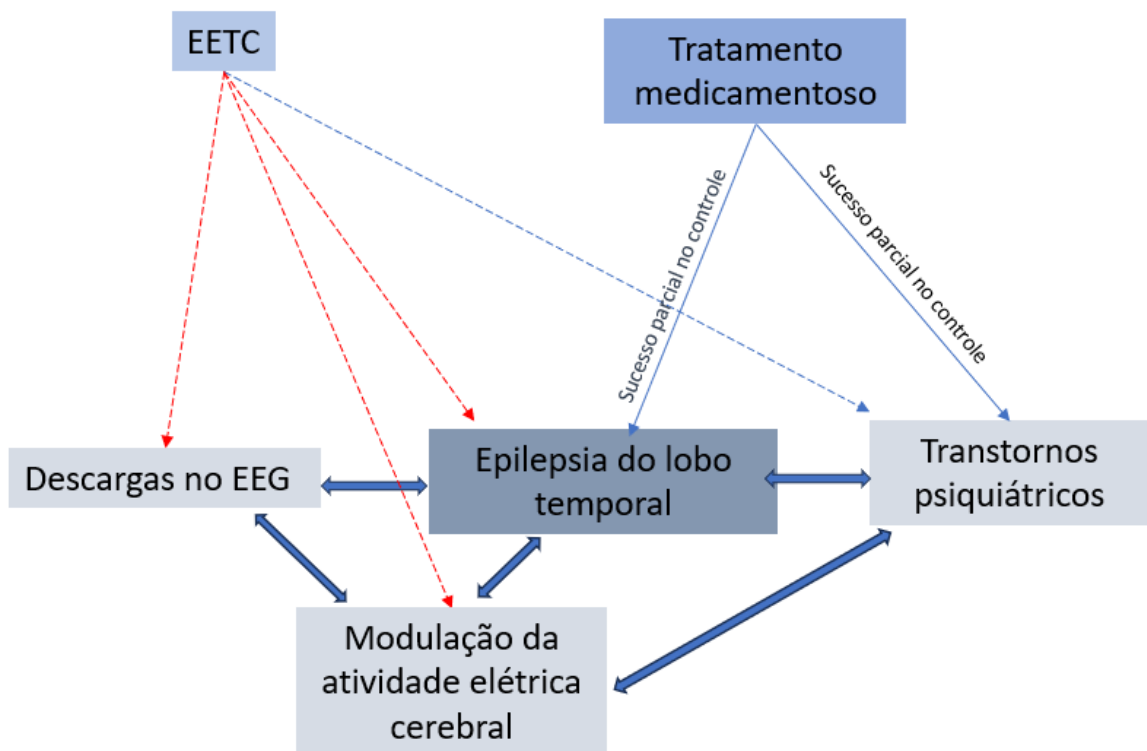


Figura 3. Mapa conceitual. Linhas tracejadas indicam necessidade de maiores estudos para entendimento dos efeitos do método. Linhas tracejadas vermelhas indicam objetivos de estudo neste trabalho.

4. JUSTIFICATIVA

A ETCC vem sendo estudada como uma opção terapêutica complementar para o tratamento de epilepsias de diferentes etiologias. Além disso, há diversos estudos mostrando também o potencial benefício no tratamento de transtornos de humor e de ansiedade. No entanto, os protocolos seguidos para tratamento destes transtornos diferem dos protocolos utilizados para tratar epilepsia, especialmente em relação ao posicionamento do cátodo e do ânodo. Embora o posicionamento do ânodo no escalpo, especialmente sobre a região de maior incidência de descargas, tenha sido evitado nos estudos em pacientes com epilepsia, não há uma evidência forte de que seu uso acrescente risco de piora de desfechos clínicos e poucos estudos avaliaram sua repercussão no EEG. Ainda, poucos estudos tem mostrado os efeitos da modulação da atividade de base cerebral no EEG pela EETC.

Pretendemos, através deste estudo, avaliar a segurança e os efeitos da ETCC no EEG de pacientes com epilepsia do lobo temporal. Assim, esperamos contribuir para o melhor entendimento dos efeitos desta modalidade de neuroestimulação não invasiva, que vem sendo estudada como potencial ferramenta de tratamento nesta população.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo primário

Avaliar o efeito da ETCC no EEG dos pacientes com epilepsia do lobo temporal, avaliando o índice de descargas no EEG e os efeitos sobre a potência espectral das frequências beta, alfa, teta e delta das diferentes regiões cerebrais no EEG quantitativo.

5.2 Objetivos secundários

Verificar a segurança da ETCC domiciliar, através da avaliação de efeitos adversos clínicos relatados pelos pacientes e ocorrência de crises epiléticas durante o tratamento.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ardolino G, Bossi B, Barbieri S, Priori A. Non-synaptic mechanisms underlie the aftereffects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J Physiol* 2005;568:653–63. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.088310>

Assenza G., Campana C., Assenza F., Pellegrino G., Di Pino G., Fabrizio E., Fini R., Tombini M., Di Lazzaro V. (2017): Cathodal transcranial direct current stimulation reduces seizure frequency in adults with drug-resistant temporal lobe epilepsy: A sham controlled study. *Brain Stimulation*, 2017 Mar-Apr;10(2):333-335. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.12.005>.

Ashrafzadeh F., Akhondian J., Hashemi N., Esmaeilzadeh M., Ghanaee A., Yavarzadeh H., Imannezhad S., Zand N.S., Mirzadeh H.S., Toosi M.B. (2023): Therapeutic impacts of transcranial direct current stimulation on drug-resistant epilepsy in pediatric patients: A double-blind parallel-group randomized clinical trial. *Epilepsy Research* 190 (2023) 107074 <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2022.107074>

Auvichayapat N., Rotenberg A., Gersner R., Ngodklang S., Tiamkao S., Tassaneeyakul W., Auvichayapat P. (2013). Transcranial direct current stimulation for treatment of refractory childhood focal epilepsy. *Brain Stimulation*. 2013 Jul;6(4):696-700. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.01.009>.

Berg, A.T. (2008). The natural history of mesial temporal lobe epilepsy. *Current Opinion in Neurology*. 21(2):173. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3282f36ccd>.

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>

Bindman LJ, Lippold OCJ, Redfearn JWT. (1964). The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *The Journal of Physiology*, 172: 369–382. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1964.sp007425>

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>

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>

Bragatti JA, Torres CM, Londero RG, Martin KC, Souza AC, Hidalgo MPL, Chaves MLF, Bianchin MM. Prevalence of psychiatric comorbidities in temporal lobe epilepsy in a Southern Brazilian population. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69(2-A):159-165. doi: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. et al. (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*. 2017, *Jul*:78:178-191. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.04.021>

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/NEJMoal612999>

Carvalho F., Brietzke A. P., Gasparin A., Dos Santos F. P., Vercelino R., Ballester R. F., Sanches P.R.S., Silva Jr. D. P., Torres I.L.S., Fregni 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>

Daoud M., Salvador R., Youssef N.E., Fierain A., Garnier E., Biagi M.C., Villalon S.M., Wendling F., Bénar C.G., Ruffini G., Bartolomei F. (2022): Stereo-EEG based personalized multichannel transcranial direct current stimulation in drug-resistant epilepsy. *Clinical Neurophysiology* 2022 May;137:142-151. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2022.02.023>

Ferrucci, R., Bortolomasi, M., Vergari, M., Tadini, L., Salvoro, B., Giacomuzzi, 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 KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon C, Dykeman J, Pringsheim T, Lorenzetti DL, Jetté N. Prevalence and incidence of epilepsy A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology* 2017; 88: 296-303. doi: 10.1212/WNL.0000000000003509

Fisher, R.S., van Emde Boas W., Blume W., et al. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46, 470–472. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>

Fisher R.S., McGinn R.J., Stein E.L.V., Wu T.Q., Qing K.Y., Fogarty A., Razavi B., Venkatasubramanian C. (2023). Transcranial direct current stimulation for focal status epilepticus or lateralized periodic discharges in four patients in a critical care setting. *Epilepsia*. 2023;64:875–887. <https://doi.org/10.1111/epi.17514>

Fregni F., Thome-Souza S., Nitsche M.A., Freedman S.D., Valente K.D., Pascual-Leone A. A. (2006): Controlled clinical trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:335–42. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00426.x>

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>

Ghosh S., Nagarajan L. (2023): Tolerability and Effectiveness of Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation in Children with Refractory Epilepsy: A Case Series. *Brain Sciences*. 2023, 13, 760. <https://doi.org/10.3390/brainsci13050760>

Grimm, S., Beck, J., Schuepbach, D., Hell, D., Boesiger, P., Bermpohl, F., Niehaus, L., Boeker H., Northoff, G. (2008). Imbalance between Left and Right Dorsolateral Prefrontal Cortex in Major Depression Is Linked to Negative Emotional Judgment: An fMRI Study in Severe Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry*, 63: 369–376
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.033>

Guarienti, F., Caumo, W., Shiozawa, P., Cordeiro, Q., Boggio, P. S., Benseñor, I. M., Lotufo P.A., Bikson M, Brunoni, A. R. (2014). 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>

Hecht, D. (2010). Depression and the hyperactive right-hemisphere. *Neuroscience Research*. 68: 77-87. <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>

Holmes M.D., Feng R., Wise M.V., Ma C., Ramon C., Wu J., Luu, P., Luu P., Hou J., Pan L., Tucker D.M. (2019): Safety of slow-pulsed transcranial electrical stimulation in acute spike suppression. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2019; 6(12): 2579–2585. <https://doi.org/10.1002/acn3.50934>

Jetté N., Sander J.W., Keezer M.R. (2016). Surgical treatment for epilepsy: the potential gap between evidence and practice. *Lancet Neurology* 2016; 15: 982–94. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30127-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30127-2)

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>

Kaufmann E., Hordt M., Lauseker M., Palm U., Noachtar S. (2021): Acute effects of spaced cathodal transcranial direct current stimulation in drug resistant focal epilepsies. *Clinical Neurophysiology* 132 (2021) 1444–1451. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.03.048>

Karvigh S.A., Motamedi M., Arzani M., Roshan J.H.N. (2017): HD-tDCS in refractory lateral frontal lobe epilepsy patients. *Seizure*. 2017 Apr;47:74-80. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.03.005>

Kronberg, G., Bridi, M., Abel, T., Bikson, M., Parra, LC. (2016). 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>

KWAN P., BRODIE M.J. (2000). Early Identification of Refractory Epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 342(5):314-9. <https://doi.org/10.1056/nejm200002033420503>

Lin L.C., Ouyang C.S., Chiang C.T., Yang R.C. Wu R.C., Wu H.C. (2018). Cumulative effect of transcranial direct current stimulation in patients with partial refractory epilepsy and its association with phase lag index-A preliminary study. *Epilepsy & Behavior* 84 (2018) 142–147 <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.04.017>

Liu, A., Bryant, A., Jefferson, A., Friedman, D., Minhas, P., Barnard, S., Barr W., Thesen T., O'Connor M., Shafi M., Herman S., Devinsky O., Pascual-Leone A., 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., 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>

Luo W., Liu H., Feng Y., Hao J., Zhang Y., Peng W., Zhang P., Ding J., Wang X. (2021): Electroencephalographic functional networks in patients with focal epilepsy: Preliminary findings. *Epilepsy Research* 178 (2021) 106791 <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2021.106791>

Mangia A.L., Pirini M., Cappello A. Transcranial direct current stimulation and power spectral parameters: a tDCS/EEG co-registration study. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2014 Aug 7;8:601. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00601>

Marquardt L., Tom Eichele T., Bindoff L.A., Olberg H.K., Veiby G., Eichele H., Kusztrits I., Hirnstein M. (2019): No effect of electrical transcranial direct current stimulation adjunct treatment for epilepsy partialis continua in POLG disease. *Epilepsy & Behavior Reports* 2019 Oct 25;12:100339. <https://doi.org/10.1016/j.ebr.2019.100339>

Matsumoto J., Fujiwara T., Takahashi O., Liu M., Kimura A., Ushiba J. Modulation of um rhythm desynchronization during motor imagery by transcranial direct current stimulation. *J Neuroeng Rehabil* 2010;7:27. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-7-27>

Meiron O., Gale R., Namestnic J., Bennet-Back O., David J., Gebodh N., Adair D., Esmaeilpour Z., Bikson M. (2018): High-Definition transcranial direct current stimulation in early onset epileptic encephalopathy: a case study, *Brain Injury*, 2018;32(1):135-143. <https://doi.org/10.1080/02699052.2017.1390254>

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>

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., 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>

Mula, M., Kanner, A. M., Jette, N., Sander, J. W. (2020). Psychiatric comorbidities in people with epilepsy. *Neurology: Clinical Practice*, Apr;11(2):e112-e120. <https://doi.org/10.1212/cpj.0000000000000874>

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>

Ng M.C., El-Alawi H., Toutant D., Choi E.H., Wright N., Khanam M., Paunovic B., Ko J.H. (2023): A Pilot Study of High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation in Refractory Status Epilepticus: The SURESTEP Trial. *Neurotherapeutics* 20:181–194 <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01317-5>

Ng Y.S., van Ruiten H., Lai H.M., Scott R., Ramesh V., Horridge K., Taylor R., Turnbull D.M., Gorman G.S., McFarland R., Baker M.R. (2018): The adjunctive application of transcranial direct current stimulation in the management of de novo refractory epilepsia partialis continua in adolescent-onset POLG-related mitochondrial disease. *Epilepsia Open*, 3(1):103–108, 2018. <https://doi.org/10.1002/epi4.12094>

Notturmo F, Marzetti L, Pizzella V, Uncini A, Zappasodi F. Local and remote effects of transcranial direct current stimulation on the electrical activity of the motor cortical network. *Hum Brain Mapp* 2014; 35:2220–32. <https://doi.org/10.1002/hbm.22322>

Panayiotopoulos, CP. (2010). A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. Revised Second Edition. *Springer Healthcare Ltd*.

Pellicciari M.C., Brignani D., Miniussi C. Excitability modulation of the motor system induced by transcranial direct current stimulation: a multimodal approach. *Neuroimage* 2013;83:569–80. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.076>

Pitkänenand, A., Sutula T.P. (2002). Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. *Lancet Neurology* 2002; 1: 173–81. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(02\)00073-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(02)00073-x)

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

Purpura D.P, McMurtry J.G. (1964). Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex Journal of Neurophysiology. 1965 Jan:28:166-85. <https://doi.org/10.1152/jn.1965.28.1.166>

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>

Rossi, S., Santarnecchi, E., Valenza, G., Olivelli, 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>

San-Juan D., Lopez D. A. E., Gregorio R. V., Trenado C., Aragon M.F., Morales-Quezada L., Ruiz A.H. Hernandez-Gonzalez F., Alcaraz-Guzman A., Ansel D. J., Felipe Fregni (2017). Transcranial Direct Current Stimulation in Mesial Temporal Lobe Epilepsy and Hippocampal Sclerosis. *Brain Stimulation*. 2017. Jan-Feb;10(1):28-35. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.08.013>

San-Juan D, Morales Báez JA, Farías Fernández LD, López NG, Segovia DR, Pesqueira GQ, Vázquez ML, Ruffini G, Rotenberg A. In-session seizures during transcranial direct current

stimulation in patients with epilepsy. *Brain Stimulation*. 2021 Jan-Feb;14(1):152-153. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.12.006>. Epub 2020 Dec 15

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>

Scheffer, I.E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, MbB., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G.W., Moshe, S.L., Nordli, D.R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y., Zuberi, S.M. (2014). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4):512–521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>

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>

Shelyakin A.M., Preobrazhenskaya I.G., Kassil' M.V., Bogdanov O.V. (2001). The Effects of Transcranial Micropolarization on the Severity of Convulsive Fits in Children. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, Vol. 31, No. 5, 2001. <https://doi.org/10.1023/a:1010487201282>

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>

Tellez-Zenteno JF, Hernandez-Ronquillo L. A Review of the Epidemiology of Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Research and Treatment*, 2012. doi:10.1155/2012/630853

Tekturk P., Erdogan E.T., Kurt A., Vanli-Yavuz E.N., Ekizoglu E., Kocagoncu E., et al. (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*. 2016;149:27–32. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.07.014>

Utz K.S., Dimovaa 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* 48 (2010) 2789-2810.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.06.002>

Varga E.T., Terney D., Atkins M.D., Nikanorova M., Jeppesen D.S., Uldall P., Hjalgrim H., Beniczky S. (2011). Transcranial direct current stimulation in refractory continuous spikes and waves during slow sleep: a controlled study. *Epilepsy Research* 97(1-2):142-5. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.07.016>

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>

Yang D., Du Q., Huang Z., Li L., Zhang Z., Zhang L., Zhao X., Zhao X., Li T., Lin Y., Wang Y., Transcranial direct current stimulation for patients with pharmaco-resistant epileptic spasms: a pilot study. *Frontiers in Neurology*. 2019. Feb 5:10:50. doi: 10.3389/fneur.2019.00050

Yang D., Wang Q., Xu C., Fang F., Fan J., Li L., Du Q., Zhang R., Wang Y., Lin Y., Huang Z., Wang H., Chen C., Xu Q., Wang Y., Zhang Y., Zhang Z., Zhao X., Zhao X., Li T., Liu C., Niu Y., Zhou Q., Zhou Q., Duan Y., Liu X., Yu T., Xue Q., Li J., Dai X., Han J., Ren C., Xu H., Li N., Zhang J., Xu N., Yang K.l., Wang Y. Transcranial direct current stimulation reduces seizure frequency in patients with refractory focal epilepsy: A randomized, double-blind, sham-controlled, and three-arm parallel multicenter study. *Brain Stimulation* 13 (2020) 109-116. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.09.006>

Yook SW, Park SH, Seo JH, Kim SJ, Ko MH. Suppression of Seizure by Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation in an Epileptic Patient - A Case Report. *Annals of Rehabilitation Medicine* 2011; 35: 579-582 <http://dx.doi.org/10.5535/arm.2011.35.4.579>

Zoghi M., O'Brien T.J., Kwan P., Cook M.J., Galea M., Jaberzadeh S. (2016): Cathodal transcranial direct-current stimulation for treatment of drug-resistant temporal lobe epilepsy: a

pilot randomized controlled trial. *Epilepsia Open* 2016;1:130–5.
<https://doi.org/10.1002/epi4.12020>.

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*. Nov 18:13:1218 <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01218>

7. ARTIGO

Neurophysiologic effects of Transcranial Direct Current Stimulation in patients with Temporal Lobe Epilepsy randomized for active or sham tDCS

Revista escolhida para submissão: *Epilepsy & Behavior*

Impact factor 2023: 2.6

ABSTRACT

Temporal lobe epilepsy is the most frequent form of adult-onset epilepsy. It is often resistant to pharmacologic treatment and the surgical treatment options are not easily available in most socioeconomic contexts. Alternative treatments with noninvasive neuromodulation are being the scope of recent studies, and transcranial direct current stimulation (tDCS) are showing promising results in the treatment of focal epilepsy and other neuropsychiatric conditions. Nonetheless, the neurophysiologic effects of this form of experimental treatment are still not well understood. In this study, we aimed to explore the effects of tDCS on interictal discharges and spectral power of different frequencies on electroencephalographic registrations. We accessed the electroencephalogram (EEG) of eighteen (18) patients with temporal lobe epilepsy (TLE), who received active-tDCS (n=7) or sham-tDCS (n=11), most of them with left temporal epileptic interictal activity. Each group received 20 sessions of 20 minutes home-based tDCS (5 days a week, during 4 weeks). The intensity of the current was 2mA, with the anode positioned on the left side, over the dorsolateral prefrontal cortex, and the cathode over the right dorsolateral prefrontal cortex. A 40-minute EEG was conducted before the first session and another one at the day after the 4-week treatment.

We found a significant reduction of beta spectral power over the frontal right cortex after active tDCS. There was no statistically significant difference between the groups in relation to interictal discharges, and no important adverse effects were reported. Although this study did not find any improvement on interictal discharges, it demonstrated safety to apply tDCS to patients with TLE, even without targeting the epileptic zone with the cathodic stimulation, and significant modulation of electrographic activity.

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

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03871842.

1. INTRODUCTION

Epilepsy is a health challenge worldwide with a global prevalence of approximately 0.6%. (Fiest et al, 2017). Temporal lobe epilepsy (TLE) is the most frequent form of focal epilepsy in adults and has a high rate of comorbid neuropsychiatric disorders (Tellez-Zenteno, 2012; Bragatti, 2011). Although there are several anti-epileptic drugs (AEDs) and well-established surgical treatments, approximately 20–40% of patients with epilepsy remain inadequately controlled and many of them do not have access to epilepsy surgery centers. Therefore, new alternatives need to be sought urgently. (Jetté, 2016; Kwan, 2000)

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a non-invasive neuromodulation approach that has been applied to epilepsy in several studies. The technique consists of using a pair of scalp electrodes, anodal and cathodal, to modulate cortical excitability causing subthreshold changes in membrane polarization. The first animal studies showed an enhancement of surface negative waves after anodal polarization, whereas the cathodal stimulation led to an increase in amplitude and duration of surface-positivity, abolishing succeeding negativity. (Purpura 1965., Bindman 1964). In the same way, human experiments with transcranial stimulation showed that anodal tDCS induces neuron depolarization, while cathodal tDCS leads to postsynaptic hyperpolarization (Nietshe 2001, Nietshe 2003). Based on this, several studies have tried cathodal tDCS over epileptic zone to suppress abnormal cortical excitability, aiming to decrease interictal epileptiform discharges (IED) and reduce seizure frequency.

To the best of our knowledge, the first study that used tDCS in patients with epilepsy was a case series with 18 children with focal epilepsy and cerebral palsy, showing reduction in IED and improvement of background activity. (Shelyakin 2001). In 2006, the first clinical trial, conducted with 19 adults with focal epilepsy, showed a trend towards reduction in IED on EEG after active treatment (Fregni 2006). Some other clinical trials (Auvichayapat 2013; Luo 2021) and some cases reports and case series (Holmes, 2019; Kaufmann, 2021; Fisher, 2023; Ghosh, 2023 Ng, 2023, Meiron 2018; Ng 2018) showed improvement in IED, but other studies did not demonstrate significant difference on post tDCS EEG (Varga, 2011; Assenza, 2017; San-Juan; 2017 Karvigh, 2017; Lin, 2018 Marquardt, 2019 Ashrafzadeh, 2023 Daoud, 2022). None of these studies had shown significant risks associated with the treatment. The most frequent side effects were cutaneous erythema or minor discomforts related to the electrodes. Despite the theoretical risk of increasing epileptiform discharges with anodal stimulation, none of previous studies had shown a real increment in epileptiform activity on cerebral areas under anodal

electrode during tDCS. Holmes et al. suggested that even the areas under anodal stimulation had shown an improvement on IED after the sessions in their cases series.

The treatment of neuropsychiatric disorders with tDCS is also been under investigation. There are evidences that depressive and anxiety disorders are associated with cortical hypoactivity in the left cerebral hemisphere and increased cortical excitability in the right cerebral hemisphere (Nitsche, 2005; Grimm et al., 2008). Previous studies with tDCS protocols for treatment of depressive and anxious disorders using anodal stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), and the cathode electrode positioned over the right DLPFC, showed improvement of mood disorders (Boggio, 2008; Ferucci 2009; Loo 2010).

We proposed to explore the effects of tDCS on EEG of patients with TLE that were submitted to a home-based tDCS treatment protocol aiming to treat their depressive symptoms. Therefore, we analyzed the incidence of epileptic discharges and the changes on spectral power of delta, theta, alpha and beta frequencies on EEG registered before and after the treatment.

2. METHODS

This study is in accordance with the World Medical Association's code of ethics, the Declaration of Helsinki, and the Research Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre's rules. It is under the Institutional Review Board CAAE 83801517100005327. All participants were informed about the mechanism of action of the tDCS, as well as the possible benefits and side effects, and agreed to participate, signing an informed consent form.

2.1 Subjects

All 18 patients included in this study are part of the sample treated by Mota et al. (2020) in a randomized double-blind trial with tDCS for treatment of psychiatric symptoms in patients with TLE. In this study, participants were prospectively recruited from the HCPA's epilepsy clinic between January 2019 and March 2020. Only adult patients with temporal lobe epilepsy, according to the ILAE classification for epileptic seizures and syndromes, and capable of understanding the extent and purpose of the study were enrolled. In addition, all participants had depressive symptoms as evaluated by The Structured Clinical Interview for DSM-4. Exclusion criteria encompassed (1) disagreement on signing the Informed Consent; (2) change in the antiepileptic drug (AED) regimen in last month or during the study; (3) history of epilepticus status in the previous year; (4) diagnosis of primary generalized epilepsy; (5) being submitted to Vagus nerve stimulation (VNS), deep brain stimulation (DBS) or other type of neurostimulation; (6) active suicidal ideation; (7) Contraindication for tDCS, including presence of any metal on the head or any implanted electrical medical device, such as

pacemakers and cardiac defibrillators, (7) skull defects and (8) pregnancy. We included a final group of 26 adults. Clinical and demographic data with relevance for the study were extracted from the patient reports, including age, sex, epilepsy type, and anti-seizure medications.

2.2 Randomization and Blinding

The participants were stratified according to the laterality of their temporal lobe epilepsy in left, right or bilateral, and then they were randomized using appropriate software respecting the allocation ratio 1: 1, in blocks of 4. The biomedical engineer, responsible for configuring the tDCS equipment to active or Sham, was the only researcher who had access to the randomization. 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.

2.3 Sample Size

This study involved a convenience sampling. All participants that had an at least 40-minuts EEG registered before and after the treatment protocol were included.

2.4 Intervention

A home based tDCS device was used. It was built by the Biomedical Engineering department in partnership with the Laboratory of Pain & Neuromodulation of our Hospital and was previously validated (Carvalho et al., 2018 -- <https://www.jove.com/video/57614/home-baseddevelopmentofcurrentstimulationdevicestranscranialdirect>), and consists of a neoprene cap with a Velcro strap attached to the chin to ensure correct fixation during the sessions. The electrodes are fixed at the stimulation site of the cap. All participants were instructed about the correct placement and activation procedures on a training session and assessed in relation to their understanding. All parameters were defined before this session by the biomedical engineer and could not be changed by the patient, ensuring safety.

The number of tDCS sessions was chosen based on previous articles, and consisted of 5 daily sessions per week, during 4 weeks, each session lasting 20 minutes. The anodic and cathodic electrodes were positioned respectively over the left and right dorsolateral prefrontal cortex (DLPF) in all patients. The electric current intensity used was 2mA, supplied with 35cm² 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. The device was prepared to offer a fixed number of stimulations, with a minimum 16-hour safety interval between 2 consecutive sessions, to avoid inappropriate use and assure safety.

To ensure the participant's blinding, Sham pacing was programmed to provide a short stimulus, with 15 seconds fade-in (maximum 2mA) and 15 seconds fade-out pacing, at the

beginning, middle and end of the application, to cause the same tactile effects of active stimulation. We asked the participants, at the end of the study, what kind of stimulation they believed to have received.

Remote supervision was available via social network (WhatsApp) during the treatment if requested by the participant. The device stored information about number of sessions performed, impedance and duration of the sessions and the engineer kept this data in his care until the end of the study.

2.5 EEG recording and evaluation

EEG was recorded by trained staff at baseline and in the first 24h after the 4-week tDCS protocol. Forty minutes EEG was acquired from all patients using a 32-channel, international 10-20 system of electrode placement with Nihon Kohden Corporation EEG-1200-K Neurofax apparatus, with a sampling rate of 500 Hz. Electrode impedances were kept less than 20 k Ω throughout the study. Participants were instructed not to do sleep deprivation, to record all EEGs in awake state. All records were performed while subjects were lying in the supine position, in the afternoon, between 13:00 p.m. and 14:00 p.m., to avoid differences due to circadian effects. The baseline EEG was registered before the first session of tDCS and the post-treatment EEG at the first day after finishing the 20-session protocol.

Two neurophysiologists, who were blinded to the treatment condition, analyzed EEG data by independent visual inspection and recorded the number of interictal epileptic discharges (IED) and their location, as well as occurrence of sleep during the registrations. The side of epileptic focus was defined according to the discharges seen on the pre-treatment EEGs and compared with the historical data collected from medical records to confirm the side of epileptic discharges.

For analysis purposes of this study, we reclassified the patients in two groups according to laterality of discharges: A) With left temporal lobe involvement, including patients with bilateral discharges, and B) Without left temporal discharges. This classification was made because we considered important to evaluate specifically the effect of anodic stimulation, that was positioned at the left side in all patients, and was the main issue of concern because of its theoretical potential in worsening ipsilateral epileptic activity.

To evaluate effect of tDCS on baseline activity, we performed quantitative analysis using the EEG mapping software QP-220AK. Fifteen epochs of 10 seconds in awake state with closed eyes were selected in each EEG, with visual artifact rejection for non-physiological noise and muscle and eye movements. The average power was then calculated by the software for common frequency bands [1–4 Hz (delta), 5–7 Hz (theta), 8–12 Hz (alpha) and 13–32 Hz (beta)]

for the epochs. To offset the increased number of comparisons, we averaged raw power values across four regions of interest (ROIs): the left frontocentral (Fp1, F3, C3), right frontocentral (Fp2, F4, C4), left temporal (F7, T3, T5) and right temporal (F8, T4, T6) regions.

2.6 Adverse events

Participants completed a questionnaire about seizure frequency in the month before starting treatment, during the 4-week treatment and one month after complete treatment (30 days from baseline). Also, they were asked to fill in a diary about side effects during the treatment protocol.

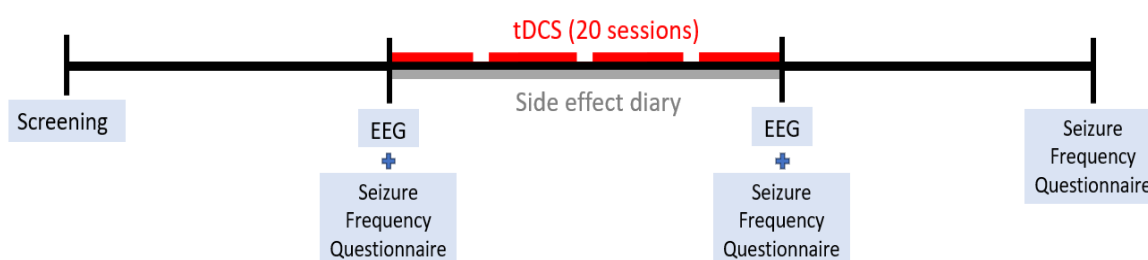


Figure 1. Study design. Subjects with temporal lobe epilepsy were screened and consented on visit 1. They were then randomly assigned to receive either active or sham-tDCS. Both the subject and the research investigator administering the tDCS were blinded to randomization condition. The subjects first answered a questionnaire about seizure frequency in the last month and then administered a 40-minute EEG. Then, the subjects were instructed to administer at home 20min of either active or sham-tDCS, with anodal and cathodal tDCS delivered respectively over the left and right dorsolateral prefrontal cortex for 5 days a week during 4 weeks. They were also instructed to fill in the diary about side effects. At the day after de last session, they were administered a follow-up 40-minute EEG and seizure frequency questionnaire. The questionnaire was repeated after 30 days.

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.

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 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. Repeated-measures Analysis of Variance (ANOVA) was performed for variables measured repeatedly on the subjects.

3. RESULTS

Twenty-six patients participate in the first part of the study and were randomized for either active-tDCS or sham-tDCS, 13 in each group (Mota, 2021) between February 2019 and March 2020. Eighteen (18) completed the two EEG registries necessary to participate in this study and were included in this analysis. In the active group, one participant dropout from the trial because of local discomforts produced by the equipment and five could not return on the first day after the complete treatment for the second EEG. 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 clinical, sociodemographic, or psychometric characteristics in the first assessment (pre-treatment) (Table 1). Fifty-five percent (n=10) of the participants had a left temporal epileptic focus on EEG, while 38% (n=7) had a bilateral focus and only one participant (5%) had a right temporal focus. The distribution between groups after randomization did not differ. For EEG analysis we redistributed the participants in 2 groups according to epileptic discharges side, and 16 (94%) had a left sided focus (including in this group the participants with bilateral discharges), and just 1 participant (6%) had only right sided discharges.

All participants had information about brain CT or MRI that was done during diagnostic approach and was accessed through medical records for this study. Only three participants had an abnormal MRI image, 2 cases with left hippocampal sclerosis and one case with left superior temporal gyrus gliosis. They were all randomized to the active treatment group.

The effects of tDCS in depressive and anxious symptoms in this study were previously described by Mota et. al. Although there was a reduction in symptoms in both groups, no statistically significant difference was observed between groups of real and sham tDCS.

Table 1. Demographic and baseline clinical characteristics (N=18). We compared demographic, clinical, and neuropsychological characteristics between groups at baseline by independent samples T-test for continuous and X2 test for categorical variables.

Demographic Characteristics	Active tDCS (n = 7)	Sham tDCS (n = 11)	P (2-tailed)
Age in years (mean, SD)	54.14 (\pm 17.3)	56.18 (\pm 8.34)	0.74
Sex Female (n, %)	7 (100%)	8 (72.7%)	0.24
Schooling-years of study (mean, SD)	7.86 (\pm 2.85)	6.91 (\pm 2.55)	0.47
Income in number of minimum wages (mean, SD)	1.8 (1.04)	2.8 (1.91)	0.29
Occupational Situation (n, %)			1.00
Unemployed	3 (43%)	5 (45.4%)	
Receiving social security	4 (57.14%)	6 (54.54%)	
From Porto Alegre	4 (57.14%)	6 (54.54%)	1.00
With left focus (n, %)	7 (100%)	10 (90%)	1.00
Age of onset of epilepsy (mean, SD)	28.17 (\pm 14.15)	22.36 (\pm 14.9)	0.45
N of seizures in the last month (mean, SD)	0,29 (0,45)	0 (0)	0.45
Controlled Epilepsy* (n, %)	6 (85%)	9 (81%)	1.00
N of Using anti-seizure medications (mean, SD)	1.4 (0.55)	1.67 (0.52)	0.43
Patients using antidepressants (n, %)	2 (28%)	5 (45%)	0.64
Married or stable union (n, %)	4 (57%)	5 (45%)	1.00
With daily support (n, %)	6 (85%)	7 (63%)	0.60
Christian religion (n, %)	6 (85%)	9 (81%)	1.00

* Controlled epilepsy was defined as no reported epileptic seizure in the last twelve months before randomization.

3.1. Effect of tDCS on IED Frequency

All EEGs were examined by two experienced neurophysiologists. Reliability statistics showed excellent interrater agreement (Chronbach's Alfa of 0.92). Although no sleep deprivation was recommended, 9 participants (1 in group A and 8 in group B) presented a period of sleep in both baseline and post treatment recordings, with no significative difference in the proportion of sleep registered in the first and second EEG.

In the EEG registered before stimulation, we observed a mean of 0,20 discharges per minute (sd= 0,28) in the A group and 0,24 discharges per minute (sd= 0,35) in the B group. After the 4-week protocol, both groups showed a trend to reduction in IED, but the difference between groups was not statistically significant (P = 0,75). The comparison of the observed IED frequencies in each group before and after tDCS protocol or sham is demonstrated in Fig. 1. Only 4 participants had an increase in absolute number of IED after the treatment and all were in the sham group.

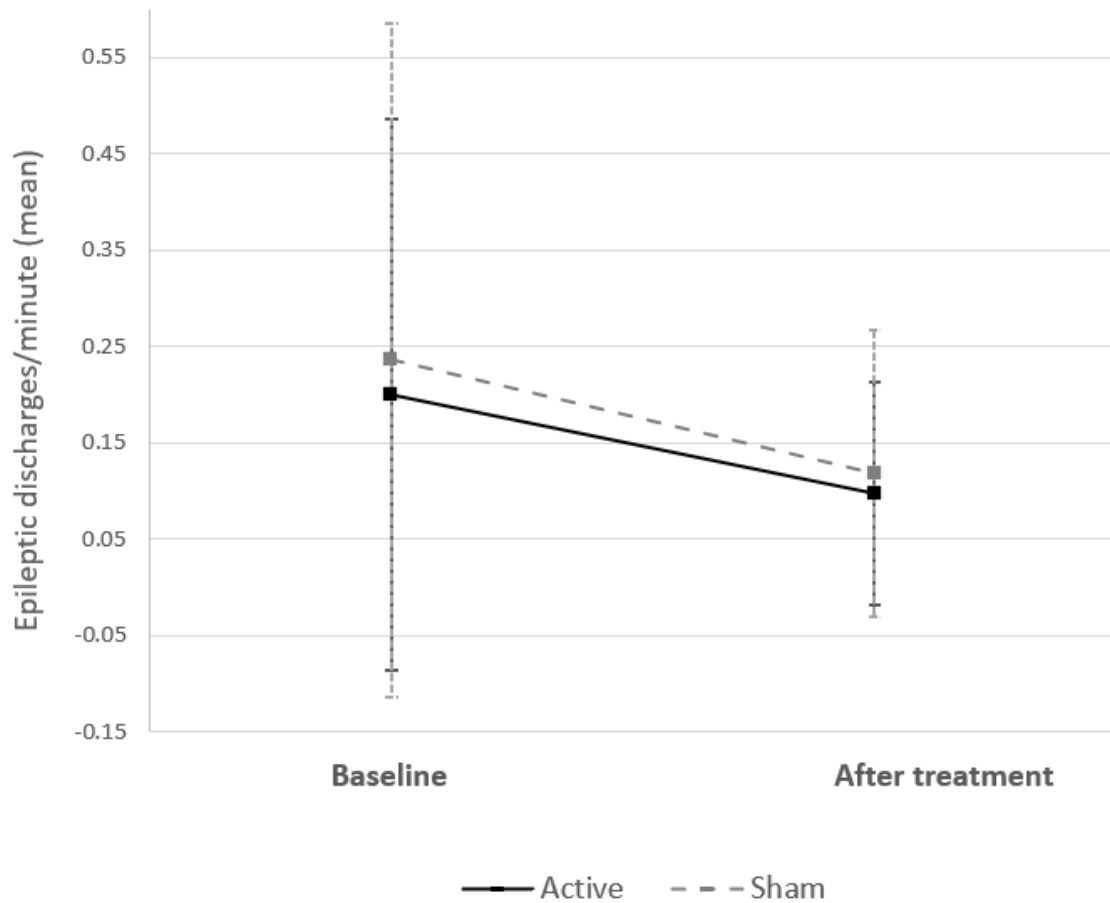


Figure 1. Interictal epileptic discharges on EEG in active and sham groups at baseline and after tDCS (mean and standard deviation).

3.2. Changes in EEG spectral power

We found reduction in spectral power for active tDCS in beta frequency band in the right frontocentral (Fp2/F4/C4) region after cathodic stimulation compared to baseline and to sham. The other analyzed regions of interest (ROIs) did not show a significant increase or reduction in spectral power in the different frequency bands compared to baseline.

Table 2. Mean power spectral density ($\mu\text{V}^2/\text{Hz}$) of each frequency band at the respective region of interest (ROI) before and after active-tDCS or sham-tDCS.

ROI – Frequency band	Active tDCS (n = 7) Before / After Mean (SD)	Sham tDCS (n = 11) Before / After Mean (SD)	P (2-tailed)
Left Frontocentral – Delta	18.82 (14.59) / 18.41 (11.84)	10.27 (11.45) / 12.27 (11.69)	0.75
Left Frontocentral – Theta	19.82 (14.36) / 18.74 (12.18)	13.12 (13.32) / 9.05 (5.42)	0.58
Left Frontocentral – Alpha	7.99 (4.20) / 7.37 (3.87)	14.93 (10.46) / 15.17 (9.54)	0.73
Left Frontocentral – Beta	11.38 (6.81) / 9.48 (5.45)	8.92 (5.74) / 13.58 (9.45)	0.06
Right Frontocentral – Delta	17.35 (12.40) / 17.01 (11.35)	10.31 (13.54) / 12.05 (14.37)	0.80
Right Frontocentral – Theta	19.19 (13.29) / 19.87 (14.06)	11.29 (12.76) / 9.04 (5.73)	0.54
Right Frontocentral – Alpha	8.12 (4.95) / 7.31 (3.74)	15.68 (10.60) / 14.08 (9.15)	0.75
Right Frontocentral – Beta	13.99 (9.26) / 8.95 (4.56)	8.69 (3.23) / 11.0 (5.48)	0.03
Left Temporal – Delta	18.82 (13.65) / 25.39 (16.27)	13.62 (17.96) / 10.62 (6.94)	0.19
Left Temporal – Theta	29.15 (27.35) / 33.58 (24.9)	17.69 (21.36) / 13.88 (8.22)	0.29
Left Temporal – Alpha	9.27 (6.20) / 9.97 (3.17)	21.96 (14.35) / 21.53 (14.26)	0.80
Left Temporal – Beta	7.62 (3.43) / 9.41 (5.86)	10.27 (5.04) / 10.92 (5.80)	0.72
Right Temporal – Delta	15.37 (9.51) / 15.22 (6.30)	14.16 (22.28) / 11.40 (7.43)	0.72
Right Temporal – Theta	22.07 (16.79) / 26.65 (17.15)	15.60 (17.46) / 14.53 (9.66)	0.47
Right Temporal – Alpha	10.48 (4.58) / 9.80 (3.37)	20.33 (13.22) / 22.81 (15.52)	0.13
Right Temporal – Beta	6.84 (3.33) / 10.31 (8.70)	8.91 (4.54) / 11.97 (8.08)	0.90

We analyzed the effect on each individual electrode in the right frontocentral region for beta frequency band spectral power, and there was no difference between the right central electrode (C4) before and after treatment. When we subtracted the effect of C4 from the right frontocentral ROI, the beta frequency spectral power on frontal right region (F4 and Fp2) was still statistically lower after tDCS in the active group ($P=0.031$).

3.3 Safety and adverse effects

Participants tolerated the home-based tDCS treatment well. There was no difference between the frequency of seizures during the home treatment period or in the first 30 days after treatment in relation to the month prior to treatment (Table 3).

There was no difference in the perception of adverse effects between groups (Table 4). Most of the adverse effects were related to some local discomfort and none of them was persistent after the end of session. No serious adverse event was observed during the study period. Table 3 shows all reported side effects and their frequency in each group.

Although there were dropouts in both groups, no statistically significant difference was observed between groups related to dropouts. Only one participant in the active group dropped out the trial because of adverse effects, described as burning discomfort and pain in the scalp produced by the equipment. In both groups participants dropped out because they could not complete EEG recordings at the first day after finishing the protocol, mostly because of personal reasons. 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 3 – Frequency of seizures.

Seizure frequency	Active tDCS (n=7)	Sham tDCS (n=11)	P (2-tailed)
30 days before starting treatment (mean, SD)	0.29 (0.49)	0.09 (0.3)	0.37
During the home treatment (mean, SD)	0.29 (0.49)	0 (0)	0.17
After 30 days of follow-up (mean, SD)	0.86 (2.27)	0 (0)	0.36

Table 4 – Frequency of adverse effects related in each group.

Adverse effect	Active tDCS (n=7)	Sham tDCS (n=11)	P (2-tailed)
Headache (n, %)	2 (28%)	2 (18%)	0.21
Neck pain (n, %)	1 (14%)	0 (0%)	0.39
Scalp pain (n, %)	0 (0%)	1 (9%)	1.00
Tingling (n, %)	3 (43%)	2 (18%)	0.48
Itching (n, %)	2 (28%)	2 (18%)	0.87
Scalp redness (n, %)	1 (14%)	0 (0%)	0.39
Drowsiness (n, %)	0 (0%)	2 (18%)	0.49
Difficulty concentratin (n, %)	1 (14%)	2 (18%)	0.68
Acute worsening of mood (n, %)	1 (14%)	0 (0%)	0.39

4. DISCUSSION

In this study, we analyzed the electrophysiological effects of tDCS in a home-based protocol proposed for treatment of depressive and anxious symptoms in patients with temporal lobe epilepsy. Thus, the anode was positioned over the left DLPFC and cathode over the right DLPFC, in accordance with previous studies that showed positive results in the treatment of these psychiatric disorders, but different from all protocols previously studied for the treatment of epilepsy and reduction of epileptic discharges.

No statistically significant difference was observed between the active treatment group and the sham group in this study. Likewise, no significant augmentation of IED was observed in the treatment group, even in the patients that had bilateral or left sided discharges and thus received anodal stimulation on the epileptic focus side and represented the vast majority of patient in our sample. Some patients had a non-statistically significant augmentation in the absolute number of IED after tDCS, but they were in the sham group, and no patient in the active tDCS group had an increase in absolute number of discharges.

Previous studies with the objective to treat epilepsy were always designed targeting the epileptic zone with the cathodal electrode. Despite of this rationale, Holmes et al. had found in their study that also nontarget spikes were suppressed by the cathodic stimulation, even when they were at the opposite temporal lobe, leading to the speculative hypothesis that suppressing spikes in any part of the epileptic network may affect the whole to some degree. Liu et al. published similar safety findings in a previous randomized sham-controlled study conducted with patients with temporal lobe epilepsy who received anodal stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex to improve depressive symptoms and memory dysfunction (Liu, 2016). Furthermore, no previous published study had shown an increase in discharges under the anodal stimulated area. So, it can be considered safe to conduct future studies with tDCS in patients with temporal lobe epilepsy using treatment protocols that do not target the epileptic zone with cathodal stimulation. This could be particularly helpful in patients with epilepsy and comorbidities, like psychiatric disorders and chronic pain.

We found a significant reduction of beta spectral power over the right frontal cortex, possibly related to the cathodic inhibitory effect of cathodal stimulation. A previous study, by Liu et al (2016) showed an increase on theta spectral power on the frontocentral region after anodic-tDCS (Liu, 2016).

Some limitations of our study were the small number of participants, the participants' incomplete adherence to treatment, and difficulties in completing EEG evaluation. Our study was designed to try to facilitate access to the therapy using a portable preprogrammed device

that could easily and safely be worn at home by the participants. Nevertheless, we faced a relative lack of adherence. Both groups performed an average of 13 effective stimulations at home out of a total of 20. To improve adherence in further home-based studies, it would be necessary to maintain a more frequent, stratified, and close monitoring of the study participants to ensure compliance with the proposed protocol. Another strategy could be to program a different number of sessions or different weekly distribution of sessions, trying to make it more compatible with each patient's daily routine.

Like in previous studies, there was no difference in the incidence of adverse reactions and no serious side effects were reported. This is an important finding, considering safety for future studies, especially when programming home-based tDCS protocols.

There are several clinical attempts suggesting tDCS's promising role in treating psychiatric disorders, and there is growing evidence that the same device can be helpful in the treatment of patients with epilepsy, though we could not demonstrate a statistically significant reduction in IED in this study using home-based tDCS. Based in our finding and in previous published data, tDCS cannot yet be considered a clinical option for treatment of epilepsy or psychiatric symptoms in patients with epilepsy, but there is growing evidence of its safety and larger randomized studies are necessary to investigate the therapeutic effects in these disorders and the neurophysiological effects of tDCS. New strategies could also be tried, with different numbers and duration of sessions and different electrode positions.

5. 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).

6. REFERENCES

Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon C, Dykeman J, Pringsheim T, Lorenzetti DL, Jetté N. Prevalence and incidence of epilepsy A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology* 2017; 88: 296-303. doi: 10.1212/WNL.0000000000003509

Tellez-Zenteno JF, Hernandez-Ronquillo L. A Review of the Epidemiology of Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Research and Treatment*, 2012. doi:10.1155/2012/630853

Bragatti JA, Torres CM, Londero RG, Martin KC, Souza AC, Hidalgo MPL, Chaves MLF, Bianchin MM. Prevalence of psychiatric comorbidities in temporal lobe epilepsy in a Southern Brazilian population. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69(2-A):159-165. doi:10.1590/S0004-282X2011000200003

Jetté N, Sander JW, Keezer MR. Surgical treatment for epilepsy: the potential gap between evidence and practice. *Lancet Neurology* 2016; 15: 982–94. doi:10.1016/S1474-4422(16)30127-2

Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 2000; 342(5):314-9. doi:10.1056/NEJM200002033420503

Purpura DP, McMurtry JG. Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex *Journal of Neurophysiology*. 1965 Jan;28:166-85. doi:10.1152/jn.1965.28.1.166

Bindman LJ, Lippold OCJ, Redfearn JWT. (1964). The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *The Journal of Physiology*, 172: 369–382. [doi:10.1113/jphysiol.1964.sp007425](https://doi.org/10.1113/jphysiol.1964.sp007425)

Nitsche, M.A. and Paulus, W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 2001, 57: 1899-1901. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.10.1899>.

Nitsche. M.A., Nitsche, M.S., Klein, C.C., Tergau, F., Rothwell, J. and Paulus, W. Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin. Neurophys.*, 2003. 114: 600--604. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(02\)00412-1](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(02)00412-1).

Shelyakin A.M., Preobrazhenskaya I.G., Kassil' M.V., Bogdanov O.V. (2001). The Effects of Transcranial Micropolarization on the Severity of Convulsive Fits in Children. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, Vol. 31, No. 5, 2001. <https://doi.org/10.1023/a:1010487201282>

Fregni F. Thome-Souza S. Nitsche MA. Freedman SD. Valente KD. Pascual-Leone AA. Controlled clinical trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:335–42. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00426.x

Auvichayapat N. Rotenberg A. Gersner R. Ngodklang S. Tiamkao S. Tassaneeyakul W. Auvichayapat P. Transcranial direct current stimulation for treatment of refractory childhood focal epilepsy. *Brain Stimulation*. 2013 Jul;6(4):696-700. doi: 10.1016/j.brs.2013.01.009.

Luo W. Liu H. Feng Y. Hao J. Zhang Y. Peng W. Zhang P. Ding J. Wang X. Electroencephalographic functional networks in patients with focal epilepsy: Preliminary findings. *Epilepsy Research* 2021; 178:106791 doi:10.1016/j.eplepsyres.2021.106791

Holmes MD. Feng R. Wise MV. Ma C. Ramon C. Wu J. Luu P. Hou J. Pan L. Tucker DM. Safety of slow-pulsed transcranial electrical stimulation in acute spike suppression. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2019;6(12):2579–2585. doi:10.1002/acn3.50934

Kaufmann E. Hordt M. Lauseker M. Palm U. Noachtar S. Acute effects of spaced cathodal transcranial direct current stimulation in drug resistant focal epilepsies. *Clinical Neurophysiology* 2021; 132:1444–1451. doi:10.1016/j.clinph.2021.03.048

Fisher RS. McGinn RJ. Stein ELV. Wu TQ. Qing KY. Fogarty A. Razavi B. Venkatasubramanian C. Transcranial direct current stimulation for focal status epilepticus or lateralized periodic discharges in four patients in a critical care setting. *Epilepsia*. 2023;64:875–887. Doi:10.1111/epi.17514

Ghosh S. Nagarajan L. Tolerability and Effectiveness of Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation in Children with Refractory Epilepsy: A Case Series. *Brain Sciences*. 2023, 13, 760. doi:10.3390/brainsci13050760

Ng MC. El-Alawi H. Toutant D. Choi EH. Wright N. Khanam M. Paunovic B. Ko JH. A Pilot Study of High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation in Refractory Status Epilepticus: The SURESTEP Trial. *Neurotherapeutics* 20:181–194 doi: 10.1007/s13311-022-01317-5

Meiron O. Gale R. Namestnic J. Bennet-Back O. David J. Gebodh N. Adair D. Esmaeilpour Z. Bikson M. High-Definition transcranial direct current stimulation in early onset epileptic encephalopathy: a case study, *Brain Injury*, 2018;32(1):135-143. doi:10.1080/02699052.2017.1390254

Ng YS. van Ruiten H. Lai HM. Scott R. Ramesh V. Horridge K. Taylor R. Turnbull DM. Gorman GS. McFarland R. Baker MR. The adjunctive application of transcranial direct current stimulation in the management of de novo refractory epilepsy partialis continua in adolescent-onset POLG-related mitochondrial disease. *Epilepsia Open*, 2018; 3(1):103–108. doi:10.1002/epi4.12094

Varga ET. Terney D. Atkins MD. Nikanorova M. Jeppesen DS. Uldall P. Hjalgrim H. Beniczky S. Transcranial direct current stimulation in refractory continuous spikes and waves during slow sleep: a controlled study. *Epilepsy Research* 2011; 97(1-2):142-5. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2011.07.016

Assenza G. Campana C. Assenza F. Pellegrino G. Di Pino G. Fabrizio E. Fini R. Tombini M. Di Lazzaro V. Cathodal transcranial direct current stimulation reduces seizure frequency in adults with drug-resistant temporal lobe epilepsy: A sham controlled study. *Brain Stimulation*, 2017 Mar-Apr;10(2):333-335. doi: 10.1016/j.brs.2016.12.005.

San-Juan D. Lopez DAE. Gregorio RV. Trenado C. Aragon MF. Morales-Quezada L. Ruiz AH. Hernandez-Gonzalez F. Alcaraz-Guzman A. Ansel DJ. Fregni F. Transcranial Direct Current Stimulation in Mesial Temporal Lobe Epilepsy and Hippocampal Sclerosis. *Brain Stimulation*. 2017. Jan-Feb;10(1):28-35. doi:10.1016/j.brs.2016.08.013

Karvigh SA. Motamedi M. Arzani M. Roshan JHN. HD-tDCS in refractory lateral frontal lobe epilepsy patients. *Seizure*. 2017 Apr;47:74-80. doi:10.1016/j.seizure.2017.03.005

Lin LC. Ouyang CS. Chiang CT. Yang RC. Wu RC. Wu HC. Cumulative effect of transcranial direct current stimulation in patients with partial refractory epilepsy and its association with phase lag index-A preliminary study. *Epilepsy & Behavior* 208; 84: 142–147 doi:10.1016/j.yebeh.2018.04.017

Marquardt L. Eichele T. Bindoff LA. Olberg HK. Veiby G. Eichele H. Kusztrits I. Hirnstein M. No effect of electrical transcranial direct current stimulation adjunct treatment for epilepsia partialis continua in POLG disease. *Epilepsy & Behavior Reports* 2019 Oct 25;12:100339. doi: 10.1016/j.ebr.2019.100339

Ashrafzadeh F. Akhondian J. Hashemi N. Esmailzadeh M. Ghanaee A. Yavarzadeh H. Imannezhad S. Zand NS. Mirzadeh HS. Toosi MB. Therapeutical impacts of transcranial direct current stimulation on drug-resistant epilepsy in pediatric patients: A double-blind parallel-group randomized clinical trial. *Epilepsy Research* 2023; 190: 107074 doi:10.1016/j.eplepsyres.2022.107074

Daoud M. Salvador R. Youssef NE. Fierain A. Garnier E. Biagi MC. Villalon SM. Wendling F. Bénar CG. Ruffini G. Bartolomei F. Stereo-EEG based personalized multichannel transcranial direct current stimulation in drug-resistant epilepsy. *Clinical Neurophysiology* 2022 May;137:142-151. doi:10.1016/j.clinph.2022.02.023

Nitschke JB. Heller W. Distinguishing Neural Substrates of Heterogeneity Among Anxiety Disorders. *International Review of Neurobiology*. 2005;67:1-42. doi: 10.1016/S0074-7742(05)67001-8

Grimm S. Beck J. Schuepbach D. Hell D. Boesiger P. Bermpohl F. Niehaus L. Boeker H. Northoff G. 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*. 2008 Feb 15;63(4):369-76. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.05.033.

Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, Myczkowski ML, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2008;11(2):249–254. [doi:10.1017/S1461145707007833](https://doi.org/10.1017/S1461145707007833)

Ferrucci R, Bortolomasi M, Vergari M, Tadini L, Salvoro B, Giacomuzzi M, Barbieri S, Priori A. Transcranial direct current stimulation in severe, drug-resistant major depression. *Journal of Affective Disorders*, 2009;118(1–3):215–219. [doi:10.1016/j.jad.2009.02.015](https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.02.015)

Loo CK, Sachdev P, Martin D, Pigot M, Alonzo A, Malhi GS, Lagopoulos J, Mitchell P. A double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2010;13(1): 61–69. [doi:10.1017/S1461145709990411](https://doi.org/10.1017/S1461145709990411)

Mota SM, Amaral de Castro L, Riedel PG, Torres CM, Bragatti JA, Brondani R, Secchi TL, Sanches PRS, Caumo W, Bianchin MM (2021). Home-Based Transcranial Direct Current Stimulation for the Treatment of Symptoms of Depression and Anxiety in Temporal Lobe Epilepsy: A Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Clinical Trial. *Front. Integr. Neurosci.* 15:753995. [doi: 10.3389/fnint.2021.753995](https://doi.org/10.3389/fnint.2021.753995)

Liu, A., Bryant, A., Jefferson, A., Friedman, D., Minhas, P., Barnard, S., Barr W., Thesen T., O'Connor M., Shafi M., Herman S., Devinsky O., Pascual-Leone A., 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>

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através do trabalho realizado nesta dissertação, foi possível demonstrar a segurança e os possíveis efeitos neurofisiológicos da ETCC, realizada em domicílio, em pessoas com ELT, quando utilizada para o tratamento de comorbidades psiquiátricas, as quais são muito frequentes nesta população. Apesar de não ter sido demonstrada uma diferença estatisticamente significativa na incidência de descargas, houve uma mudança significativa na potência espectral da frequência beta na região frontocentral direita, posicionada sob o eletrodo catódico, após o uso da ETCC ativa, quando comparados ao grupo *sham*, sugerindo que há um efeito neuromodulador sobre a atividade elétrica cerebral.

Este estudo sugere que, nos pacientes com ELT, mesmo quando a zona irritativa está sob estimulação anódica, não há um aumento na incidência de descargas. Este achado permite colocar em debate o consenso prévio de que a estimulação anódica poderia desencadear atividade epileptiforme interictal, ou mesmo crises epilépticas, em pacientes com epilepsia. Uma importante limitação do estudo foi a adesão incompleta ao tratamento e as perdas no seguimento dos pacientes com EEG de controle, que pode ter influenciado, de forma negativa, o resultado.

10.1 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 cm². 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

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Assinatura

Local e Data: _____

10.2 ANEXO 2. Guideline relativo ao desenho do estudo presente.



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

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	43
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	43
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	44
	2b	Specific objectives or hypotheses	45
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	45
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	NA
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	45
	4b	Settings and locations where the data were collected	45
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	46, 47
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	45

	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	NA
Sample size	7a	How sample size was determined	46
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	NA
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	46
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	46
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	46
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	46
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	46
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	46
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	48
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	48
Results			
Participant flow (a diagram is	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned,	49

strongly recommended)		received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	49
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	49
	14b	Why the trial ended or was stopped	NA
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	50
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	49
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)	50-53
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	NA
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	53
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	53
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	54
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	55

Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	54, 55
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	43
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	45
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	55

Citation: Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMC Medicine. 2010;8:18.

© 2010 Schulz et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

*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.