

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS HUMANAS, LETRAS E ARTES
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIA COGNITIVA E
COMPORTAMENTO

Efeitos da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua nos Sintomas de
Ansiedade Social

Gleiciano Rodrigo Morais de Sousa

JOÃO PESSOA

2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS HUMANAS, LETRAS E ARTES
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIA COGNITIVA E
COMPORTAMENTO

Efeitos da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua nos Sintomas de
Ansiedade Social

Gleiciano Rodrigo Morais de Sousa

Orientadora: Prof. Dra. Melyssa Kellyane Cavalcanti Galdino

Coorientador: Prof. Dr. Sergio Eduardo de Carvalho Machado

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento da Universidade Federal da Paraíba como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Neurociência Cognitiva e Comportamento, na linha de pesquisa Neurociência Cognitiva Pré-clínica e Clínica.

JOÃO PESSOA

2020

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

S725e Sousa, Gleiciano Rodrigo Moraes de.

Efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua nos sintomas de ansiedade social / Gleiciano Rodrigo Moraes de Sousa. - João Pessoa, 2020.

65 f. : il.

Orientação: Melyssa Kellyane Cavalcanti Galdino.

Coorientação: Sergio Eduardo de Carvalho Machado.

Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCHLA.

1. Neurociência cognitiva. 2. Fobia social. 3. Ansiedade social - Transtorno. 4. Estimulação transcraniana - Corrente contínua. I. Galdino, Melyssa Kellyane Cavalcanti. II. Machado, Sergio Eduardo de Carvalho. III. Título.

UFPB/BC

CDU 159.9:612.8(043)

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS HUMANAS, LETRAS E ARTES
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIA COGNITIVA E
COMPORTAMENTO

Efeitos da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua nos Sintomas de
Ansiedade Social

Gleiciano Rodrigo Moraes de Sousa

COMISSÃO EXAMINADORA:



Prof^a. Dr^a. Melyssa Kellyane Cavalcanti Galdino

Programa de Pós Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento da UFPB
Orientadora/Presidente



Prof. Dr. Natanael Antonio dos Santos

Programa de Pós Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento da UFPB
Membro Interno



Prof^a Dr^a. Renata Tiemi Okuro

Instituto de Psiquiatria da UFRJ
Membro Externo

AGRADECIMENTOS

Agradeço

Á Marina, minha noiva, por ter me apoiado em todos os momentos quando foi necessário;

Á minha família, por ter investido na minha formação educacional o que culminou neste momento e em outros que estarão por vir;

Á minha orientadora, a Prof^a. Dr^a. Melyssa Galdino, que também me deu muito apoio em momentos onde pensei em desistir e sua força e empatia me fizeram continuar, e claro pelas considerações metodológicas que tornaram esse trabalho tão importante;

Ao meu coorientador, o Prof. Dr. Sergio Machado, que me auxiliou na metodologia e interpretação dos dados de variabilidade da frequência cardíaca, uma medida totalmente nova para mim;

Ao Prof. Dr. Natanael dos Santos, por abrir as portas de seu laboratório no início da graduação em Psicologia o que despertou meu interesse na pesquisa e na docência durante a monitoria de sua disciplina;

A Prof^a. Dr^a. Renata Okuro, que nos apresentou os instrumentos para coleta da variabilidade da frequência cardíaca resultando em sua inclusão neste trabalho e por ter aceito o convite para compor a banca de defesa;

Aos Professores Dr. Luiz Lopez e Dr^a. Liliane Machado, que possibilitaram o desenvolvimento deste trabalho nos emprestando equipamentos de câmera 360 e óculos de realidade virtual;

As alunas da graduação Jennifer Rufino (hoje já psicóloga) e Emily Vieira, por terem me auxiliado com a metodologia da pesquisa e por serem pessoas maravilhosas para conversar;

Aos meus colegas de curso e do LAPECC, que me proporcionarem ótimas trocas de ideias e terem assim contribuído também com o desenvolvimento deste trabalho;

E aos professores do PPGNeC, por promoverem um rico ambiente de aprendizagem que levarei pra toda minha carreira acadêmica que se iniciará e por suas contribuições durante todo esse processo.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS E FIGURAS.....	05
RESUMO.....	06
ABSTRACT.....	07
APRESENTAÇÃO.....	08
CAPÍTULO I. INTRODUÇÃO.....	09
Ansiedade social.....	09
Estimulação transcraniana por corrente contínua.....	12
Justificativa.....	15
Objetivos gerais.....	15
CAPÍTULO II. TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION IN SOCIAL ANXIETY SYMPTOMS: A TRIAL PROTOCOL	16
CAPÍTULO III. REDUCTION OF SOCIAL ANXIETY SYMPTOMS WITH TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION: A CASE REPORT.....	34
CAPÍTULO IV. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	41
REFERÊNCIAS.....	43
ANEXOS.....	49
Anexo A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	49
Anexo B: Escala de Ansiedade Social de Liebowitz – Versão Auto Aplicada (LSAS-SR).....	52
Anexo C: Inventário de Fobia Social (SPIN).....	54
Anexo D: Inventário de Depressão de Beck – II (BDI – II).....	55
Anexo E: Escala de Afeto Positivo e Negativo (PANAS).....	60
Anexo F: Questionário de Efeitos Adversos da ETCC.....	61
Anexo G: Questionário Sóciodemográfico.....	62
Anexo H: Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa.....	63

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

CAPÍTULO 2. TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION IN SOCIAL ANXIETY SYMPTOMS: A TRIAL PROTOCOL

Figure 1. Schematic diagram for entire process of clinical trial..... 33

CAPÍTULO 3. REDUCTION OF SOCIAL ANXIETY SYMPTOMS WITH TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION: A CASE REPORT

Table 1. Baseline, post-interventional and follow-up outcomes..... 40

RESUMO

O transtorno de ansiedade social (TAS) é definido como medo ou ansiedade persistente em uma ou mais situações sociais nas quais o indivíduo pode ser avaliado por outras pessoas. Tende a ter início na infância, apresenta alto nível de comorbidades e frequentemente é confundido com timidez, por isso demanda métodos eficazes de avaliação e diagnóstico. Apesar dos tratamentos tradicionais serem eficazes, alguns pacientes com TAS são refratários, sendo assim, a busca por novos tratamentos é necessária. A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) figura-se como uma potencial alternativa cuja eficácia clínica nos transtornos psiquiátricos vem sendo estudada. Assim, este trabalho objetivou desenvolver dois estudos para auxiliar na investigação sobre os efeitos da ETCC do córtex pré-frontal ventromedial (CPFvm) na ansiedade social. Para isso, dois artigos foram elaborados para compor a pesquisa. O primeiro artigo foi o desenvolvimento de um protocolo de intervenção padronizado de ETCC em pessoas com ansiedade social, e o segundo foi um estudo de caso que avaliou o efeito e a confiabilidade da ETCC nos sintomas de ansiedade social em uma paciente. Para o desenvolvimento do protocolo, foi realizado uma revisão dos estudos de neuroimagem do transtorno e dos que utilizaram a ETCC em pacientes com TAS. No segundo estudo um protocolo de cinco sessões de 20min de ETCC a 2mA de intensidade, com os eletrodos anódicos e catódicos posicionados no CPFvm esquerdo e direito respectivamente, foi testado em uma paciente de 25 anos do sexo feminino. Foram utilizadas como medidas no pré e pós intervenção a Escala de Ansiedade Social de Liebowitz, o Inventário de Fobia Social, e a avaliação da variabilidade da frequência cardíaca sob exposição a uma tarefa comportamental em realidade virtual. Como resultados do primeiro estudo, foi obtido o desenvolvimento do protocolo, já os resultados oriundos do estudo de caso foram positivos, ao considerar a redução clinicamente observada dos sintomas ansiosos na paciente, mas novas pesquisas são necessárias para analisar a validade externa dos resultados. Artigos de protocolo servem como guia para pesquisas futuras, e neste trabalho foi possível testar a validade do protocolo desenvolvido a partir do estudo de caso. Trabalhos dessa natureza representam um passo importante para compreensão dos efeitos terapêuticos da ETCC e seus efeitos adversos, e podem auxiliar pesquisadores, profissionais da área da saúde e pacientes no entendimento da neurofisiologia do TAS.

Palavras – chave: ETCC; transtorno de ansiedade social; fobia social; variabilidade da frequência cardíaca; realidade virtual.

ABSTRACT

Social anxiety disorder (SAD) is defined as a persistent fear or anxiety in one or more social situations in which the individual can be judged by others. It tends to start in childhood, shows a high level of comorbidities and is often confused with shyness, which is why it requires effective methods of evaluation and diagnosis. Although traditional treatments are effective, some patients with SAD are refractory, therefore, the search for new treatments is necessary. Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a potential alternative whose clinical efficacy in psychiatric disorders is being studied. Thereby, this work aimed to develop two studies to assist in the investigation about the effects of tDCS from the ventromedial prefrontal cortex (vmPFC) on social anxiety. For this purpose, two articles were elaborated to compose the research, the first article was the development of a standardized tDCS intervention protocol in people with social anxiety, and the second was a case report that evaluated the effect and reliability of tDCS on the symptoms of social anxiety in a patient. For the development of the protocol, a review of the neuroimaging studies of the disorder and of those that used tDCS in patients with SAD was performed. In the second study, a protocol of five sessions with the duration of 20 minutes using tDCS at 2mA of intensity, with anodic and cathodic electrodes positioned in the left and right vmPFC respectively, was tested on a 25 year old female patient. As measures in the pre and post intervention, the Liebowitz Social Anxiety Scale, the Social Phobia Inventory, and the evaluation of heart rate variability under exposure to a behavioral task in virtual reality were used. As results of the first study, the development of the protocol was obtained, the results from the case report were positive, when considering the clinically observed reduction in anxiety symptoms in the patient, but further research is needed to analyze the external accuracy of the results. Protocol articles serve as a guide for future research, and in this work, it was possible to test the accuracy of the protocol developed from the case report. Works of this nature represent an important step towards understanding the therapeutic effects of tDCS and its adverse effects, and can assist researchers, health professionals and patients in understanding the neurophysiology of SAD.

Keywords: tDCS; social anxiety disorder; social phobia; heart rate variability; virtual reality

APRESENTAÇÃO

Esta dissertação aborda os efeitos da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) nos sintomas de ansiedade social através de dois estudos desenvolvidos a partir da pesquisa realizada durante o curso de mestrado no Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento da Universidade Federal da Paraíba.

A seguir apresenta-se uma breve introdução sobre o tema. Serão tratados tópicos referentes aos critérios para diagnóstico da ansiedade social, as possibilidades de medidas psicométricas, fisiológicas e de estruturas neurais para este transtorno, tratamentos tradicionais e perspectivas da estimulação transcraniana apresentando tanto a estimulação magnética quanto a ETCC.

Logo em seguida são expostos os dois artigos resultantes do trabalho. O primeiro diz respeito a um protocolo de estimulação elaborado a partir de estudos acerca da circuitária neurológica do transtorno e resultados preliminares com estimulação transcraniana em pessoas com ansiedade social. E o segundo artigo se refere a um estudo de caso que, utilizando-se do protocolo estabelecido no artigo anterior, avalia os efeitos da ETCC nos sintomas deste transtorno.

Por fim, encerra-se a dissertação com uma breve conclusão sobre a importância dessa pesquisa, suas limitações e perspectivas futuras. Os resultados individuais serão discutidos dentro dos próprios artigos.

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO

Ansiedade social

Segundo o *National Comorbidity Survey*, o Transtorno de Ansiedade Social (TAS) está entre os distúrbios mais prevalentes na população, ficando atrás apenas da depressão maior, do abuso de substâncias e da fobia específica (Kessler et al., 2005). Entre 2005 e 2012 houve um aumento deste transtorno na população adulta dos Estados Unidos da América, subindo de 12,1% em 2005 para 13% em 2012, com a maior prevalência estando entre as mulheres, com 14,2% (American Psychiatric Association [APA], 2014; Kessler et al., 2005; Kessler et al., 2012). Já no Brasil, apesar da carência de estudos de prevalência para o TAS, dados da Organização Mundial da Saúde indicam haver uma prevalência de transtornos ansiosos em 9,3% da população (World Health Organization, 2017).

Conforme descrito no Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais 5ª Edição (DSM-5), o diagnóstico do TAS segue alguns critérios definidos e, em geral, é dado quando o indivíduo apresenta medo ou ansiedade intensos e recorrentes em uma ou mais situações sociais onde pode ser avaliado por outras pessoas. Além disso, alguns comportamentos evitativos se fazem presentes, e são fatores importantes para a definição do transtorno. Os sintomas fisiológicos apresentados são semelhantes a qualquer outro transtorno de ansiedade, ou seja, ruborização, tremor, transpiração, taquicardia e outros.

Dentro do TAS existem ainda aquelas pessoas que se sentem ansiosos e evitam apenas as situações onde seu desempenho possa ser avaliado, como por exemplo falar ou realizar qualquer tarefa em público. Estas pessoas se enquadram na ansiedade social somente desempenho ou simplesmente ansiedade de desempenho (APA, 2014).

Ainda em referência ao transtorno, o DSM-5 traz como cerne da ansiedade social o medo que essas pessoas possuem da possibilidade de uma avaliação negativa dos outros, isso pode ser evidenciado na tentativa de esconder todo e qualquer sintoma que possa ser interpretado como algo ruim e que levem as outras pessoas a vê-lo como um indivíduo ansioso, medroso ou até louco. Além disso, alguns podem sentir medo de ofender alguém ou ser rejeitado, esta preocupação é mais clara em culturas coletivistas como as do leste asiático. Portanto, é importante que o clínico ao fazer o diagnóstico esteja atento aos aspectos socioculturais daquela pessoa (APA, 2014).

A frequência e a temporalidade dos sintomas também são fundamentais para sua identificação. Nos casos de TAS, o medo ou ansiedade não são ocasionais, assim, devem estar presentes na maior parte das vezes durante a exposição às situações sociais. Além disso, os

sintomas duram por pelo menos 6 meses, prejudicando significativamente a rotina dessas pessoas (APA, 2014).

Acerca dos fatores etiológicos, alguns autores apontam o temperamento, predisposição genética, eventos sociais traumáticos, estilos parentais, experiências com os pares e déficits de performance como influenciadores do TAS (Kimbrel, 2008; Rapee & Spence, 2004). Enquanto isso, outros fatores são indicados como mantenedores do transtorno, e são classificados conforme o momento que ocorrem, isto é, antes, durante ou depois da situação ansiogênica. Dentre os fatores de manutenção, estão o processamento antecipatório e o comportamento evitativo (que ocorrem antes da situação), os pensamentos negativos de avaliação social, a evitação cognitiva e o viés atencional (durante a situação), e os pensamentos pós-evento que como o nome revela, ocorrem depois da situação (Clark & Wells, 1995; Heimberg et al., 2010; Rapee & Heimberg, 1997).

Esse transtorno frequentemente tem início na infância, precedendo alguns transtornos aos quais apresenta comorbidade, existindo uma associação entre o TAS e a depressão, o transtorno de personalidade evitativa, outros transtornos de ansiedade e abuso de substâncias. Em relação a este último, é comum a automedicação por substâncias, por exemplo o uso de álcool para ajudar a lidar com os sintomas antes de uma festa (APA, 2014; Ruscio et al., 2008).

Ainda segundo Ruscio et al. (2008), o TAS muitas vezes é confundido com timidez, o que mostra a importância de métodos de avaliação eficazes. Assim, dentro das possibilidades de medidas psicométricas para identificação da ansiedade social, Osório et al. (2005) destacam a Escala de Ansiedade Social de Liebowitz (LSAS; Liebowitz, 1987) como o instrumento mais utilizado em estudos e, por consequência disso, também o mais refinado, apresentando ótimas propriedades psicométricas e sendo o principal candidato ao “padrão ouro” nos estudos com o TAS. Para Osório et al. (2005), o Inventário de Fobia Social (SPIN; Connor et al., 2000) por sua vez se destaca por sua facilidade e rapidez de aplicação e por avaliar também os sintomas fisiológicos que não são medidos no LSAS. Esses instrumentos usados em conjunto fornecem um bom panorama dos casos avaliados.

Um outro fator importante na investigação dos transtornos de ansiedade são os afetos negativos, que representam uma dimensão da subjetividade que abrange sensações desagradáveis e humor aversivo, por exemplo, raiva, culpa e nervosismo. Como afirmam Davidson e Irwyn (1999) e Watson et al. (1988) o processamento dos afetos negativos está fortemente relacionado a ansiedade e ao hemisfério direito do cérebro, enquanto que os afetos positivos se relacionam com o hemisfério esquerdo e está associado à depressão. Diante de tal especificidade, a relação dos hemisférios com a regulação dos afetos proporciona uma

possibilidade de compreensão de aspectos funcionais e neuroanatomicos acerca do TAS. Estes afetos podem ser facilmente medidos através do uso da Escala de Afeto Positivo e Negativo (PANAS; Watson et al., 1988).

Adicionalmente, métodos fisiológicos e neuroanatomicos de rastreio do TAS têm sido pesquisados nos últimos anos, e como mostra Cosci e Mansueto (2020) em uma revisão dos biomarcadores para transtornos de ansiedade, a Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) e mudanças funcionais e estruturais na amígdala e hipocampo têm demonstrado serem marcadores biológicos eficazes de susceptibilidade, diagnóstico e prognóstico da ansiedade social.

A VFC é uma forma de medir de maneira não invasiva a atividade do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) na frequência cardíaca (Berntson et al., 1997). Como apontado por Clark e Wells (1995), a desregulação do SNA é um aspecto importante na manutenção da ansiedade social, isto é, o balanço irregular entre os Sistemas Nervoso Simpático (SNS) e Parassimpático (SNP) que compõem a atividade autonômica. De maneira resumida, o SNS tem uma ligação direta com as respostas ao estresse sendo estimulado durante a ansiedade, enquanto que o SNP está ativado em momentos onde não é necessária uma resposta de luta ou fuga.

De forma explicativa, a medida de VFC é definida como a variação entre batidas adjacentes do coração durante um determinado tempo, e é composta por vários parâmetros ou índices que avaliam a atividade do SNS e do SNP individualmente e em conjunto (McCraty & Shaffer, 2015). Segundo Alvares et al. (2013), uma variabilidade maior indica uma atividade autonômica saudável, e uma baixa VFC, está associada a ansiedade social e outros transtornos de ansiedade. Em seu estudo, os autores encontraram correlações entre a VFC e algumas medidas de ansiedade social como a LSAS.

O papel da VFC na ansiedade social é fundamentado pela teoria polivagal proposta por Porges (1995, 2007), que associa a atividade do SNP a comportamentos de engajamento social em mamíferos. Essa teoria sugere que o nervo vago, principal nervo do SNP, tem um papel na regulação das experiências afetivas e nos comportamentos pró sociais, agindo como um freio para a ativação do SNS. Para Porges (1995, 2007), estes comportamentos sociais evoluíram nos mamíferos como uma forma de lidar com um ambiente seguro poupando a energia que seria gasta com o SNS, deixando este para ser ativado apenas quando necessário em situações onde a segurança é abalada. Assim a teoria polivagal e a VFC se apresentam como um modelo de interpretação e avaliação da psicofisiologia saudável e dos transtornos psiquiátricos.

Outro marcador para o TAS apontado por Cosci e Mansueto (2020) é a alteração na atividade e na estrutura de algumas regiões do sistema nervoso. Estudos com neuroimagem indicam que o centro do transtorno está na hiperativação da amígdala (Blair et al., 2008, 2011; Boehme et al., 2014; Heitmann et al., 2016), enquanto que o Córtex Pré-Frontal medial (CPFm) se encarrega da regulação da resposta desta estrutura, encontrando-se também hiperativado no TAS (Blair et al., 2011; Heitmann et al., 2016). O CPFm é dividido em duas partes: a região ventromedial (CPFvm) e a dorsomedial (Haber & Behrens, 2014), sendo a ventromedial a que apresenta maiores evidências de envolvimento na ansiedade. Além disso, a integridade estrutural de suas vias que vão até a amígdala, é um preditor dos níveis de ansiedade (Eden et al., 2015; Kim & Whalen, 2009). Ainda é importante ressaltar a relevância da lateralidade dos hemisférios cerebrais nos transtornos de ansiedade, a literatura aponta que na sintomatologia ansiosa há uma hiperativação das estruturas pré-frontais do hemisfério direito (Davidson, Jackson et al., 2000; Davidson, Marshall et al., 2000).

Com relação a tratamentos, segundo Ruscio et al. (2008), apenas 35% das pessoas com TAS usufruem de uma terapêutica adequada, sendo os tratamentos mais estudados e recomendados o farmacológico, com inibidores seletivos da recaptação de serotonina ou com inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina, e a terapia cognitivo-comportamental (Jørstad-Stein & Heimberg, 2009; Leichsenring & Leweke, 2017). Todavia, muitos pacientes não aderem ao tratamento medicamentoso por conta dos efeitos adversos (Stein et al., 2020) ou à psicoterapia por temor às técnicas de exposição (Leichsenring & Leweke, 2017) e dentre aqueles que aderem, apenas alguns respondem apropriadamente (Blanco et al., 2003; Hoffman & Bögels, 2006; Van Ameringen et al., 2004). Para Roy-Byrne (2015), apenas 30% dos pacientes alcançam a remissão dos sintomas no primeiro tratamento, enquanto que no máximo 60% atingem a remissão após múltiplos tratamentos. Dessa forma, os pacientes que se mantêm sintomáticos acabam demandando por alternativas de tratamento, como a utilização da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC), uma ferramenta recente no trato dos transtornos psiquiátricos (Kar & Sakar, 2016).

Estimulação transcraniana por corrente contínua

A aplicação de correntes elétricas de baixa intensidade com fins terapêuticos surgiu por volta do ano 1750 e era utilizada para tratar desde epilepsia até dores dentárias, sendo o seu uso abandonado a partir de 1930 com o advento da eletroconvulsoterapia e a farmacoterapia para transtornos psiquiátricos (Schestatsky, 2017). A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) voltou a ganhar novos estudos a partir dos anos 2000 com o trabalho de Nitsche e Paulus (2000), que motivados pela pesquisa de Priori et al.

(1998) demonstraram que a estimulação elétrica não invasiva de baixa intensidade induzia uma mudança na excitabilidade do córtex motor. Como consequência desse estudo, novas pesquisas surgiram buscando avaliar os efeitos da ETCC nos transtornos neuropsiquiátricos (Woods et al., 2016).

A ETCC é uma técnica de neuroestimulação não invasiva, que consiste na transmissão de uma corrente elétrica de baixa intensidade, que percorre o cérebro por dois eletrodos colocados sobre a cabeça, um ânodo e um cátodo, e promove uma alteração no potencial de repouso da membrana dos neurônios adjacentes ao local onde o eletrodo foi posicionado (Min et al., 2010). Teoricamente, o ânodo provoca um aumento na excitabilidade cortical, isto é, diminui o limiar para gerar um potencial de ação, enquanto o cátodo suprime essa excitabilidade, aumentando o limiar. Entretanto, como sugerido por Batsikadze et al., (2013) o efeito pode depender da intensidade e duração da corrente.

Os efeitos da ETCC podem ser agudos e tardios. O primeiro efeito acontece ainda durante a estimulação como consequência da despolarização ou hiperpolarização sublimiares, assim o efeito agudo age apenas alterando o potencial de repouso neuronal sem efeito plástico. Porém, ao realizar uma estimulação com mais de 3 minutos de duração, surgem os efeitos tardios que produzem plasticidade sináptica, podendo refletir em uma mudança nas funções cerebrais e, portanto, nos sintomas psiquiátricos (Monte-Silva et al., 2017). Por exemplo, em protocolos de 20min com pacientes depressivos, além dos efeitos antidepressivos também foram encontrados melhora na memória de trabalho (Fregni et al., 2006, Boggio et al., 2007), e em um protocolo de 25min com pessoas com TAS, foi encontrado uma melhora no viés atencional (Heeren et al., 2017).

Os mecanismos neuroquímicos por trás da ETCC são demonstrados na pesquisa de Nitsche et al. (2003). Seus efeitos agudos estão relacionados com os canais de Na^+ e Ca^{2+} dependentes de voltagem, o bloqueio desses canais pode anular ou diminuir a excitabilidade na ETCC anódica, mas não tem efeito algum na ETCC catódica corroborando a hipótese de despolarização pelo ânodo e hiperpolarização pelo cátodo. Contudo, ainda que ocorra o processo de modulação do potencial de repouso, a plasticidade sináptica só ocorre quando há uma alteração nos receptores glutamatérgicos AMPA (α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionato) da membrana produzindo assim a Potenciação de Longa Duração (LTP, do inglês *Long-Term Potentiation*) ou Depressão de Longa Duração (LTD, do inglês *Long-Term Depression*), os chamados efeitos tardios (Monte-Silva et al., 2017).

Esses processos são mediados pela quantidade de Ca^{2+} que entra na célula a partir da ativação dos receptores glutamatérgicos NMDA (N-metil-d-aspartato). Um alto influxo desse íon ativa cascatas de sinalização que introduzem receptores AMPA na membrana pós-

sináptica desencadeando um aumento no influxo de Na^+ e consequentemente uma LTP. Em contrapartida, a entrada insuficiente de Ca^{2+} resulta em uma remoção desses receptores AMPA, provocando a LTD (Monte-Silva et al., 2017). De fato a administração de antagonistas dos receptores NMDA bloqueiam os efeitos tardios da ETCC anódica e catódica (Nitsche et al., 2003) e o uso de agonistas prologam esses efeitos (Nitsche et al. 2004).

Assim, a ETCC modula a atividade neural cortical e induz plasticidade sináptica (Kronberg et al., 2017), influenciando processos psicológicos como memória, percepção, linguagem, atenção e funções executivas (Monte-Silva et al., 2017). Dessa forma, vem sendo utilizada como uma opção de tratamento viável para transtornos psiquiátricos, visto que a neuroplasticidade disfuncional é um fator de grande influência em muitas doenças neuropsiquiátricas (Kuo et al., 2017; Lefaucher et al., 2017).

A partir disso, Lefaucher et al. (2017) desenvolveram uma extensa revisão do efeito terapêutico da técnica e classificou a eficácia, quando aplicada, a vários transtornos neuropsiquiátricos. Nessa revisão, o tratamento com ETCC para fibromialgia, depressão e vício em substâncias recebeu eficácia nível B (provável eficácia), e por falta de evidências suficientes, não foi possível comprovar a eficácia para outros transtornos, incluindo a ansiedade social. Vicario et al. (2019) também em revisão, analisaram os estudos de estimulação transcraniana com transtornos de ansiedade, e encontraram apenas uma publicação da aplicação da ETCC no TAS (Heeren et al., 2017) e duas com o uso da estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr; Paes, Machado et al., 2013; Paes, Baczynski et al., 2013).

No estudo de Heeren et al. (2017), foi realizada uma única sessão de ETCC anódica tendo como alvo o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo de pessoas com ansiedade social. A amostra contou com 12 mulheres, e cada estimulação teve a duração de 25min. A medida utilizada como parâmetro da eficácia da ETCC foi o viés atencional. O estudo obteve resultados positivos na redução da medida, contudo, devido a escolha de um único instrumento que não avalia efetivamente o TAS, os efeitos não foram interpretados como relacionados a redução dos sintomas do transtorno (Heeren et al., 2017).

Por outro lado, os estudos de Paes, Machado et al. (2013) e Paes, Baczynski et al. (2013) trouxeram evidências da eficácia do uso da estimulação magnética transcraniana repetitiva de baixa frequência no CPFvm direito em pessoas com TAS. Esse tipo de estimulação é análoga a estimulação inibitória da ETCC e seus resultados junto a literatura correspondente indicam que a inibição, ao contrário da excitação, é o meio de intervenção adequado para ansiedade. Ambos os artigos são estudos de caso com estimulações de 25 minutos de duração, com redução nos sintomas de ansiedade social e de depressão,

imediatamente após a intervenção e no *follow-up*. No entanto, existem diferenças no tamanho da amostra, *follow-up* e número de sessões usados em cada um desses estudos. Em Paes, Machado et al. (2013) os autores investigaram os resultados de uma única sessão em um sujeito com *follow-up* de 2 meses, e em Paes, Baczynski et al. (2013), foram realizadas 12 sessões com 2 sujeitos e um *follow-up* de 2 semanas.

Dessa forma, ainda que poucos estudos tenham sido realizados com o objetivo de explorar os efeitos da ETCC na ansiedade social, os resultados destas pesquisas contribuem com evidências preliminares a respeito da possível eficácia clínica da ETCC na redução dos sintomas de ansiedade social (Vicario et al., 2019).

Justificativa

Tendo em vista a alta prevalência do TAS (Kessler et al., 2005; Kessler et al., 2012), o prejuízo na rotina das pessoas (APA, 2014; Ruscio et al., 2008), e ainda a resistência ao tratamento (Blanco et al., 2003; Hoffman & Bögels, 2006; Roy-Byrne, 2015; Stein et al., 2020; Van Ameringen et al., 2004), são necessárias novas pesquisas relacionadas a intervenção neste tema. Dessa forma, o presente trabalho se propôs a desenvolver dois artigos referentes a temática exposta, o primeiro diz respeito a um protocolo de estudo para a ETCC na ansiedade social, e o segundo consiste da aplicação da ETCC em um único sujeito resultando em um artigo de estudo de caso.

Objetivos gerais

Desenvolver um protocolo relativo ao estudo da estimulação transcraniana por corrente contínua no transtorno de ansiedade social.

Analisar os efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua nos sintomas de ansiedade social em um caso clínico.

CAPÍTULO II. TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION IN SOCIAL ANXIETY SYMPTOMS: A TRIAL PROTOCOL

Artigo de protocolo que será traduzido e submetido à revista *Health Psychology* (Qualis A1). A formatação deste artigo segue as normas da revista.

Autores

Gleiciano R. M. Sousa¹

Emily C. C. Vieira¹

Jeniffer F. Rufino¹

Sergio Machado^{2, 3}

Melyssa K. Cavalcanti Galdino¹

¹Departamento de Psicologia, Universidade Federal da Paraíba, Brasil

²Laboratório de Neurociência da Atividade Física, Programa de Pós Graduação em Ciências da Atividade Física, Universidade Salgado de Oliveira, Niterói-RJ, Brasil

³Laboratório de Neurociência da Atividade Física, Instituto Neurodiversidade, Queimados-RJ, Brasil

Transcranial Direct Current Stimulation in Social Anxiety Symptoms: A Trial Protocol

Gleiciano R. M. Sousa¹, Emily C. C. Vieira¹, Jeniffer F. Rufino¹, Sergio Machado^{2, 3}, and

Melyssa K. Cavalcanti Galdino¹

¹Departamento de Psicologia, Universidade Federal da Paraíba, Brasil

²Laboratório de Neurociência da Atividade Física, Programa de Pós Graduação em Ciências da Atividade Física, Universidade Salgado de Oliveira, Niterói-RJ, Brasil

³Laboratório de Neurociência da Atividade Física, Instituto Neurodiversidade, Queimados-RJ, Brasil

Author Note

We declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be constructed as a potential conflict of interest.

This study was registered with ensaiosclínicos.gov.br (register number RBR-8f645t).

Correspondence concerning this article should be addressed to Gleiciano R. M. Sousa, email: sousagrm@hotmail.com

Abstract

Objective: O objetivo deste estudo é analisar os efeitos da estimulação do córtex pré-frontal ventromedial nos sintomas de ansiedade social.

Methods: Este artigo trata-se de um protocolo para estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) no transtorno de ansiedade social (TAS), se configurando como um ensaio clínico controlado randomizado duplo cego. Serão recrutados 50 participantes com diagnóstico de SAD, divididos em grupo ativo e grupo sham. Realizaremos 1 sessão diária de 20 minutos de estimulação durante 5 dias consecutivos, a 2mA de intensidade. Os participantes serão avaliados antes, durante, imediatamente depois e após 15 dias da intervenção, para tal utilizaremos medidas psicométricas (auto avaliação de ansiedade e desempenho, LSAS-SR, SPIN, BDI-II, PANAS) e fisiológica (variabilidade da frequência cardíaca) em uma tarefa comportamental com realidade virtual (RV).

Results: Como resultados primários, espera-se que ocorra uma redução dos escores do LSAS-SR e do SPIN. De forma secundária é esperado um aumento na variabilidade da frequência cardíaca durante a exposição ao vídeo de RV e no desempenho auto avaliado pelo participante, assim como uma redução nos escores de afetos negativos medidos pelo PANAS, e no nível de ansiedade durante o vídeo. Além disso, é esperado que os efeitos durem por até 15 dias.

Conclusions: Se corroborada a hipótese, o estudo poderá contribuir para que a ETCC seja considerada uma alternativa de tratamento para a ansiedade social, com melhor tolerabilidade e probabilidade de uso doméstico e clínico por seu baixo custo e facilidade de administração em comparação a outros tipos de estimulação transcraniana.

Keywords: tdc, social phobia, heart rate variability, virtual reality, trial protocol

Transcranial Direct Current Stimulation in Social Anxiety Symptoms: A Trial Protocol

O transtorno de ansiedade social (TAS) é caracterizado como um medo ou ansiedade persistentes de situações sociais onde o indivíduo pode ser avaliado por outras pessoas. Este medo desproporcional, por vezes leva o indivíduo a evitar tais situações, e quando não as evita, suporta com muito sofrimento, gerando prejuízos no seu bem estar, no *status* social e/ou na qualidade de vida, como também déficits na sua produtividade em âmbito profissional ou na formação educacional com a evasão escolar (American Psychiatric Association [APA], 2014). Dados mostram uma comorbidade do TAS com outros transtornos, como depressão, transtorno de personalidade evitativa, uso de substâncias e outros transtornos de ansiedade, sendo muitas vezes confundido com timidez (Ruscio et al., 2008).

Apenas 35% das pessoas acometidas recebem tratamento específico (Ruscio et al., 2008), e dentre as possibilidades de tratamento os mais estudados e recomendados são o farmacológico, com inibidores seletivos da recaptação de serotonina ou com inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina, e a terapia cognitivo-comportamental (Jørstad-Stein & Heimberg, 2009; Leichsenring & Leweke, 2017). Porém, devido aos efeitos adversos da medicação a aderência a esse tipo de intervenção pode ser baixa (Stein et al., 2020) e ainda assim nem todos os indivíduos respondem adequadamente, permanecendo ainda sintomáticos (Blanco et al., 2003; Hofmann & Bögels 2006; Van Ameringen et al., 2004) e necessitando de alternativas terapêuticas, entre elas a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), um procedimento que vem sendo bastante estudado na última década para tratar transtornos psiquiátricos (Kar & Sarkar, 2016).

Em uma extensa revisão do efeito terapêutico da ETCC nos transtornos mentais e neurológicos (Lefaucheur et al., 2017), os autores indicam uma eficácia nível B (provável eficácia) da ETCC no tratamento da fibromialgia, da depressão e do vício em álcool, tabaco e outras drogas. Contudo, outros transtornos como a ansiedade não possuem evidências suficientes para alcançar *status* de eficácia. Na revisão de Vicario et al. (2019) foi encontrado

apenas um estudo publicado abrangendo a eficácia da ETCC na ansiedade social (Heeren et al., 2017) e dois estudos com o uso da estimulação magnética (Paes, Machado et al., 2013; Paes, Baczynski et al., 2013).

Nos estudos de Paes, Machado et al. (2013) e Paes, Baczynski et al. (2013), os autores encontraram evidências de redução dos sintomas utilizando estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) de baixa frequência (estimulação inibitória) no córtex pré-frontal ventromedial (CPFvm) direito em pessoas com ansiedade social. No primeiro estudo apenas uma sessão de 25min foi realizada em um único sujeito com *follow-up* de 2 meses, enquanto que no segundo estudo 12 sessões de 25min foram realizadas em dois sujeitos com *follow-up* de 2 semanas. Ambos estudos obtiveram uma redução significativa imediata e no *follow-up* dos sintomas de ansiedade social e de depressão. Apesar de reduzidas, estas pesquisas fornecem evidências preliminares de que uma estimulação catódica do CPFvm direito pode ser capaz de diminuir os sintomas de ansiedade social (Vicario et al., 2019).

Em contrapartida, no estudo de Heeren et al. (2017), os autores utilizaram a ETCC anódica para estimular o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo em pessoas com ansiedade social. Participaram do estudo 12 mulheres, e foi utilizada uma única sessão de 25min para cada participante. Nesse estudo foi avaliado o efeito da ETCC anódica no viés atencional, medida associada ao transtorno. Seus resultados demonstraram uma redução dessa medida, porém, por não aferir diretamente os efeitos clínicos do transtorno, não foi possível concluir que houve redução dos sintomas do TAS.

Baseado nesses dados e na escassez de ensaios clínicos com protocolos estruturados de ETCC para ansiedade social, se faz necessário a padronização de um protocolo capaz de promover resultados positivos na redução dos sintomas de ansiedade social afim de guiar estudos futuros que possam avaliar a eficácia do tratamento de maneira sistemática. Além disso, para implementar intervenções clínicas em larga escala, é importante testar sua eficiência adequadamente. Ademais, considerando a dificuldade de remissão de sintomas na

ansiedade social, devem-se buscar alternativas eficientes e de baixo custo que possam gerar melhora nos sintomas e na qualidade de vida.

Dessa forma, o presente estudo se propõe a analisar os efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua do CPFvm nos sintomas de ansiedade social. Sendo assim, hipotetiza-se que esse procedimento tenha efeito clínico, reduzindo os sintomas de ansiedade social em pessoas que sofrem com esse transtorno.

Methods

Ethics

O presente protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Federal University of Paraíba, Brazil (number: 3.780.023) e possui registro no banco de ensaios clínicos brasileiro ReBEC (number: RBR-8f645t).

Design, Sample Size and Data Collection

Este protocolo de estudo consiste em um ensaio clínico controlado randomizado duplo cego, para avaliar os efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua nos sintomas de ansiedade social em participantes clínicos, com dois grupos independentes (experimental/ativo e controle/sham).

Espera-se encontrar uma amostra total de 50 participantes, equivalente a dois grupos de 25 participantes. A alocação ocorrerá por randomização simples utilizando-se do software *Random*. O tamanho da amostra foi estimado baseado nas tabelas de tamanho amostral desenvolvidas por Cohen (1988). Os parâmetros utilizados foram tamanho de efeito d de Cohen = 0.8, poder de efeito = 0.8 e nível de significância = 0.05.

Os participantes serão recrutados através de um formulário online divulgado nas redes sociais. Este formulário será composto pela escala de ansiedade social de Liebowitz – versão auto aplicada, o inventário de fobia social, o inventário de depressão de Beck – II, e um questionário sócio demográfico. Aqueles que pontuarem para ansiedade social, além de cumprir os critérios de inclusão e não estiverem dentro dos critérios de exclusão serão

convidados a participar da entrevista diagnóstica do Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 (First et al., 2017). O processo de recrutamento e critérios de elegibilidade estão representados na figura 1.

Serão utilizados os seguintes instrumentos para a coleta dos dados:

Escala de Ansiedade Social de Liebowitz – Versão Auto Aplicada (LSAS-SR; Liebowitz, 1987): O LSAS-SR foi desenvolvido para avaliar o transtorno de ansiedade social através dos sintomas de medo e evitação em diferentes situações sociais. É composto por 24 itens como “Ir a uma festa”, onde o indivíduo é convidado a se imaginar na situação exposta no item e responder de 0 a 3 o quanto sente medo ou ansiedade e o quanto evita, sendo 0 nenhum medo ou nunca evita e 3 profundo medo ou geralmente evita. Destes 24 itens, 13 dizem respeito a ansiedade de performance e 11 refere-se a situações sociais. Nesta escala escores acima de 30 representam uma possível ansiedade social, podendo chegar ao escore máximo de 144 ao qual reflete alta probabilidade do transtorno.

Inventário de Fobia Social (SPIN; Connor et al., 2000): O SPIN avalia o transtorno de ansiedade social a partir de três componentes sintomáticos medo, evitação e sintomas fisiológicos. Consiste em uma escala likert de 0 a 4 (nada/extremamente) com 17 itens retratando situações como “Incomodo-me por ficar vermelho na frente das pessoas”. O participante deverá responder o quanto essas situações o incomodaram durante a última semana. Pontuações acima de 19 indicam a possibilidade de ansiedade social.

Inventário de Depressão de Beck – II (BDI-II; Beck et al., 1996): O BDI-II é um instrumento de avaliação das mudanças de humor e da sintomatologia depressiva. Compreende 21 grupos de afirmações onde o indivíduo terá que responder para cada grupo, qual afirmação representa melhor como ele se sentiu nas últimas duas semanas. Escores mais altos indicam maior severidade dos sintomas depressivos, podendo apontar uma depressão mínima (0-13), leve (14-19), moderada (20-28), grave (29-63). Este instrumento será utilizado com o intuito de descartar aqueles participantes cujo escore indique uma depressão grave.

Escala de Afeto Positivo e Negativo (PANAS; Watson et al., 1988): PANAS é uma escala bifatorial desenvolvida para avaliar de forma independente os afetos positivos e negativos. Este instrumento é composto por 20 itens, sendo 10 para cada um dos dois fatores. Cada item consiste de um afeto (“inspirado”, por exemplo) onde o participante é perguntado o quanto este afeto o representa no momento. A escala do tipo likert varia de 1 a 5, sendo 1 “não me representa em nada” e 5 “me representa perfeitamente”. Essa medida tem como objetivo observar as mudanças do afeto ao longo das sessões.

Questionário sócio demográfico: Objetivando a caracterização da amostra, este instrumento constará de questões como idade, gênero, escolaridade e questionamentos relativos ao estilo de vida e os critérios de exclusão.

Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos do DSM-5 – Versão Clínica (SCID-5-CV; First et al, 2017): Entrevista estruturada que visa fazer o diagnóstico clínico dos transtornos psiquiátricos de acordo com o DSM-5. Neste estudo será utilizado apenas o módulo dos transtornos de ansiedade (módulo F).

Óculos de realidade virtual Gear VR Samsung: Óculos de realidade virtual (RV) utilizado para o teste de esquiva comportamental. Tem como objetivo visualizar e proporcionar imersão aos vídeos 360°.

Vídeos 360°: Foram gravadas três situações distintas de sala de aula, caracterizadas por alunos visualizando alguém a sua frente e interagindo entre si. As cenas foram gravadas em salas de aula reais, com permissão de professor e alunos. O objetivo destes vídeos em conjunto com o óculos de RV é simular uma situação real de avaliação de desempenho, que pode provocar ansiedade no participante.

Monitor Cardíaco Polar H10: Composto por uma cinta e um relógio, este monitor medirá a variabilidade da frequência cardíaca durante a exposição aos vídeos de RV. A finalidade desta medida é avaliar a atividade simpática do participante durante uma situação

ansiosgênica. Os dados serão coletados através do aplicativo Elite HRV e computados com o *software* Kubios HRV.

Estimulador Cerebral NeuroStim: Aparelho utilizado para ETCC com o objetivo de tratar transtornos psiquiátricos e neurológicos como enxaqueca, fibromialgia, dor crônica e outros. Este é um procedimento não-invasivo que emite uma corrente elétrica de baixa intensidade, esta corrente é transmitida através de eletrodos que são colocados sobre o escalpo do participante. Neste estudo serão utilizados eletrodos de 25cm² de área e uma corrente de 2mA de intensidade.

Questionário de Efeitos Adversos do ETCC (Brunoni et al., 2011): Instrumento desenvolvido com o intuito de avaliar os efeitos adversos sentidos pelos participantes em cada sessão de estimulação. Este questionário é composto por 10 sintomas (dor de cabeça, formigamento, coceira, entre outros) que possam ser sentidos pelo participante, e então este é convidado a responder quais sintomas foram experimentados, sua intensidade (1-4) e se ele acredita estar relacionado ao procedimento (1-5).

Eligibility Criteria

Inclusion Criteria

Serão incluídas pessoas com diagnóstico de transtorno de ansiedade social de ambos os sexos e com idade entre 18 e 40 anos.

Exclusion Criteria

Serão excluídos aqueles que apresentarem histórico de convulsão ou qualquer outro diagnóstico neurológico, comorbidades psiquiátricas, implante metálico em qualquer região da cabeça, marca-passo, gravidez, ter passado por protocolo de ETCC a menos de 4 meses atrás e fazer uso dos medicamentos dextrometorfano, propranolol, e/ou anfetamina. Também serão excluídos aqueles que pontuarem mais que 28 no BDI-II cumprindo assim o critério para depressão grave.

Behavioral Avoidance Test and Interventions

O behavioral avoidance test (BAT) utilizado neste estudo foi adaptado da pesquisa de Anderson et al. (2013), essa adaptação foi necessária para que o teste fosse utilizado junto com óculos de RV. Esse teste consiste de um discurso feito pelo participante enquanto se expõe a uma simulação de sala de aula em RV. A primeira etapa do teste consiste em escrever um discurso sobre um tema neutro (Quem é você?). Na etapa seguinte o participante deverá realizar tal discurso durante a exposição ao vídeo. Será coletada uma medida fisiológica (variabilidade da frequência cardíaca) durante o teste. Após a atividade o participante realizará uma autoavaliação de 0 a 10 do quão bem ele acredita ter se saído no discurso e o quanto se sentiu ansioso, sendo os menores valores correspondendo a pior execução da tarefa e menor ansiedade.

A coleta das medidas psicométricas e fisiológica descritas será realizada na pre-intervenção, pós-intervenção e 15 dias após a última estimulação, sendo o PANAS e o questionário de efeitos adversos os únicos administrados durante os dias de intervenção. As medidas aplicadas, assim como a configuração da intervenção também podem ser visualizados na figura 1.

A intervenção ocorrerá da seguinte forma para cada um dos grupos:

Active group – 25 voluntários com ansiedade social durante 5 dias consecutivos receberão 20min de ETCC de 2mA de intensidade por dia. Sendo o ânodo posicionado no CPFvm esquerdo, e o cátodo no CPFvm contralateral.

Sham group – 25 voluntários com ansiedade social durante 5 dias consecutivos receberão 20min de sham ETCC. A montagem dos eletrodos seguirá a mesma do grupo ativo.

Aqueles participantes que desistirem ou faltarem uma sessão de estimulação serão descontinuados da pesquisa. Para aumentar a aderência ao estudo, o pesquisador se disponibilizará a fazer as sessões de estimulação no domicílio do participante. Outras terapias concomitantes, psicoterapia ou uso de medicação, serão permitidas durante o ensaio. Para

garantir o cegamento da pesquisa a alocação dos participantes nos grupos, a intervenção e a análise dos dados serão feitas por pesquisadores diferentes.

Statistical Analysis

Os dados serão coletados no Brasil e analisados utilizando o software IBM SPSS (Statistical Package for the Social Science), em sua versão 25.0 para Windows. Serão realizados testes descritivos e inferenciais como o teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov. Caso os critérios de normalidade sejam atendidos, serão realizados teste T e ANOVA de uma via para medidas repetidas com post hoc Bonferroni ou os correspondentes não paramétricos em caso de não normalidade. Além disso será calculado o tamanho de efeito d de Cohen e o nível de significância adotado será de 5%.

Outcomes

Primários: espera-se encontrar uma redução nos sintomas de ansiedade social dos participantes, verificado pela redução dos escores na Escala de Ansiedade Social de Liebowitz – Versão Auto Aplicada e do Inventário de Fobia Social, também é esperado que haja uma diferença significativa entre os resultados obtidos no grupo ativo e no grupo controle, medido pela estatística p e pelo tamanho de efeito d de Cohen.

Secundários: espera-se uma redução nos sintomas cardíacos durante exposição ao vídeo de realidade virtual, medido pelo aumento na variabilidade da frequência cardíaca; como também uma redução no nível de ansiedade sentido pelo participante durante a tarefa, medido pela escala de autoavaliação do nível de ansiedade. Espera-se também um aumento no desempenho do participante durante o teste de esquivas comportamentais, medido pelo índice de desempenho.

Discussion

Este protocolo de estudo tem como objetivo verificar um possível efeito da ETCC do CPFvm nos sintomas de ansiedade social de participantes clínicos. Devido a sua capacidade de induzir neuroplasticidade (Kronberg et al., 2017), este procedimento pode se tornar uma

viável opção de tratamento para inúmeros transtornos psiquiátricos incluindo a ansiedade social.

A justificativa para a configuração do alvo deste protocolo se dá por estudos de neuroimagem em pessoas com ansiedade social. Tais estudos sugerem que o centro neurológico do TAS está na hiperativação da amígdala (Blair et al. 2008; 2011; Boehme et al. 2014; Heitmann et al. 2016). Além disso, o córtex pré-frontal medial (CPFm) tem um papel regulatório na resposta da amígdala a estímulos ansiogênicos, sendo também hiperativado no TAS (Blair et al., 2011; Heitmann et al., 2016). Como apontado por Haber e Behrens (2014), o CPFm é dividido em duas regiões: a porção ventromedial (CPFvm), mais relacionada a relacionada a ansiedade (Eden et al., 2015; Kim & Whalen, 2009) e a porção dorsomedial (CPFdm). Esses estudos sugerem que a integridade estrutural das vias do CPFvm para a amígdala prevê diferenças nos níveis de ansiedade, isto é, uma conexão forte entre essas estruturas indica níveis reduzidos de ansiedade.

Portanto, a estimulação do CPFvm ao promover plasticidade sináptica, poderia reduzir a ansiedade social nas pessoas. Adicionalmente, dois estudos encontraram resultados positivos na redução dos sintomas utilizando uma estimulação magnética análoga (Paes, Machado et al., 2013; Paes, Baczynski et al., 2013).

Em relação a lateralidade da estimulação, Davidson e Irwyn (1999) em seu estudo de neuroanatomia funcional, discutem as diferenças dos hemisférios esquerdo e direito no processamento afetivo. Neste estudo os autores apontam que o lado esquerdo do córtex pré-frontal está mais envolvido no desenvolvimento de uma sintomatologia depressiva advinda de um déficit nos afetos positivos, enquanto o direito estaria relacionado aos sintomas de ansiedade e aos afetos negativos. Para Watson et al. (1988), os afetos também representam uma forma de enxergar os sintomas depressivos e ansiosos. Afetos positivos (hemisfério esquerdo) reduzidos poderiam caracterizar um caso de depressão, enquanto que afetos negativos (hemisfério direito) exacerbados simbolizariam um transtorno ansioso.

A respeito dos critérios de inclusão, para evitar maiores comorbidades neurológicas devido ao envelhecimento natural, a idade máxima foi fixada em 40 anos. E quanto aos critérios de exclusão, ainda que comorbidades psiquiátricas estejam entre os critérios, escores até 28 pontos no BDI-II serão tolerados em virtude da alta comorbidade com o transtorno alvo. Além disso, o uso dos medicamentos dextrometorfano, propranolol e anfetamina se encontram como critérios de exclusão pois estudos os indicaram como modificadores da resposta catódica (Kuo et al., 2016; Liebetanz et al., 2002; Nitsche et al., 2003).

Este estudo apresenta limitações que precisam ser consideradas em trabalhos futuros, como o número reduzido de sessões que foi definido como cinco para diminuir a evasão dos participantes durante a pesquisa. Esta limitação pode ser contornada adotando-se um protocolo de sessões repetidas, isto é, duas sessões diárias durante cinco dias.

Como conclusão para este artigo, aponta-se a necessidade de replicação deste protocolo, como também a realização de outros protocolos na ansiedade social, haja visto a resistência a tratamentos tradicionais em pessoas socialmente ansiosas. De forma complementar, como já havia apontado, este protocolo requer testes com números de sessões diferentes ou ainda com sessões repetidas.

References

- Anderson, P. L., Price, M., Edwards, S. M., Obasaju, M. A., Schmertza, S. K., Zimand, E., & Calamaras, M. R. (2013). Virtual reality exposure therapy for social anxiety disorder: A randomized controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 81*(5), 751-760. doi: 10.1037/a0033559
- APA. (2014). *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5*. (5 ed.). Artmed: Porto Alegre.
- Beck, A.T., Steer, R.A., & Brown, G.K. (1996). *Manual for the beck depression inventory-II*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.

- Blair, K., Shaywitz, J., Smith, B. W., Rhodes, R., Geraci, M., Jones, M., ... Pine, D. S. (2008). Response to emotional expressions in generalized social phobia and generalized anxiety disorder: Evidence for separate disorders. *American Journal of Psychiatry*, 165(9), 1193-1202. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.07071060
- Blair, K., Geraci, M., Otero, M., Majestic, C., Odenheimer, S., Jacobs, M., ... Pine, D. S. (2011). Atypical modulation of medial prefrontal cortex to self-referential comments in generalized social phobia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 193(1), 38-45. doi: 10.1016/j.psychres.2010.12.016
- Blanco, C., Schneier, F. R., Schmidt, A., Blanco-Jerez, C. R., Marshal, R. D., Sanchez-Lacay, A., & Liebowitz, M. R. (2003). Pharmacological treatment of social anxiety disorder: a meta-analysis. *Depression and Anxiety*, 18(1), 29-40. doi: 10.1002/da.10096
- Boehme, S., Ritter, V., Tefikow, S., Stangier, U., Strauss, B., Miltner, W. H., & Straube, T. (2014). Brain activation during anticipatory anxiety in social anxiety disorder. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(9), 1413-1418. doi: 10.1093/scan/nst129
- Brunoni, A. R., Amadera, J., Berbel, B., Volz, M. S., Rizzerio, B. G., & Fregni, F. (2011). A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(8), 1133–1145. doi: 10.1017/S1461145710001690
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2 ed). New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.
- Connor, K. M., Davidson, J. R., Churchill, L. E., Sherwood, A., Foa, E., & Weisler, R.H. (2000). Psychometric properties of social phobia inventory (SPIN): New self-rating scale. *British Journal of Psychiatry*, 176, 379-86. doi: 10.1192/bjp.176.4.379
- Davidson, R. J., & Irwin, W. (1999). The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends in Cognitive Sciences*, 3(1).

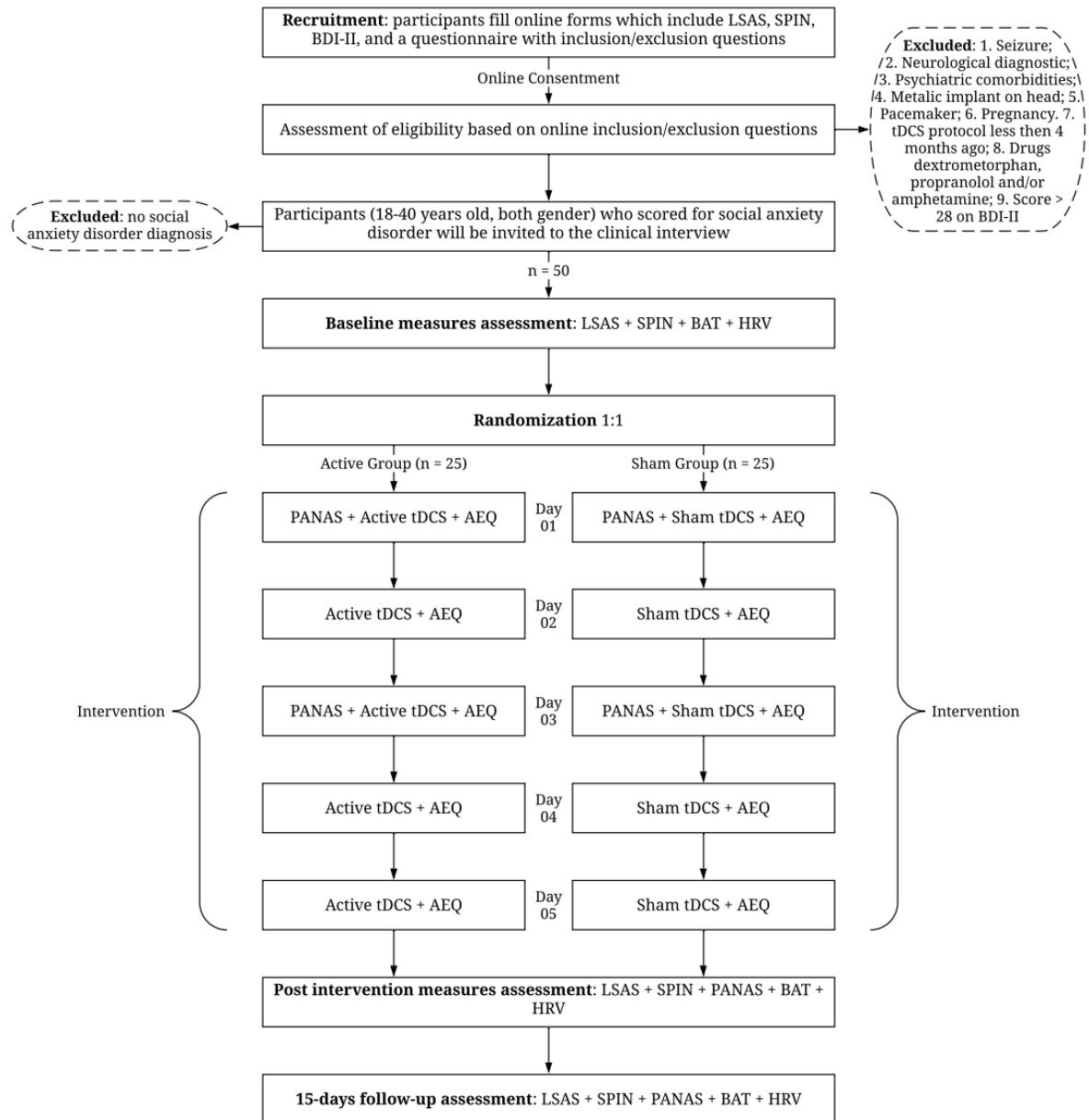
- Eden, A. S., Schreiber, J., Anwender, A., Keuper, K., Laeger, I., Zwanzger, P., ... Dobel, C. (2015). Emotion regulation and trait anxiety are predicted by the microstructure of fibers between amygdala and pre-frontal cortex. *The Journal of Neuroscience*, 35(15), 6020-6027. doi: 10.1523/jneurosci.3659-14.2015
- First, M. B., Williams, J. B. W., Karg, R. S., & Spitzer, R. L. (2017). *Entrevista clínica estruturada para os transtornos do DSM-5: SCID-5-CV versão clínica* (F. S. Rodrigues, Trans.). Porto Alegre: Artmed.
- Haber, S. N., & Behrens, T. E. J. (2014). The neural network underlying incentive-based learning: Implications for interpreting circuit disruptions in psychiatric disorders. *Neuron*, 83(5), 1019-1039. doi: 10.1016/j.neuron.2014.08.031
- Heeren, A., Billieux, J., Philippot, P., De Raedt, R., Baeken, C., 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*, 12(2), 251-260. doi: 10.1093/scan/nsw119
- Heitmann, C. Y., Feldker, K., Neumeister, P., Zepp, B. M., Peterburs, J., Zwitterlood, P., & Straube, T. (2016). Abnormal brain activation and connectivity to standardized disorder-related visual scenes in social anxiety disorder. *Human Brain Mapping*, 37(4), 1559-1572. doi: 10.1002/hbm.23120
- Hofmann, S. G., & Bögels, S. M. (2006). Recent advances in the treatment of social phobia: introduction to the special issue. *Journal of Cognitive Psychotherapy*, 20(1), 3-5. doi: 10.1891/jcop.20.1.3
- Jørstad-Stein, E. C., & Heimberg, R. G. (2009). Social phobia: An update on treatment. *Psychiatric Clinics of North America*, 32(3), 641-663. doi: 10.1016/j.psc.2009.05.003
- Kar, S. K., & Sarkar, S. (2016). Neuro-stimulation techniques for the management of anxiety disorders: An update. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 14(4), 330-337. doi: 10.9758/cpn.2016.14.4.330

- Kim, J. M., & Whalen, P. J. (2009). The structural integrity of an amygdala-prefrontal pathway predicts trait anxiety. *The Journal of Neuroscience*, 29(37), 11614-11618. doi: 10.1523/jneurosci.2335-09.2009
- Kronberg, G., Bridi, M., Abel, T., Bikson, M., & Parra, L.C. (2017). Direct current stimulation modulates LTP and LTD: Activity dependence and dendritic effects. *Brain Stimulation*, 10(1), 51–58. doi: 10.1016/j.brs.2016.10.001
- Kuo, H. I., Paulus, W., Batsikadze, G., Jamil, A., Kuo, M. F., & Nitsche, M. A. (2016). Chronic enhancement of serotonin facilitates excitatory transcranial direct current stimulation-induced neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology*, 41(50), 1223-1230. doi: 10.1038/npp.2015.270
- Liebetanz, D., Nitsche, M. A., Tergau, F., & Paulus, W. (2002). Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial dc-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*, 125(10), 2238-2247. doi: 10.1093/brain/awf238
- Liebowitz, M. R. (1987). Social phobia. *Modern Problems of Pharmacopsychiatry*, 22, 141-173. doi: 10.1159/000414022
- Lefaucheur, J. P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., ... Paulus, W. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tdcs). *Clinical Neurophysiology*, 128(1), 56-92. doi: 10.1016/j.clinph.2016.10.087
- Leichsenring, F., & Leweke, F. (2017). Social anxiety disorder. *New England Journal of Medicine*, 376(23), 2255-2264. doi: 10.1056/NEJMcp1614701
- Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., ... Paulus, W. (2003). Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *The Journal of Physiology*, 553(1), 293-301. doi: 10.1113/jphysiol.2003.049916

- Paes, F., Machado, S., Arias-Carrión, O., Silva, A. C., & Nardi, A. E. (2013a). rTMS to treat social anxiety disorder: A case report. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 35(1), 99-100. doi: 10.1590/S1516-44462013000100020
- Paes, F., Baczynski, T., Novaes, F., Marinho, T., Arias-Carrión, O., Budde, H., ... Machado, S. (2013b) Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat social anxiety disorder: Case reports and a review of the literature. *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health*, 9, 180-188. doi: 10.2174/1745017901309010180
- Ruscio, A. M., Brown, T. A., Chiu, W. T., Sareen, J., Stein, M. B., & Kessler, R. C. (2008). Social fears and social phobia in the USA: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Psychological Medicine*, 38(1), 15-28. doi: 10.1017/S0033291707001699
- Stein, D. J., Medeiros, L. F., Caumo, W., & Torres, I. L. S. (2020). Transcranial direct current stimulation in patients with anxiety: Current perspectives. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 16, 161-169.
- Van Ameringen, M., Mancini, C., Pipe, B., & Bennett, M. (2004). Optimizing treatment in social phobia: A review of treatment resistance. *CNS Spectrums*, 9(10), 753-762. doi: 10.1017/s1092852900022392
- Vicario, C. M., Salehinejad, M. A., Felmingham, K., Martino, G., & Nitsche, M. A. (2019). A systematic review on the therapeutic effectiveness of non-invasive brain stimulation for the treatment of anxiety disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 96, 219-231. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.12.012
- Watson, D, Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The panas scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54(6), 1063-1070. doi: 10.1037/0022-3514.54.6.1063

Figure 1

Schematic diagram for entire process of clinical trial



Note. LSAS = Liebowitz Social Anxiety Scale; SPIN = Social Phobia Inventory; BDI - II = Beck Depression Inventory - II; tDCS = Transcranial Direct Current Stimulation; PANAS = Positive and Negative Affects Schedule; BAT = Behavioral Avoidance Test; HRV = Heart Rate Variability; AEQ = Adverse Effects Questionnaire

CAPÍTULO III. REDUCTION OF SOCIAL ANXIETY SYMPTOMS WITH TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION: A CASE REPORT

Artigo de estudo de caso traduzido para o inglês e que será submetido à revista *Brain Stimulation* (Qualis A1). A formatação do artigo segue as normas da revista.

Autores

Gleiciano R. M. Sousa¹

Emily C. C. Vieira¹

Jeniffer F. Rufino¹

Sergio Machado^{2, 3}

Melyssa K. Cavalcanti Galdino¹

¹Department of Psychology, Federal University of Paraíba, Brazil

²Laboratory of Physical Activity Neuroscience, Physical Activity Sciences Postgraduate
Program, Salgado de Oliveira University, Niterói-RJ, Brasil

³ Laboratory of Physical Activity Neuroscience, Neurodiversity Institute, Queimados-RJ,
Brazil

Reduction of Social Anxiety Symptoms with Transcranial Direct Current Stimulation: A Case Report

Gleiciano R. M. Sousa¹, Melyssa K. C. Galdino¹, Sergio E. de C. Machado², Emily C. C. Vieira¹ and Jeniffer F. Rufino¹

¹Department of Psychology, Federal University of Paraiba, Brazil

²Laboratory of Physical Activity Neuroscience, Physical Activity Sciences Postgraduate Program, Salgado de Oliveira University, Niterói-RJ, Brasil

³ Laboratory of Physical Activity Neuroscience, Neurodiversity Institute, Queimados-RJ, Brazil

Author Note

We declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be constructed as a potential conflict of interest.

This study was registered and approved by ensaiosclínicos.gov.br (register number RBR-8f645t)

Correspondence concerning this article should be addressed to Gleiciano R. M. Sousa, email: sousagrm@hotmail.com

Keywords: tDCS, social phobia, social anxiety disorder, ventromedial prefrontal cortex, case report

Dear Editor,

Social anxiety disorder (SAD) reaches a prevalence of 13% in the adult population [1], characterized by intense fear or anxiety in the face of social situations which leads to avoidance, and impaired quality of life [2]. Drug and psychological treatment are the most common, but new interventions, such as the use of transcranial direct current stimulation (tDCS), have shown promising results [3].

tDCS is a non-invasive neurostimulation procedure, in which a low-intensity electrical current passes through the brain through two electrodes, promoting a change in cortical excitability [4]. Its effect on psychiatric disorders is a consequence of the induction of synaptic plasticity which occurs during and after the sessions and regulates the dysfunctional neuroplasticity of these disorders [3, 4].

Thus, we report the case of G, 24 years old, female who presented a reduction in the symptoms of SAD after tDCS. G developed the disorder during adolescence with worsening of the condition in early adulthood. She does not present psychiatric or neurological comorbidities, she has never undergone drug treatment, and with cognitive-behavioral therapy she presented symptom resistance. Currently, the situations considered most anxiogenic are those of performance evaluation, such as meetings in small or large groups. In view of the persistence of her symptoms, she underwent tDCS sessions, after consent to the publication of her case.

For stimulation, the anode was positioned in the left portion of the ventromedial prefrontal cortex (vmPFC; Fp1), and the cathode in the contralateral region (Fp2). Current intensity 2mA was used with 25cm² electrodes. Each session lasted 20 minutes on 5 consecutive days. The tolerability of the intervention was assessed using the tDCS adverse

effects questionnaire [5], and the symptoms with the Liebowitz social anxiety scale – self report version (LSAS-SR) [6], the social phobia inventory (SPIN) [7], and an adaptation of the behavioral avoidance test (BAT) by Anderson et al. [8]. In this test, a self-assessment of performance and anxiety was performed, and the heart rate variability (HRV) was monitored during a speech before an audience in virtual reality glasses.

There was a 51% reduction in the LSAS score and 39% in the SPIN after the 5 days of intervention, and in the 15-day follow-up, a 71% reduction in the LSAS and 51% in the SPIN. There was also an improvement in performance, anxiety and HRV during BAT (see table 1).

In order to evaluate the effect of the intervention through LSAS and SPIN, the reliable change index (RCI) and clinical significance were used, components of the JT method [9] using criterion A and the following parameters: LSAS ($m = 74.53$; $sd = 23.31$); SPIN ($m = 38.34$; $sd = 13.34$). A reliable change was observed with reduced symptoms, but there was no clinically significant improvement, that is, the participant remained with SAD scores for the clinical population.

Regarding the adverse effects, the participant reported 8 of the 11 effects of the questionnaire (headache, scalp pain, tingling, itching, burning sensation, redness of the skin, drowsiness and flashes), but with a reduction in the course of the sessions, and only soft flashes remained from the first to the last day.

The scarcity of studies investigating the effects of tDCS on SAD limits the comparison of our findings. Paes et al. [10], used low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) (similar to cathodic stimulation) in the right vmPFC of two participants, and also found evidence of reduced symptoms in the LSAS scores (patient A: 35%; patient B: 51%) .The greatest reduction in symptoms observed in our results may be related to the individual characteristics of the participants of both surveys, and the difference in the configuration of the sessions since Paes et al. [10] performed 25min sessions, 3 times a

week for 4 weeks. We also highlight the results of the evaluation of adverse effects, which apparently guarantee the safety of the technique.

Despite the promising initial results, it is not clear in the literature and in this study, the possibility of standardizing a gold standard protocol for SAD, with issues such as the number and duration of sessions and the ways of evaluating the effectiveness of the technique remaining open.

This case reveals that tDCS in vmPFC may be able to reduce the symptoms of SAD, and highlights the technique as an alternative for refractory cases or with low response to traditional treatments.

Single case studies are exploratory, and little generalizable, but they open perspectives for the formulation of hypotheses, enabling subsequent investigations with other designs, thus, it is suggested that this intervention is replicated in a sample with a larger number of participants.

References

- [1] Kessler, R. C., Petukhova, M., Sampson, N. A., Zaslavsky, A. M., & Wittchen, H. U. (2012). Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 21(3), 169-184. doi: 10.1002/mpr.1359
- [2] American Psychiatric Association. (2014). *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5*. (5 ed.). Artmed: Porto Alegre.
- [3] Vicario, C. M., Salehinejad, M. A., Felmingham, K., Martino, G., & Nitsche, M. A. (2019). A systematic review on the therapeutic effectiveness of non-invasive brain stimulation for the treatment of anxiety disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 96, 219-231. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.12.012

- [4] Kronberg, G., Bridi, M., Abel, T., Bikson, M., & Parra, L.C. (2017). Direct current stimulation modulates LTP and LTD: Activity dependence and dendritic effects. *Brain Stimulation*, 10(1), 51–58. doi: 10.1016/j.brs.2016.10.001
- [5] Brunoni, A. R., Amadera, J., Berbel, B., Volz, M. S., Rizzerio, B. G., & Fregni, F. (2011). A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(8), 1133–1145. doi: 10.1017/S1461145710001690
- [6] Liebowitz, M. R. (1987). Social phobia. *Modern Problems of Pharmacopsychiatry*, 22, 141-173. doi: 10.1159/000414022
- [7] Connor, K. M., Davidson, J. R., Churchill, L. E., Sherwood, A., Foa, E., & Weisler, R.H. (2000). Psychometric properties of social phobia inventory (SPIN): New self-rating scale. *British Journal of Psychiatry*, 176, 379-86. doi: 10.1192/bjp.176.4.379
- [8] Anderson, P. L., Price, M., Edwards, S. M., Obasaju, M. A., Schmertza, S. K., Zimand, E., & Calamaras, M. R. (2013). Virtual reality exposure therapy for social anxiety disorder: A randomized controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 81(5), 751-760. doi: 10.1037/a0033559
- [9] Jacobson, N. S., & Truax, P. (1991). Clinical significance: a statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 59(1), 12–19. doi: 10.1037//0022-006x.59.1.12
- [10] Paes, F., Baczynski, T., Novaes, F., Marinho, T., Arias-Carrión, O., Budde, H., ... Machado, S. (2013). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat social anxiety disorder: Case reports and a review of the literature. *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health*, 9, 180-188. doi: 10.2174/1745017901309010180

Table 1*Baseline, post-intervention and follow-up outcomes*

	Baseline	Post-Intervention	Follow-up
LSAS	101	49	29
SPIN	58	35	28
BAT self-assessment			
Anxiety	6	4	1
Performance	4	8	10
HRV			
HF ¹	162	327	262

Note. LSAS = Liebowitz Social Anxiety Scale; SPIN = Social Phobia Inventory; BAT = Behavioral Avoidance Test; HRV = Heart Rate Variability; HF = High Frequency band, reflects parasympathetic activity;

¹Power (ms²/Hz)

CAPÍTULO IV. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho apresentou dois artigos que abarcaram a temática acerca do uso da ETCC em pessoas com ansiedade social. O primeiro refere-se a um protocolo de estudo para pesquisas que utilizem de tal intervenção no TAS, e sua aplicabilidade foi avaliada no estudo de caso que corresponde ao segundo artigo produzido.

O conjunto de estudos desenvolvidos aqui demonstraram que existem evidências da eficácia da estimulação transcraniana na redução de sintomas de ansiedade social, observado pela modificação dos escores em dois instrumentos importantes na avaliação do transtorno e atestado pelo método JT (Jacobson & Truax, 1991) que usa o Índice de Mudança Confiável (IMC) para testar a confiabilidade da intervenção nos resultados obtidos. Ainda foi possível observar que a diminuição nos sintomas acompanhou o *follow-up* de 15 dias. Esses resultados foram igualmente positivos para as medidas secundárias de auto avaliação de ansiedade e desempenho, e a variabilidade da frequência cardíaca. Assim, os resultados obtidos no estudo de caso corroboraram a eficácia do protocolo desenvolvido no primeiro artigo.

A relevância deste estudo tem como base alguns pontos. Primeiramente, a urgência de alternativas terapêuticas para aqueles que não respondem de forma satisfatória aos tratamentos tradicionais, haja vista a demora na resposta e os efeitos adversos encontrados no uso das medicações (Blanco et al., 2003; Hoffman & Bögels, 2006; Stein et al., 2020; Van Ameringen et al., 2004). Enfatiza-se ainda o número reduzido de publicações referentes que avaliem de forma eficaz os efeitos da estimulação nos sintomas do TAS (Vicario et al., 2019), e a potencialidade desse tema em gerar novas questões acerca de qual protocolo apresentaria melhores resultados e do entendimento neurofisiológico da ansiedade social.

Dentre as limitações deste trabalho, encontra-se o número reduzido de participantes, o que levou a escolha da realização de um estudo de caso. Essa problemática foi amplificada devido a quarentena da pandemia do novo corona vírus, o que impossibilitou o acesso a novos participantes e incrementação dos dados coletados. Alguns problemas foram encontrados durante a pesquisa, inicialmente foi planejado o posicionamento do eletrodo anodal no deltoide esquerdo, porém a distância entre os eletrodos não permitiu que a corrente chegasse ao cátodo, impossibilitando que essa montagem fosse realizada. Tal montagem de eletrodos foi possível em alguns estudos como o de Heeren et al. (2017) que posicionaram o cátodo no braço, e Movahed et al. (2018) e Shiozawa et al. (2014) que fizeram o protocolo com o ânodo no deltoide. Isso foi corrigido decidindo-se por uma estimulação anodal no CPFvm esquerdo e catodal no direito. Outra questão a ser levantada é a necessidade de aperfeiçoamento da

qualidade do equipamento e do vídeo de realidade virtual, para que assim a tarefa de esquivar-se comportamental possa ser mais imersiva.

Como considerações para estudos futuros, sugere-se fortemente a replicação do protocolo utilizado em uma amostra de tamanho maior, como apontado por Cohen (1988), um bom tamanho de efeito poderia ser encontrado em uma amostra de 25 participantes por grupo. A necessidade de ensaios clínicos controlados e randomizados é de incontestável importância. Apenas dessa forma será possível avaliar de forma fidedigna os efeitos da ETCC na ansiedade social.

Por fim, os conhecimentos aqui adquiridos poderão beneficiar toda a comunidade de pesquisadores da área fomentando mais perguntas que darão frutos em novas investigações, como também profissionais da área da saúde que estão em contato direto com os pacientes ansiosos e poderão dispor de mais uma ferramenta no tratamento. Por último, mas não menos importante, a própria população seja ela ansiosa ou não, visto que estudos dessa natureza podem beneficiar pacientes ansiosos, mas também abrem a possibilidade de análise de aplicação em outros transtornos dentro e fora do espectro ansioso.

REFERÊNCIAS

- Alvares, G. A., Quintana, D. S., Kemp, A.H, Van Zwieten, A., Balleine, B. W., Hickie, I. B., & Guastella, A. J. (2013). Reduced heart rate variability in social anxiety disorder: Associations with gender and symptom severity. *PLOS ONE*, 8(7). doi: 10.1371/journal.pone.0070468
- American Psychiatric Association. (2014). *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5*. (5 ed.). Artmed: Porto Alegre.
- Batsikadze, G., Moliadze, V., Paulus, W., Kuo, M.F., & Nitsche, M.A. (2013). Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *The Journal of Physiology*, 591(7), 1987–2000. doi: 10.1113/jphysiol.2012.249730
- Beck, A.T., Steer, R.A., & Brown, G.K. (1996). *Manual for the beck depression inventory-II*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Berntson, G. G., Bigger, J. T., Jr, Eckberg, D. L., Grossman, P., Kaufmann, P. G., Malik, M., ... van der Molen, M. W. (1997). Heart rate variability: Origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*, 34(6), 623–648. doi:10.1111/j.1469-8986.1997.tb02140.x
- Blair, K., Shaywitz, J., Smith, B. W., Rhodes, R., Geraci, M., Jones, M., ... Pine, D. S. (2008). Response to emotional expressions in generalized social phobia and generalized anxiety disorder: Evidence for separate disorders. *American Journal of Psychiatry*, 165(9), 1193-1202. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.07071060
- Blair, K., Geraci, M., Otero, M., Majestic, C., Odenheimer, S., Jacobs, M., ... Pine, D. S. (2011). Atypical modulation of medial prefrontal cortex to self-referential comments in generalized social phobia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 193(1), 38-45. doi: 10.1016/j.psychresns.2010.12.016
- Blanco, C., Schneier, F. R., Schmidt, A., Blanco-Jerez, C. R., Marshal, R. D., Sanchez-Lacay, A., & Liebowitz, M. R. (2003). Pharmacological treatment of social anxiety disorder: a meta-analysis. *Depression and Anxiety*, 18(1), 29-40. doi: 10.1002/da.10096
- Boehme, S., Ritter, V., Tefikow, S., Stangier, U., Strauss, B., Miltner, W. H., & Straube, T. (2014). Brain activation during anticipatory anxiety in social anxiety disorder. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(9), 1413-1418. doi: 10.1093/scan/nst129
- Boggio, P. S., Bermpohl, F., Vergara, A. O., Muniz, A. L., Nahas, F. H., Leme, P. B., Rigonatti, S. P., & Fregni, F. (2007). Go-no-go task performance improvement after anodal transcranial DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major

- depression. *Journal of affective disorders*, 101(1-3), 91–98.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.10.026>
- Brunoni, A. R., Amadera, J., Berbel, B., Volz, M. S., Rizzerio, B. G., & Fregni, F. (2011). A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(8), 1133–1145. doi: 10.1017/S1461145710001690
- Clark, D. M., & Wells, A. (1995). *A cognitive model of social phobia*. In R. G. Heimberg, M. R. Liebowitz, D. A. Hope, & F. R. Schneier (Eds.), *Social phobia: Diagnosis, assessment, and treatment* (pp. 69–93). The Guilford Press.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2 ed). New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.
- Connor, K. M., Davidson, J. R., Churchill, L. E., Sherwood, A., Foa, E., & Weisler, R.H. (2000). Psychometric properties of social phobia inventory (SPIN): New self-rating scale. *British Journal of Psychiatry*, 176, 379–86. doi: 10.1192/bjp.176.4.379
- Cosci, F., & Mansueto, G. (2020). Biological and clinical markers to differentiate the type of anxiety disorders. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1191, 197–218. doi: 10.1007/978-981-32-9705-0_13
- Davidson, R. J., & Irwin, W. (1999). The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends in Cognitive Sciences*, 3(1).
- Davidson, R. J., Jackson, D. C., & Kalin, N. H. (2000). Emotion, plasticity, context, and regulation: Perspectives from affective neuroscience. *Psychological Bulletin*, 126(6), 890–909. doi: 10.1037/0033-2909.126.6.890
- Davidson, R. J., Marshall, J. R., Tomarken, A. J., & Henriques, J. B. (2000). While a phobic waits: Regional brain electrical and autonomic activity in social phobics during anticipation of public speaking. *Biological Psychiatry*, 47(2), 85–95. doi: 10.1016/s0006-3223(99)00222-x
- Eden, A. S., Schreiber, J., Anwender, A., Keuper, K., Laeger, I., Zwanzger, P., ... Dobel, C. (2015). Emotion regulation and trait anxiety are predicted by the microstructure of fibers between amygdala and pre-frontal cortex. *The Journal of Neuroscience*, 35(15), 6020–6027. doi:10.1523/jneurosci.3659-14.2015
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M. A., Marcolin, M. A., Rigonatti, S. P., & Pascual-Leone, A. (2006). Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar disorders*, 8(2), 203–204. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00291.x>

- Haber, S. N., & Behrens, T. E. J. (2014). The neural network underlying incentive-based learning: Implications for interpreting circuit disruptions in psychiatric disorders. *Neuron*, 83(5), 1019-1039. doi: 10.1016/j.neuron.2014.08.031
- Heeren, A., Billieux, J., Philippot, P., De Raedt, R., Baeken, C., 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*, 12(2), 251-260. doi: 10.1093/scan/nsw119
- Heimberg, R. G., Brozovich, F. A., & Rapee, R. M. (2010). *A cognitive behavioral model of social anxiety disorder: Update and extension*. In Hofmann, S. G., & DiBartolo, P. M. (Eds.), *Social anxiety: Clinical, developmental, and social perspectives* (2nd ed., pp. 395-422). Academic Press. doi: 10.1016/C2009-0-01963-1
- Heitmann, C. Y., Feldker, K., Neumeister, P., Zepp, B. M., Peterburs, J., Zwitterlood, P., & Straube, T. (2016). Abnormal brain activation and connectivity to standardized disorder-related visual scenes in social anxiety disorder. *Human Brain Mapping*, 37(4), 1559-1572. doi: 10.1002/hbm.23120
- Hofmann, S. G., & Bögels, S. M. (2006). Recent advances in the treatment of social phobia: introduction to the special issue. *Journal of Cognitive Psychotherapy*, 20(1), 3-5. doi: 10.1891/jcop.20.1.3
- Jacobson, N. S., & Truax, P. (1991). Clinical significance: a statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. *Journal of consulting and clinical psychology*, 59(1), 12–19. doi: 10.1037//0022-006x.59.1.12
- Jørstad-Stein, E. C., & Heimberg, R. G. (2009). Social phobia: An update on treatment. *Psychiatric Clinics of North America*, 32(3), 641-663. doi: 10.1016/j.psc.2009.05.003
- Kar, S. K., & Sarkar, S. (2016). Neuro-stimulation techniques for the management of anxiety disorders: An update. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 14(4), 330-337. doi: 10.9758/cpn.2016.14.4.330
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 62(6), 593–602. doi: 10.1001/archpsyc.62.6.593
- Kessler, R. C., Petukhova, M., Sampson, N. A., Zaslavsky, A. M., & Wittchen, H. U. (2012). Twelvemonth and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 21(3), 169-184. doi: 10.1002/mpr.1359

- Kim, J. M., & Whalen, P. J. (2009). The structural integrity of an amygdala-prefrontal pathway predicts trait anxiety. *The Journal of Neuroscience*, 29(37), 11614-11618. doi: 10.1523/jneurosci.2335-09.2009
- Kimbrel, N. A. (2008). A model of the development and maintenance of generalized social phobia. *Clinical Psychology Review*, 28(4), 592-612. doi: 10.1016/j.cpr.2007.08.003
- Kronberg, G., Bridi, M., Abel, T., Bikson, M., & Parra, L.C. (2017). Direct current stimulation modulates LTP and LTD: Activity dependence and dendritic effects. *Brain Stimulation*, 10(1), 51–58. doi: 10.1016/j.brs.2016.10.001
- Kuo, M. F., Chen, P. S., & Nitsche, M. A. (2017). The application of tDCS for the treatment of psychiatric diseases. *International Review of Psychiatric*, 29(2), 146-167. doi: 10.1080/09540261.2017.1286299
- Lefaucheur, J. P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., ... Paulus, W. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tdcs). *Clinical Neurophysiology*, 128(1), 56-92. doi: 10.1016/j.clinph.2016.10.087
- Leichsenring, F., & Leweke, F. (2017). Social anxiety disorder. *New England Journal of Medicine*, 376(23), 2255-2264. doi: 10.1056/NEJMcp1614701
- Liebowitz, M. R. (1987). Social phobia. *Modern Problems of Pharmacopsychiatry*, 22, 141-173. doi: 10.1159/000414022
- McCraty, R., & Shaffer, F. (2015). Heart rate variability: New perspectives on physiological mechanisms, assessment of self-regulatory capacity, and health risk. *Global advances in health and medicine*, 4(1), 46–61. doi: 10.7453/gahmj.2014.073
- Min, J. A., Lee, S. Y., Lee, C. U., & Chae, J. H. (2010). Psychiatric application of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 8(3), 117-126.
- Monte-Silva, K., Baptista, A. F., & Baltar, A. (2017). Estimulação transcraniana por corrente contínua. In A. R. Brunoni (Ed.), *Princípios e práticas do uso da neuromodulação não invasiva em psiquiatria* (pp. 117-138). Artmed
- Movahed, F. S., Goradel, J. A., Pouresmali, A., & Mowlaie, M. (2018). Effectiveness of transcranial direct current stimulation on worry, anxiety, and depression in generalized anxiety disorder: A randomized, single-blind pharmacotherapy and sham-controlled clinical trial. *Iranian Journal of Psychiatry Behavioral Sciences*, 12(2). doi: 10.5812/ijpbs.11071

- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, 527(3), 633-639. doi: 10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x
- Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., ... Paulus, W. (2003). Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *The Journal of Physiology*, 553(1), 293-301. doi: 10.1113/jphysiol.2003.049916
- Nitsche, M. A., Grundev, J., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2004). Catecholaminergic consolidation of motor cortical neuroplasticity in humans. *Cerebral Cortex*, 14(11), 1240-1245. doi:10.1093/cercor/bhh085
- Osório, F. L., Crippa, J. A. S., & Loureiro, S. R. (2005). Instrumentos de avaliação do transtorno de ansiedade social. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 32(2), 73-83. doi: 10.1590/S0101-60832005000200003
- Paes, F., Machado, S., Arias-Carrión, O., Silva, A. C., & Nardi, A. E. (2013, Mar). rTMS to treat social anxiety disorder: A case report [Carta ao editor]. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 35(1), 99-100. doi: 10.1590/S1516-44462013000100020
- Paes, F., Baczynski, T., Novaes, F., Marinho, T., Arias-Carrión, O., Budde, H., ... Machado, S. (2013). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat social anxiety disorder: Case reports and a review of the literature. *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health*, 9, 180-188. doi: 10.2174/1745017901309010180
- Porges, S. W. (1995). Orienting in a defensive world: Mammalian modifications of our evolutionary heritage. A polyvagal theory. *Psychophysiology*, 32, 301-318. doi: 10.1111/j.1469-8986.1995.tb01213.x
- Porges S. W. (2007). The polyvagal perspective. *Biological Psychology*, 74(2), 116–143. doi: 10.1016/j.biopsycho.2006.06.009
- Priori, A., Berardelli, A., Rona, S., Accornero, N., & Manfredi, M. (1998). Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport*, 9(10), 2257–2260. doi: 10.1097/00001756-199807130-00020
- Rapee, R.M., Heimberg, R.G. (1997). A cognitive-behavioral model of anxiety in social phobia. *Behaviour Research and Therapy*, 35(8), 741–756. doi: 10.1016/s0005-7967(97)00022-3
- Rapee, R. M., & Spence, S. H. (2004). The etiology of social phobia: Empirical evidence and an initial model. *Clinical Psychology Review*, 24(7), 737-767. doi: 10.1016/j.cpr.2004.06.004

- Roy-Byrne, P. (2015). Treatment-refractory anxiety: Definition, risk factors, and treatment challenges. *Dialogues in clinical neuroscience*, 17(2), 191–206.
- Ruscio, A. M., Brown, T. A., Chiu, W. T., Sareen, J., Stein, M. B., & Kessler, R. C. (2008). Social fears and social phobia in the USA: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Psychological Medicine*, 38(1), 15-28. doi: 10.1017/S0033291707001699
- Schestatsky, P. (2017). Introdução e histórico da neuromodulação não invasiva. In A. R. Brunoni (Ed.), *Princípios e práticas do uso da neuromodulação não invasiva em psiquiatria* (pp. 17-33). Artmed.
- Shiozawa, P., Leiva, A. P., Castro, C. D., da Silva, M. E., Cordeiro, Q., Fregni, F., & Brunoni, A. R. (2014, Jun). Transcranial direct current stimulation for generalized anxiety disorder: A case study [Carta ao editor]. *Biological Psychiatry*, 75(11), 17-18. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.07.014
- Stein, D. J., Medeiros, L. F., Caumo, W., & Torres, I. L. S. (2020). Transcranial direct current stimulation in patients with anxiety: Current perspectives. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 16, 161-169. doi: 10.2147/NDT.S195840
- Van Ameringen, M., Mancini, C., Pipe, B., & Bennett, M. (2004). Optimizing treatment in social phobia: A review of treatment resistance. *CNS Spectrums*, 9(10), 753-762. doi: 10.1017/s1092852900022392
- Vicario, C. M., Salehinejad, M. A., Felmingham, K., Martino, G., & Nitsche, M. A. (2019). A systematic review on the therapeutic effectiveness of non-invasive brain stimulation for the treatment of anxiety disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 96, 219-231. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.12.012
- Watson, D, Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The panas scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54(6), 1063-1070. doi:10.1037/0022-3514.54.6.1063
- Woods, A. J., Antal, A., Bikson, M., Boggio, P. S., Brunoni, A. R., Celnik, P., ... Nitsche, M. A. (2016). A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clinical neurophysiology*, 127(2), 1031–1048. doi: 10.1016/j.clinph.2015.11.012
- World Health Organization. (2017). *Depression and other common mental disorders: Global health estimates*. Geneva, Switzerland: World Health Organization. Acessado de <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254610>

ANEXOS

Anexo A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) desta pesquisa, que está sob a responsabilidade do mestrando Gleiciano Rodrigo Moraes de Sousa, sob a orientação da Profa. Dra. Melyssa Kellyane Cavalcanti-Galdino. Este Termo de Consentimento pode conter alguns tópicos que o (a) senhor (a) não entenda. Caso haja alguma dúvida, envie um e-mail para o pesquisador, para que o (a) senhor (a) esteja bem esclarecido (a) sobre tudo o que está respondendo. Este pesquisador garante o sigilo e anonimato quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, caso aceite fazer parte do estudo, marque a opção “Concordo” ao final deste documento. Em caso de recusa o (a) Sr. (a) não será penalizado (a) de forma alguma. Também garantimos que o (a) Senhor (a) tem o direito de retirar o consentimento da sua participação em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA: O estudo tem como objetivo investigar os efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) nos sintomas de ansiedade social, assim como a duração desse efeito. Durante a triagem para a pesquisa, você será solicitado (a) a responder dois questionários sobre como você se sente em situações sociais como apresentar-se em público, fazer um discurso ou ir a uma festa, além disso também será requisitado (a) que responda um questionário sobre como você se sentiu nas últimas duas semanas e um questionário sócio demográfico. Posteriormente, caso você preencha os critérios de inclusão da pesquisa, será convidado (a) a fazer uma entrevista diagnóstica de transtornos de ansiedade. Aqueles (as) participantes que tiverem o diagnóstico de transtorno de ansiedade social serão alocados (as) aleatoriamente para um dos grupos da pesquisa (grupo ativo ou grupo placebo). No dia anterior à primeira estimulação serão realizadas as primeiras medidas, para no dia seguinte iniciar o protocolo de estimulação. Nesta nova fase, serão colocados dois eletrodos sobre sua cabeça, de onde passará uma corrente elétrica de baixa intensidade (2mA), mas não se assuste, este não é um procedimento invasivo e não sofrerá um choque. A estimulação durará 20 minutos e serão realizadas 5 sessões durante uma semana (sendo 1 sessão por dia). Ao final do processo e após 15 dias serão realizadas as mesmas medidas anteriores, afim de comparar os resultados. Devido à natureza do procedimento é possível que surjam reações de intensidade moderada e passageiras como coceira,

formigamento, dor de cabeça, sensação de queimação e/ou desconforto. Desta forma, afim de minimizar quaisquer desconfortos, serão garantidos os cuidados necessários e o uso dos instrumentos adequados como indica manual do aparelho. Esta pesquisa poderá ter como benefício para o participante, a redução de seus sintomas de ansiedade social, e para a sociedade, uma potencial alternativa de tratamento para a ansiedade social. Os resultados serão publicados em congressos e/ou revistas científicas, mas sua identidade não será revelada. Não haverá qualquer tipo de coerção quanto à sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa serão armazenados pelo pesquisador em seu arquivo pessoal, pelo período mínimo de cinco anos da realização da pesquisa. O (a) senhor (a) não pagará nada para participar deste estudo. Fica garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial. Para os participantes do grupo placebo, ao final do estudo, é assegurado o acesso aos benefícios da pesquisa. Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPB.

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO COMO VOLUNTÁRIO (A):

Eu, após a leitura deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do presente estudo, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo (a) pesquisador sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade.

João Pessoa, ____ de _____ de 20__

Participante da Pesquisa

Pesquisador Responsável

Orientadora da Pesquisa

Gleiciano Rodrigo Moraes de Sousa

Telefone: (83) 99652-4411

E-mail: sousagrm@hotmail.com

Universidade Federal da Paraíba – Campus I
Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes
Cidade Universitária – João Pessoa – PB – Brasil
CEP 58059 - 900

Melyssa Kellyane Cavalcanti-Galdino

Telefone: (83) 98767-3151

E-mail: melyssa_cavalcanti@hotmail.com

Universidade Federal da Paraíba – Campus I
Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes
Cidade Universitária – João Pessoa – PB – Brasil
CEP 58059 – 900

Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPB

Telefone: (83) 3216-7791

E-mail: eticaccsufpb@hotmail.com

Universidade Federal da Paraíba – Campus I
Centro de Ciências da Saúde – 1º andar
Cidade Universitária – João Pessoa – PB – Brasil
CEP 58051- 900

Anexo B: Escala de Ansiedade Social de Liebowitz – Versão Auto Aplicada (LSAS-SR)
(Liebowitz, 1987)

INSTRUÇÕES: **1)** Este instrumento avalia o papel que a ansiedade social desempenha na sua vida em várias situações; **2)** Leia cada situação cuidadosamente e responda duas questões sobre a mesma; **3)** A primeira questão pergunta o quanto você SENTE MEDO OU ANSIEDADE na situação; **4)** A segunda questão pergunta com que frequência você EVITA a situação; **5)** Caso você encontre uma situação na qual você normalmente não se depara (Ex.: “tentar namorar alguém”, sendo casado); solicitamos que você imagine ‘o que faria caso você se encontrasse nesta situação’, e então avalie o quanto você temeria esta situação hipotética e com que frequência você tenderia a evita-la. Por favor, baseie sua avaliação na maneira que as situações afetaram você na ÚLTIMA SEMANA.

SENTE MEDO OU ANSIEDADE		EVITA	
0	Nenhum	0	Nunca (0%)
1	Pouco	1	Ocasionalmente (10%)
2	Moderado	2	Frequentemente (33 a 67%)
3	Profundo	3	Geralmente (67 a 100%)

SITUAÇÃO		SENTE MEDO OU ANSIEDADE	EVITA
1	Telefonar em público (D)		
2	Participar de grupos pequenos (D)		
3	Comer em lugares públicos (D)		
4	Beber com outras pessoas em lugares públicos (D)		
5	Falar com autoridades (S)		
6	Representar, agir ou falar diante de um grupo grande de pessoas (D)		
7	Ir a uma festa (S)		
8	Trabalhar com alguém o observando (D)		
9	Escrever com alguém o observando (D)		
10	Chamar alguém que você não conhece bem (S)		
11	Falar com alguém que você não conhece bem (S)		

12	Encontrar-se com desconhecidos (S)		
13	Ir a banheiro público (D)		
14	Entrar em uma sala quando outras pessoas já estão sentadas (D)		
15	Ser o centro das atenções (S)		
16	Falar em reunião (D)		
17	Submeter-se a algum tipo de exame (D)		
18	Expressar desacordo ou desaprovação em relação a outras pessoas que você conhece bem (S)		
19	Encarar pessoas que você não conhece bem (S)		
20	Fazer um discurso (D)		
21	Tentar namorar alguém (D)		
22	Devolver mercadorias a uma loja (S)		
23	Dar uma festa (S)		
24	Resistir à pressão de um vendedor (S)		

Anexo C: Inventário de Fobia Social (SPIN)

(Connor et al., 2000)

INSTRUÇÕES: Por favor, indique o quanto os seguintes problemas incomodaram você durante a ÚLTIMA SEMANA. Marque somente um item para cada problema, e verifique se respondeu a todos os itens.

0	1	2	3	4
Nada	Um Pouco	Moderado	Bastante	Extremamente

1	Tenho medo de autoridades	
2	Incomodo-me por ficar vermelho na frente das pessoas	
3	Festas e eventos sociais me assustam	
4	Evito falar com pessoas que não conheço	
5	Fico muito assustado ao ser criticado	
6	Evito fazer coisas ou falar com certas pessoas por medo de ficar envergonhado	
7	Transpirar na frente das pessoas me incomoda	
8	Evito ir a festas	
9	Evito atividades nas quais sou o centro das atenções	
10	Conversar com estranhos me assusta	
11	Evito falar para uma plateia ou dar discursos (ex. apresentações em salas de aula)	
12	Faço qualquer coisa para não ser criticado	
13	Sentir palpitações cardíacas me incomoda quando estou no meio de outras pessoas	
14	Tenho receio de fazer coisas quando posso estar sendo observado	
15	Ficar envergonhado ou parecer bobo são meus maiores temores	
16	Evito falar com qualquer autoridade	
17	Tremer ou estremecer na frente de outras pessoas me angustia	

Anexo D: Inventário de Depressão de Beck – II (BDI – II)

(Beck et al., 1996)

INSTRUÇÕES: Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Por favor, leia cada uma delas cuidadosamente. Depois, escolha uma frase de cada grupo, a que melhor descreva o modo como você tem se sentido nas DUAS ÚLTIMAS SEMANAS, incluindo o dia de hoje. Marque o número correspondente a afirmação escolhida em cada grupo. Se mais de uma afirmação em um grupo lhe parecer igualmente apropriada, escolha a de número mais alto neste grupo.

1 Tristeza

- 0 Não me sinto triste.
- 1 Eu me sinto triste grande parte do tempo.
- 2 Estou triste o tempo todo.
- 3 Estou tão triste ou tão infeliz que não consigo suportar.

2 Pessimismo

- 0 Não estou desanimado (a) a respeito do meu futuro.
- 1 Eu me sinto mais desanimado (a) a respeito do meu futuro do que de costume.
- 2 Não espero que as coisas deem certo para mim.
- 3 Sinto que não há esperança quanto ao meu futuro. Acho que só vai piorar.

3 Fracasso Passado

- 0 Não me sinto um (a) fracassado (a).
- 1 Tenho fracassado mais do que deveria.
- 2 Quando penso no passado vejo muitos fracassos.
- 3 Sinto que como pessoa sou um fracasso total.

4 Perda de Prazer

- 0 Continuo sentindo o mesmo prazer que sentia com as coisas de que eu gosto.
- 1 Não sinto tanto prazer com as coisas como costumava sentir.
- 2 Tenho muito pouco prazer nas coisas que eu costumava gostar.
- 3 Não tenho mais nenhum prazer nas coisas que eu costumava gostar.

5 Sentimentos de Culpa

- 0 Não me sinto particularmente culpado (a).
- 1 Eu me sinto culpado (a) a respeito de várias coisas que fiz e/ou que deveria ter feito.
- 2 Eu me sinto culpado (a) a maior parte do tempo.
- 3 Eu me sinto culpado (a) o tempo todo.

6 Sentimentos de Punição

- 0 Não sinto que estou sendo punido (a).
- 1 Sinto que posso ser punido (a).
- 2 Eu acho que serei punido (a).
- 3 Sinto que estou sendo punido (a).

7 Autoestima

- 0 Eu me sinto como sempre me senti em relação a mim mesmo (a).
- 1 Perdi a confiança em mim mesmo (a).
- 2 Estou desapontado (a) comigo mesmo (a).
- 3 Não gosto de mim.

8 Autocrítica

- 0 Não me critico nem me culpo mais do que o habitual
- 1 Estou sendo mais crítico (a) comigo mesmo (a) do que costumava ser.
- 2 Eu me critico por todos os meus erros.
- 3 Eu me culpo por tudo de ruim que acontece.

9 Pensamentos ou Desejos Suicidas

- 0 Não tenho nenhum pensamento de me matar.
- 1 Tenho pensamentos de me matar, mas não levaria isso adiante.
- 2 Gostaria de me matar.
- 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.

10 Choro

- 0 Não choro mais do que chorava antes.
- 1 Choro mais agora do que costumava chorar.
- 2 Choro por qualquer coisinha.

3 Sinto vontade de chorar, mas não consigo.

11 Agitação

0 Não me sinto mais inquieto (a) ou agitado (a) do que me sentia antes.

1 Eu me sinto mais inquieto (a) ou agitado (a) do que me sentia antes.

2 Eu me sinto tão inquieto (a) ou agitado (a) que é difícil ficar parado (a).

3 Estou tão inquieto (a) ou agitado (a) que tenho que estar sempre me mexendo ou fazendo alguma coisa.

12 Perda de Interesse

0 Não perdi o interesse por outras pessoas ou por minhas atividades.

1 Estou menos interessado pelas outras pessoas ou coisas do que costumava estar.

2 Perdi quase todo o interesse por outras pessoas ou coisas.

3 É difícil me interessar por alguma coisa.

13 Indecisão

0 Tomo minhas decisões tão bem quanto antes.

1 Acho mais difícil tomar decisões agora do que antes.

2 Tenho muito mais dificuldade em tomar decisões agora do que antes.

3 Tenho dificuldade para tomar qualquer decisão.

14 Desvalorização

0 Não me sinto sem valor.

1 Não me considero hoje tão útil ou não me valorizo como antes.

2 Eu me sinto com menos valor quando me comparo com outras pessoas.

3 Eu me sinto completamente sem valor.

15 Falta de Energia

0 Tenho tanta energia hoje como sempre tive.

1 Tenho menos energia do que costumava ter.

2 Não tenho energia suficiente para fazer muita coisa.

3 Não tenho energia suficiente para nada.

16 Alterações no Padrão de Sono

- 0 Não percebi nenhuma mudança no meu sono.
- 1a Durmo um pouco mais do que o habitual.
- 1b Durmo um pouco menos do que o habitual.
- 2a Durmo muito mais que o habitual.
- 2b Durmo muito menos do que o habitual.
- 3a Durmo a maior parte do dia.
- 3b Acordo 1 ou 2 horas mais cedo e não consigo voltar a dormir.

17 Irritabilidade

- 0 Não estou mais irritado (a) do que o habitual.
- 1 Estou mais irritado (a) do que o habitual.
- 2 Estou muito mais irritado (a) do que o habitual.
- 3 Fico irritado (a) o tempo todo.

18 Alterações de Appetite

- 0 Não percebi nenhuma mudança no meu apetite.
- 1a Meu apetite está um pouco menor do que o habitual.
- 1b Meu apetite está um pouco maior do que o habitual.
- 2a Meu apetite está muito menor do que antes
- 2b Meu apetite está muito maior do que antes.
- 3a Não tenho nenhum apetite.
- 3b Quero comer o tempo todo.

19 Dificuldade de Concentração

- 0 Posso me concentrar tão bem quanto antes.
- 1 Não posso me concentrar tão bem como habitualmente.
- 2 É muito difícil para mim manter a concentração em alguma coisa por muito tempo.
- 3 Eu acho que não consigo me concentrar em nada.

20 Cansaço ou Fadiga

- 0 Não estou mais cansado (a) ou fadigado (a) do que o habitual.
- 1 Fico cansado (a) ou fadigado (a) mais facilmente do que o habitual.
- 2 Eu me sinto muito cansado (a) ou fadigado (a) para fazer muitas das coisas que costumava fazer.

- 3 Eu me sinto muito cansado (a) ou fadigado (a) para fazer a maioria das coisas que costumava fazer.

21 Perda de Interesse por Sexo

- 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo.
- 1 Estou menos interessado (a) em sexo do que costumava estar.
- 2 Estou muito menos interessado (a) em sexo agora.
- 3 Perdi completamente o interesse por sexo.

Anexo E: Escala de Afeto Positivo e Negativo (PANAS)

(Watson et al., 1988)

INSTRUÇÕES: Este questionário é composto por adjetivos que descrevem diferentes modos de sentir ou de pensar sobre si mesmo. Leia cada item e, baseado na escala abaixo, indique o quanto o adjetivo te representa NESTE MOMENTO. Não há respostas certas ou erradas.

0	1	2	3	4
Nada	Um Pouco	Moderado	Bastante	Extremamente

1	Ativo		11	Com medo	
2	Alerta		12	Envergonhado	
3	Atento		13	Aflito	
4	Com orgulho de si mesmo		14	Culpado	
5	Determinado		15	Hostil	
6	Entusiasmado		16	Irritável	
7	Empolgado		17	Inquieto	
8	Inspirado		18	Nervoso	
9	Interessado		19	Apavorado	
10	Forte		20	Chateado	

Anexo F: Questionário de Efeitos Adversos da ETCC

(Brunoni et al., 2011)

Nº de Identificação:	Sessão:
-----------------------------	----------------

INTENSIDADE DO SINTOMA		RELAÇÃO COM A ETCC	
1	Ausente	1	Não
2	Suave	2	Remotamente
3	Moderado	3	Possivelmente
4	Severo	4	Provavelmente
		5	Definitivamente

Você experimentou alguns dos seguintes sintomas ou efeitos colaterais?	Qual a intensidade?	Se presente: Está relacionado ao ETCC?	Observações
Dor de cabeça			
Dor no pescoço			
Dor no couro cabeludo			
Formigamento			
Coceira			
Sensação de queimadura			
Vermelhidão na pele			
Sonolência			
Problema de concentração			
Mudança aguda de humor			
Outro (especifique)			

Anexo G: Questionário Sóciodemográfico

Nº de Identificação:	Idade:	Gênero: Masculino () Feminino ()
Escolaridade: Ensino Fundamental () Ensino Médio () Ensino Superior ()		
E-mail para posterior contato:		
Pratica atividade física? Não () Sim ()		
Consome bebidas alcoólicas? Não () Sim ()		
Fuma? Não () Sim ()		
Faz psicoterapia? Não () Sim ()		
Faz uso contínuo de algum medicamento? Não () Sim () Se sim, qual?		
Faz uso de dextrometorfano, propranolol ou anfetamina? Não () Sim ()		
Possui diagnóstico de esquizofrenia, doença de Parkinson ou doença de Alzheimer? Não () Sim () Se sim, qual medicação está tomando?		
Possui diagnóstico de alguma outra doença psiquiátrica? Não () Sim () Se sim, qual? E qual medicação está tomando?		
Possui diagnóstico de alguma doença neurológica? Não () Sim () Se sim, qual? E qual medicação está tomando?		
Tem histórico de convulsão? Não () Sim ()		
Possui algum implante metálico? Não () Sim () Se sim, em que região do corpo?		
Usa marca-passo? Não () Sim ()		
Está grávida ou existe a possibilidade de estar? Não () Sim ()		
Já participou de algum estudo com estimulação transcraniana por corrente contínua? Não () Sim () Se sim, a quanto tempo?		

Anexo H: Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa

UFPB - CENTRO DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA PARAÍBA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeitos da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua nos Sintomas de Ansiedade Social: Um Ensaio Clínico

Pesquisador: GLEICIANO RODRIGO MORAIS DE SOUSA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 26613719.6.0000.5188

Instituição Proponente: Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.780.023

Apresentação do Projeto:

Bem apresentado

Objetivo da Pesquisa:

Bem definido

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Realizada

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Factível

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados e em conformidade com a resolução 466/12

Recomendações:

vide conclusões

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto bem instruído e com os requisitos exigidos pela resolução 466/12, podendo a pesquisa ser iniciada

Considerações Finais a critério do CEP:

Certifico que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade

Endereço: UNIVERSITARIO S/N

Bairro: CASTELO BRANCO

CEP: 58.051-900

UF: PB

Município: JOAO PESSOA

Telefone: (83)3216-7791

Fax: (83)3216-7791

E-mail: comitedeetica@ccs.ufpb.br

**UFPB - CENTRO DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA PARAÍBA**



Continuação do Parecer: 3.780.023

Federal da Paraíba – CEP/CCS aprovou a execução do referido projeto de pesquisa. Outrossim, informo que a autorização para posterior publicação fica condicionada à submissão do Relatório Final na Plataforma Brasil, via Notificação, para fins de apreciação e aprovação por este egrégio Comitê.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1480948.pdf	28/11/2019 17:58:32		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_PPGNEC.pdf	28/11/2019 17:55:07	GLEICIANO RODRIGO MORAIS DE SOUSA	Aceito
Outros	Instrumentos_PPGNEC.pdf	28/11/2019 17:53:20	GLEICIANO RODRIGO MORAIS DE SOUSA	Aceito
Cronograma	Cronograma_PPGNEC.pdf	28/11/2019 17:15:33	GLEICIANO RODRIGO MORAIS DE SOUSA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_PPGNEC.pdf	28/11/2019 17:15:01	GLEICIANO RODRIGO MORAIS DE SOUSA	Aceito
Orçamento	Orcamento_PPGNEC.pdf	28/11/2019 17:09:54	GLEICIANO RODRIGO MORAIS DE SOUSA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Certidao_PPGNEC.pdf	28/11/2019 17:07:58	GLEICIANO RODRIGO MORAIS DE SOUSA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_Anuencia_PPGNEC.pdf	28/11/2019 17:07:40	GLEICIANO RODRIGO MORAIS DE SOUSA	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_PPGNEC.pdf	28/11/2019 16:59:10	GLEICIANO RODRIGO MORAIS DE SOUSA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: UNIVERSITARIO S/N
 Bairro: CASTELO BRANCO CEP: 58.051-900
 UF: PB Município: JOAO PESSOA
 Telefone: (83)3216-7791 Fax: (83)3216-7791 E-mail: comitedeetica@ccs.ufpb.br

Página 02 de 03

UFPB - CENTRO DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA PARAÍBA



Continuação do Parecer: 3.780.023

Não

JOAO PESSOA, 18 de Dezembro de 2019

Assinado por:
Eliane Marques Duarte de Sousa
(Coordenador(a))

Endereço: UNIVERSITARIO S/N
Bairro: CASTELO BRANCO **CEP:** 58.051-900
UF: PB **Município:** JOAO PESSOA
Telefone: (83)3216-7791 **Fax:** (83)3216-7791 **E-mail:** comitedeetica@ccs.ufpb.br

Página 03 de 03