

Gustavo Luis Caribé Cerqueira

PROCESSOS INTERATIVOS
DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO • ICS • UFBA



**Estimulação Transcraniana por
Corrente Contínua no Tratamento dos
Sintomas Negativos e Cognitivos da
Esquizofrenia: revisão sistemática e
metanálise**

Salvador
2022

GUSTAVO LUIS CARIBÉ CERQUEIRA

**ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NO
TRATAMENTO DOS SINTOMAS NEGATIVOS E COGNITIVOS DA
ESQUIZOFRENIA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Pondé de Sena

Salvador
2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

Cerqueira, Gustavo Luis Caribé.

Estimulação transcraniana por corrente contínua no tratamento dos sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia : revisão sistemática e metanálise / Gustavo Luis Caribé Cerqueira. - 2022.

65 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Pondé de Sena.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Salvador, 2022.

1. Esquizofrenia. 2. Estimulação transcraniana por corrente contínua. 3. Cognição. I. Sena, Eduardo Pondé de. II. Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas. III. Título.

CDD 616.898 - 23. ed.

Elaborada por Maria Auxiliadora da Silva Lopes - CRB-5/1524



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
Instituto de Ciências da Saúde



TERMO DE APROVAÇÃO DA DEFESA PÚBLICA DE DISSERTAÇÃO

LUÍS GUSTAVO CARIBÉ CERQUEIRA

**ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NO
TRATAMENTO DOS SINTOMAS NEGATIVOS E COGNITIVOS DA
ESQUIZOFRENIA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Salvador, Bahia, 19 de agosto de 2022.

COMISSÃO EXAMINADORA:

DocuSigned by:

Eduardo Pondé de Sena

PROF. DR. EDUARDO PONDE DE SENA (Examinador Interno)

DocuSigned by:

Cristiano Sena da Conceição

PROF. DR. CRISTIANO SENA DA CONCEIÇÃO (Examinador Interno)

DocuSigned by:

Maria da Glória Canto de Sousa

PROFA. DRª. MARIA DA GLORIA CANTO DE SOUSA (Examinadora Externa)

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, **Celso Cerqueira** e **Rita Caribé**, que investiram tempo, amor e energia em meu desenvolvimento, em minha educação e me deram todo o suporte necessário para trilhar minha caminhada.

À minha irmã, **Carolina Caribé**, com quem sempre pude contar, principalmente nos momentos mais difíceis, à minha família **Caribé e Cerqueira**.

À minha esposa, minha metade, a pessoa por quem me dedico, **Mariana Macedo**, que cuida de mim nos momentos em que fraquejo, que me motiva nos momentos em que desanimo e que acredita em mim nos momentos em que nem eu mesmo acredito.

À minha querida sogra, **Angela Ramaciotti**, e à minha cunhada, **Manoela Macedo** e meu cunhado, **André Borges**, pelo carinho e por sempre me incentivarem a crescer cada vez mais.

À minha família do Rio de Janeiro, **Renato, Luciane e Daniel**, que trouxeram muita alegria para a Bahia. E aos amigos que sempre se fizeram presentes!

Ao meu orientador, Prof. **Eduardo Pondé**, por sua paciência, parceria, confiança e compreensão.

Ao Programa de Pós-Graduação **PIOS**.

Sinto saudades da minha família
Mas a vontade de tocar e crescer é mais forte
É mais forte em mim agora
O bom é saber que não se pode entender
Se perder e se achar pra poder se entender
Tem que saber chegar, tem que esperar sua vez.
Não deixe o mar te engoli!

Alexandre Magno Abrão

CERQUEIRA, Gustavo Luis Caribé Cerqueira. **Estimulação transcraniana por corrente contínua no tratamento dos sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia: revisão sistemática e metanálise.** 2022. Orientador|: Eduardo Pondé de Sena. 65 f. il. Dissertação (Mestrado em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas) - Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador.

RESUMO

Introdução: A esquizofrenia é um transtorno neuropsiquiátrico que envolve um conjunto complexo de sintomas acompanhados por comportamentos disexecutivos, relacionados à disfunção do córtex pré-frontal dorsolateral. Os sintomas negativos e os déficits cognitivos em pacientes com esquizofrenia estão associados a pobres resultados funcionais e à qualidade de vida precária, em diversas esferas de suas vidas. **Objetivo:** Revisar os dados presentes na literatura científica referentes à Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua, no tratamento dos sintomas negativos e cognitivos, característicos da esquizofrenia. **Métodos:** O modelo de busca foi baseado na estratégia Picot, sendo realizada nas bases de dados *MEDLINE/PubMed*, Registro Central de Ensaio Controlados (Cochrane Library), EMBASE e SCOPUS, de 15 de março de 2021 até 6 de setembro de 2021. A análise foi desenvolvida usando o *Review Manager Versão 5.4*. A avaliação dos efeitos da estimulação foi aferida por meio da subescala de sintomas negativos da *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)* de cada estudo. **Resultados:** Incluíram-se 19 estudos que abordaram os sintomas negativos e 12 estudos que abordaram as alterações cognitivas, totalizando 834 sujeitos com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo. **Conclusão:** Apesar dos resultados identificarem melhoras nos quadros, a heterogeneidade entre os métodos dos estudos influenciou no resultado global desta metanálise. No entanto, seu benefício terapêutico para sintomas negativos e cognitivos requer uma alta frequência de estimulação (ao menos duas vezes ao dia), com intensidade de 2 mA.

Palavras-chave: estimulação transcraniana por corrente contínua; esquizofrenia; cognição.

ERQUEIRA, Gustavo Luis Caribé Cerqueira. *Transcranial Direct Current Stimulation in the Treatment of Negative and Cognitive Symptoms of Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis*. 2022. Advisor: Eduardo Pondé de Sena. 51s. ill. Dissertation (Master's in Interactive Processes of Organs and Systems) - Institute of Health Sciences, Federal University of Bahia, Salvador.

ABSTRACT

Introduction: Schizophrenia is a neuropsychiatric disorder that involves a complex set of symptoms accompanied by dysexecutive behaviors, related to dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex. Negative symptoms and cognitive deficits in patients with schizophrenia are associated with poor functional outcomes and a low quality of life in various aspects of their lives. **Objective:** This meta-analysis sought to review the data presented in the scientific literature regarding Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in the treatment of weird and cognitive symptoms characteristic of schizophrenia. **Methods:** The search model was based on the PICOT strategy, being carried out in the databases MEDLINE/PubMed, Central Registry of Controlled Trials (Cochrane Library), EMBASE and SCOPUS until September 6th, 2021. The analysis was developed using o Revision Manager Version 5.4. The assessment of the effects of stimulation was assessed using the symptoms subscale of the positive and negative syndrome scale (PANSS) of each study. **Results:** 19 studies that addressed negative symptoms and 12 studies that addressed cognitive changes were included, totaling 834 subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder. **Conclusion:** Despite the results identifying improvements in the conditions, the heterogeneity among the study methods influenced the overall outcome of this meta-analysis. However, its therapeutic benefit for negative and cognitive symptoms requires a high stimulation frequency (at least times a day) with an intensity of 2 mA.

Keywords: non-invasive brain stimulation; transcranial direct current stimulation; schizophrenia; cognition.

LISTA DE TABELAS, QUADROS E FIGURAS

Figura 1	Exemplo da localização dos eletrodos na ETCC	12
Quadro 1	Descrição da estratégia Picot	26
Figura 2	Diagrama de fluxo PRISMA de estudos incluídos/excluídos	30
Quadro 2	Características dos estudos incluídos usando ETYCC como intervenção	32
Tabela 1	Comparação entre pacientes que se submeteram à ETCC, grupo experimental e pacientes controle	35
Figura 3	Funil <i>plot</i> de ETCC no tratamento de sintomas negativos	36
Figura 4	Divisão de subgrupo Grupo 1.4.1 Colocação do eletrodo bilateral. Grupo 1.4.2 Total de dez sessões. Grupo 1.4.3 Frequência da estimulação (2x/dia). Grupo 1.4.4 Colocação do eletrodo unilateral. Comparação entre pacientes que se submeteram a ETCC, grupo experimental, e pacientes controle	37
Tabela 2	Comparação entre pacientes que se submeteram a ETCC, grupo experimental e pacientes controle	40
Tabela 3	Comparação entre pacientes que se submeteram a ETCC, grupo experimental e pacientes controle	41
Tabela 4	Comparação entre pacientes que se submeteram a ETCC, grupo experimental e pacientes controle	42
Tabela 5	Os riscos de viés dos estudos incluídos usando os critérios de Cochrane	46
Tabela 6	Escore PEDro de qualidade dos estudos desta metanálise	48
Figura 5	Gráfico semafórico de risco de viés	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- BACS - *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*.
- CPF DL - Córtex pré-frontal dorsolateral.
- CPT - *Continuous Performance Test*.
- DSM-5 - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5ª edição.
- DSM-IV: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª edição.
- ETCC – Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua.
- JTP – Junção temporoparietal; Wechsler - Escalas Wechsler de Inteligência.
- M.I.N.I. - *Mini-International Neuropsychiatric Interview*.
- MCCB - *MATRICES Consensus Cognitive Battery*.
- MMSE - *Mini-Mental State Examination*.
- PANSS - *Positive and Negative Syndrome Scale*.
- Penn-CNB – *Penn Computerized Neurocognitive Battery*.
- SANS - *Assessment of Negative Symptoms*.
- SOPT - *speed of processing training*.
- TMT-A *Trail Making Test A*.
- TMT-B - *Trail Making Test B*.
- TOL - *Tower of London*.
- WCST - Teste Wisconsin de classificação de cartas.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1 BREVE HISTÓRICO DO CONCEITO DA ESQUIZOFRENIA.....	14
2.2. DIAGNÓSTICO	15
2.3. ASPECTOS NEUROPSICOLÓGICOS	16
2.3.1 Atenção.....	17
2.3.2 Funções Executivas.....	17
2.3.3 Memória.....	19
2.4. DOMÍNIOS DA ESQUIZOFRENIA.....	20
2.5. A ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA	21
3 OBJETIVOS	24
3.1 GERAL.....	24
3.2 ESPECÍFICOS.....	24
4 MATERIAL E MÉTODOS	25
4.1 COLETA DE DADOS.....	25
4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	25
4.3 EXTRAÇÃO DE DADOS.....	27
4.4 AVALIAÇÃO DO ESTUDO.....	27
5 RESULTADOS	29
5.1 ESTUDOS INCLUÍDOS.....	29
5.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	30
5.1.1 Sintomas Negativos.....	30
5.1.2 Déficits Cognitivos.....	31
6 METANALISE	34
6.1 SINTOMAS NEGATIVOS.....	34
6.2 ANÁLISE DOS SUBGRUPOS	35
6.3 COGNIÇÃO.....	39
6.4 MEMÓRIA DE TRABALHO.....	39
6.5 ATENÇÃO.....	40
6.6 VELOCIDADE DE PROCESSAMENTO.....	41
7 QUALIDADE DOS ESTUDOS E RISCO DE VIÉS	44
8 DISCUSSÃO	50
9 CONCLUSÃO	55
REFERÊNCIAS	56

1 INTRODUÇÃO

Esta dissertação tem como objeto de estudo uma revisão sistemática com metanálise sobre os protocolos para a intervenção por estimulação transcraniana por corrente contínua, no tratamento dos sintomas negativos da esquizofrenia e nas contribuições nos déficits cognitivos da doença.

Os referidos temas são discorridos na revisão de literatura, destacando-se seus principais aspectos. Inicialmente, discutiram-se o conceito da esquizofrenia e o impacto dessa doença na vida de seu portador. Além disso, trabalhou-se com os aspectos históricos e diagnósticos da doença, com atenção especial aos sintomas negativos e aos déficits cognitivos.

Procedeu-se a um levantamento sobre os dados atuais da referida doença no Brasil e no mundo. Em seguida, introduziram-se os conceitos de sintomas negativos e neuropsicológicos da esquizofrenia, tais como controle inibitório, atenção, flexibilidade cognitiva, memórias semântica e episódica, além da memória de trabalho e a velocidade de processamento das informações. Apresentam-se também os aspectos anátomo-fisiológicos que justificam a investigação dos protocolos de estimulação utilizados.

Por fim, adotou-se o método Cochrane como orientação para desenvolvimento metodológico desta metanálise, em que, para melhor averiguação dos seus desfechos contínuos, fez-se necessário extrair de cada estudo a média, o desvio-padrão e o número total de pacientes avaliados (N) após a intervenção para o desfecho de interesse. Para as variáveis contínuas, calculou-se a diferença de médias ponderadas (modelo de efeito randômico,) com intervalo de confiança de 95% correspondente.

Quanto ao tema deste estudo, a esquizofrenia, trata-se de um transtorno neuropsiquiátrico que envolve um conjunto complexo de sintomas acompanhados por comportamentos disexecutivos, relacionados à disfunção do córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL). Essa disfunção é geralmente manifestada por deficiências nas funções executivas¹. De acordo com o modelo de vulnerabilidade ao estresse, a esquizofrenia pode ser explicada por uma vulnerabilidade psicológica e biológica, como resultado de interações genéticas e ambientais, incluindo eventos estressantes perinatais^{2,3}.

Estudos⁴⁻⁸ demonstraram que os domínios cognitivos, como memória de aprendizagem, memória de trabalho, funcionamento executivo, além da fluência verbal e do processamento da informação, são prejudicados na maioria dos pacientes com

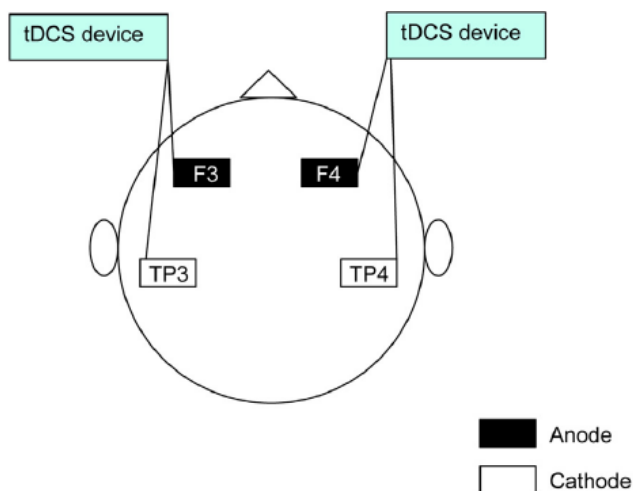
esquizofrenia. Além do comprometimento cognitivo, pessoas com esquizofrenia apresentam manifestações clínicas caracterizadas como sintomas positivos (por exemplo, delírios, alucinações), sintomas negativos (por exemplo, iniciativa reduzida, embotamento afetivo) e alterações de humor^{4,9}.

Os sintomas negativos há muito são reconhecidos como parte integrante e clinicamente importante da esquizofrenia¹⁰⁻¹². Eles incluem déficits na cognição social, avolição, anedonia, embotamento afetivo e alogia¹³. No que tange os sintomas negativos, entre inúmeras características, os déficits motivacionais, em especial, têm sido associados a um pior funcionamento social¹⁴.

Estudos^{5,6,8,9,15-20} sugerem que a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) no córtex pré-frontal modula a conectividade funcional, o que pode levar a mudanças funcionais na cognição. Dessa forma, a estimulação cerebral é uma alternativa ou abordagem adjuvante para melhorar o funcionamento cognitivo na esquizofrenia²¹⁻²⁴.

Entre as várias técnicas de estimulação cerebral não invasiva, a ETCC, nos últimos anos, atraiu um interesse significativo como tratamento complementar para sintomas resistentes a medicamentos, a exemplo dos observados na esquizofrenia, devido à sua comprovada segurança²⁵, além da relativa eficácia no tratamento de outros transtornos, como a depressão²⁶⁻²⁹. A ETCC é uma técnica de neuromodulação segura, fácil de usar e de baixo custo, que funciona por meio da aplicação de corrente elétrica de baixa intensidade (geralmente 1 mA a 2 mA) no couro cabeludo⁹, como se observa na Figura 1, abaixo.

Figura 1. Exemplo da localização dos eletrodos na ETCC.



Fonte: Fitzgerald (2014)⁶⁰

De acordo com Palm³⁰, na esquizofrenia, há evidência de que estimulação anódica do CPFDL esquerdo e a estimulação catódica da junção temporoparietal esquerda melhoram os sintomas positivos (desfecho primário) e negativos (desfecho secundário). A ETCC usa correntes elétricas fracas, fornecidas por eletrodos no escalpo sobre a área cortical alvo, como observado na Figura 1, para induzir mudanças sustentadas no potencial de membrana e na excitabilidade das células e fibras corticais^{15,30,31}. A estimulação anódica (ETCC anódica ou [aETCC]) facilita a despolarização da membrana, aumentando a excitabilidade cerebral, enquanto a estimulação catódica (ETCC catódica ou [cETCC]) reduz a excitabilidade cerebral³⁰.

A hipótese deste estudo compreende que ETCC pode ser um procedimento de boa eficácia e segurança no tratamento dos sintomas negativos e cognitivos característicos da esquizofrenia e apresenta um bom prognóstico, com baixos efeitos colaterais cognitivos.

A condição de uma revisão sistemática com metanálise se justifica pela necessidade da investigação dos achados da produção científica mais recente, com relação à eficácia e à eficiência da ETCC no tratamento dos sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia, uma vez que a produção científica na área da neuromodulação terapêutica é crescente e indica uma grande possibilidade de tratamento não-invasivo. Além disso, estudos estatísticos relacionados à produção científica são as principais ferramentas para avaliação de procedimentos terapêuticos em sua segurança e efetividade de tratamento.

Embora existam ensaios clínicos randomizados controlados^{22-24,32,33}, investigando a eficácia e a tolerabilidade da ETCC no tratamento de sintomas cognitivos e negativos da esquizofrenia, os resultados nem sempre têm apontado na mesma direção, ao menos em relação aos aspectos da eficiência e eficácia. Diante do exposto, este estudo objetivou revisar os dados presentes na literatura científica referentes à ETCC no tratamento dos sintomas negativos e cognitivos característicos da esquizofrenia.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Esta seção compreende os fundamentos teóricos que dão sustentação ao presente estudo.

2.1 BREVE HISTÓRICO DO CONCEITO DA ESQUIZOFRENIA

A esquizofrenia é uma psicopatologia heterogênea que, na atualidade, é compreendida com seus sintomas classificados em quatro domínios: sintomas positivos, negativos, afetivos e cognitivos³⁴. No entanto, seu conceito data do final do século XIX, mais especificamente de 1896, tendo sido descrito inicialmente, por Emil Kraepelin, como demência precoce³⁵.

Em sua primeira sistematização conceitual, Kraepelin a descreveu como diversos sintomas cognitivos na condição de demência precoce (distúrbios da atenção, da compreensão, do fluxo e associação do pensamento e alterações do julgamento)³⁶, assim como também sua evolução para a deterioração cognitiva e da personalidade. De acordo com Silva³⁵, Kraepelin nomeou a esquizofrenia como demência precoce porque começava no início da vida e quase invariavelmente levava a problemas psíquicos.

Coube a Eugen Bleuler, em 1911, considerar outros aspectos relacionados à doença e rebatizá-la com o nome tal como é conhecida atualmente: esquizofrenia, justamente por perceber que, além dos sintomas descritos por Kraepelin, havia também alteração da volição, como uma característica central da doença³⁷.

É importante salientar que a concepção de Bleuler sobre esquizofrenia não representava, necessariamente, um conceito em oposição ao proposto por Kraepelin, mas um aperfeiçoamento de duas variáveis: a dilatação na idade de início do quadro, uma vez que o transtorno poderia aparecer tardiamente e, sobretudo, uma ênfase não no processo evolutivo (eventualmente demencial), mas na valorização de alguns sintomas que seriam denominados fundamentais para o diagnóstico³⁷. Os quatro “As”: **a**ssociação frouxa de ideias, **a**mbivalência, **a**utismo e **a**lterações de afeto. Bleuler ainda descreveu os sintomas secundários, que incluíam alucinações e delírios³⁵.

De acordo com Elkis³⁷, os dois conceitos levaram a uma situação paradoxal, pois Kraepelin descreveu uma entidade clínica sem definir qualquer sintoma patognomônico, enquanto Bleuler, por sua vez, preocupou-se em definir tais sintomas, porém, não mencionava uma entidade clínica única, mas em um “grupo das esquizofrenias”.

Em 1948, com a necessidade clínica de identificar sintomas característicos da esquizofrenia, Schneider elaborou o conceito de “Sintomas de primeira ordem”³⁸ como sendo ouvir os próprios pensamentos soando alto (sonorização do pensamento); escutar vozes sob a forma de argumento e contra-argumento; escutar, com comentários, vozes que acompanham as próprias atividades; ter vivências de influência corporal; ter roubo do pensamento e outras formas de influência do pensamento; sentir tudo como sendo feito ou influenciado pelos outros no campo dos sentimentos, pulsões e vontade; e ter percepção delirante³⁷. Enfim, os conceitos de Kraepelin, Bleuler e Schneider formaram a base que auxiliariam na compreensão da esquizofrenia, permitindo o entendimento nosológico psiquiátrico nos critérios diagnósticos que operacionalizam o conceito da esquizofrenia.

2.2 DIAGNÓSTICO

A esquizofrenia é um transtorno complexo que envolve sintomas de comportamentos disexecutivos em detrimento da disfunção do CPFDL³⁹. De acordo com o modelo de vulnerabilidade ao estresse, a esquizofrenia pode ser explicada por uma vulnerabilidade psicológica e biológica, como resultado de interações genéticas e ambientais, incluindo eventos estressantes perinatais^{2,3}.

No entanto, até o momento, compreende-se a hipótese dopaminérgica, em que a dopamina, neurotransmissor de grande importância na esquizofrenia, esteja envolvida nos sistemas mesolímbico e mesocortical, do ponto de vista fisiopatológico⁴⁰. Nesse sentido, entende-se que a hipoatividade da dopamina na via mesocortical, especificamente as projeções para o córtex pré-frontal, pode ser responsável pelos sintomas negativos da esquizofrenia (anergia, anedonia, apatia, avolição, falta de espontaneidade). Por outro lado, a hipoatividade frontal pode desinibir a atividade mesolímbica da dopamina, mediante uma alça de *feedback* córtico-límbica, resultando na hiperatividade da dopamina na via mesolímbica, manifestada nos sintomas positivos da esquizofrenia (alucinação, delírio, entre outros)^{35,40}.

Devido à sua heterogeneidade, na atualidade ela é compreendida com seus sintomas classificados em quatro domínios: sintomas positivos, negativos, afetivos e cognitivos³⁴. De acordo com os estudos de Carbon e Correll¹³, as análises fatoriais mostram que os cinco sintomas clássicos pesam em dois fatores: (1) redução da expressão emocional (afeto embotado, alogia) e (2) redução da motivação e do prazer (avolição,

anedonia, dificuldade de socialização). Na verdade, a avolição, como o correlato clínico dos déficits do sistema de recompensa, foi proposta como o principal sintoma negativo do domínio, pois a anedonia, especificamente a "anedonia antecipatória", pode levar à avolição, em que os pacientes são capazes de experimentar prazer semelhante ao do grupo controle, mas falham em antecipar essas atividades como no grupo controle, aparentemente esquecendo a valência positiva que serve para impulsionar o comportamento direcionado para metas em relação às atividades agradáveis^{10,41}.

Acredita-se que 40% a 60% dos indivíduos portadores desse transtorno apresentem algum déficit cognitivo⁴⁰. Essas alterações cognitivas são mais evidentes durante todo o curso evolutivo da doença, inclusive no seu período prodrômico^{35,36,38,40,42}. Os sintomas negativos na esquizofrenia incluem dificuldade de socialização, avolição, anedonia consumatória e antecipatória. Esses sintomas podem ser consistentemente separados de sintomas positivos, além dos sintomas afetivos (depressão e ansiedade), pensamentos e comportamento desorganizados¹³.

2.3 ASPECTOS NEUROPSICOLÓGICOS

A cognição pode ser compreendida como um conjunto de habilidades que os seres humanos possuem para desempenhar diversas atividades no âmbito pessoal, social e ocupacional, tais como: concentrar-se na leitura de um livro, aprender novas informações, solucionar problemas, realizar escolhas, manter uma conversa, entre outras⁴².

Segundo os estudos de Reichenberg⁴³, na manifestação do primeiro episódio com pacientes não-tratados, os déficits cognitivos são prévios ao desenvolvimento do transtorno. A maioria dos estudos clínicos e experimentais sugere que pacientes esquizofrênicos apresentam alterações mais pronunciadas em relação a determinados setores do funcionamento cognitivo, sendo a atenção, a memória e as funções executivas as principais funções afetadas^{35,39}.

Ensaio clínicos⁴⁻⁸ demonstraram que os domínios cognitivos, como memória de aprendizagem, memória de trabalho, funcionamento executivo, além da fluência verbal e do processamento da informação, são prejudicados na maioria dos pacientes com esquizofrenia.

Estudos como os de Papazova, Orlov, Nienow, Jeon e Bulubas⁴⁴⁻⁵⁰ salientam que o comprometimento cognitivo estaria associado a resultados funcionais e sociais ruins em longo prazo³, juntamente com o aumento da manifestação dos sintomas negativos. Vale

frisar que, para esses autores, as disfunções cognitivas são observadas mais especificamente na memória e nas funções executivas.

Já para Jeon⁴⁹, além do comprometimento da memória e das funções executivas, portadores da esquizofrenia geralmente apresentam deficiências, também, na atenção, na memória de trabalho verbal e visuoespacial e no aprendizado. Para Meiron³⁹ e Reichenberg⁴³, essas alterações cognitivas se manifestam devido à disfunção do CPFDL de forma estável desde o início da esquizofrenia, na fase pré-morbida⁴⁹, tendo sua manifestação mais intensa na fase prodrômica e a eclosão, posteriormente. Vale salientar que a disfunção do CPFDL na esquizofrenia geralmente se manifesta por deficiências na atenção executiva.

2.3.1 Atenção

A atenção é o fenômeno de processamento ativo, por meio dos sentidos, das memórias armazenadas e de outros processos cognitivos⁵¹. Ela permite a realização de diversas tarefas diárias, físicas e cognitivas, além de servir como base importante para a atividade de outras funções cognitivas, como funções executivas e memória⁵².

A atenção, segundo o modelo de Petersen e Posner⁵³ pode ser categorizada como um mecanismo de seleção de informações, sendo organizada em três componentes principais: alerta (referente à responsividade automática); orientativa (direcionando o foco atencional); e executiva (processamento e modulação sensorial direcionada voluntariamente ao estímulo)⁵².

De acordo com Reichenberg⁴³, o estado de alerta tem recebido considerável atenção de pesquisa em esquizofrenia, já que estudos^{50,52} supõem que a falta de atenção impediria que muitos tipos de informações fossem processados adequadamente.

2.3.2 Funções Executivas

As funções executivas referem-se a um conjunto de habilidades cognitivas que permite aos seres humanos direcionar seu comportamento a metas, estabelecer etapas para alcançá-las, monitorar e modificar a execução dessas etapas, a fim de resolver problemas imediatos e futuros⁵⁴⁻⁵⁶.

Baseado em estudos de análise fatorial e modelagem por equação estrutural, Diamond⁵⁷ considera que o controle inibitório, a memória operacional e a flexibilidade

cognitiva são os principais componentes das funções executivas. Entretanto, não se excluem outras dimensões das FE propostas por diferentes autores, como monitoramento, fluência, resolução de problemas, planejamento e raciocínio.

O controle inibitório tem como principal função regular e controlar os impulsos comportamentais, além de auxiliar na regulação emocional. É demandado em situações em que as pessoas precisam superar suas predisposições e hábitos de pensamento e de comportamento para se adaptarem. Surge aos 12 meses de idade e apresenta maior desenvolvimento entre três e cinco anos, desenvolvendo-se até meados da adolescência e com declínio no envelhecimento⁵⁶⁻⁵⁹.

Ainda, de acordo com o modelo de Diamond⁵⁷, o controle inibitório inclui o controle da atenção (permitindo que os indivíduos ignorem voluntariamente determinados estímulos, focando em outros mais relevantes e conceituado como atenção seletiva, atenção voluntária, atenção executiva). No controle dos pensamentos, caracteriza-se como a capacidade de suprimir representações mentais indesejadas (inibição cognitiva), por exemplo: pensamentos e memórias. O controle do comportamento e das emoções, permitindo maior autocontrole na capacidade de resistir às tentações e não agir impulsivamente, ou seja, controlar o próprio comportamento e emoções, a fim de controlar seus comportamentos, assim como o atraso de gratificação, o qual permite que os indivíduos persistam em tarefas pouco interessantes em vista de alguma recompensa posterior. Importante salientar que diversos estudos^{13,14,55} evidenciaram um baixo desempenho em tarefas relacionadas ao atraso de gratificação em pacientes com esquizofrenia.

A memória operacional (MO) diz respeito à manutenção mental de informações enquanto se trabalha com elas: “trabalhar com informações que não estão mais perceptualmente presentes”^{57,58,60}. Qualquer tarefa que dependa do tempo para fazer sentido requer da MO, por exemplo: leitura, escrita e compreensão oral. Ela é fundamental para raciocínio, criatividade, planejamento e é dividida em MO verbal e MO visuoespacial.

Importante salientar que a MO está estreitamente relacionada ao controle inibitório, uma vez que a inibição depende da manutenção em mente dos objetivos e regras da tarefa, assim como a MO depende da capacidade de focar atenção às informações relevantes a serem manipuladas, inibindo as irrelevantes⁵⁷.

Diamond⁵⁷ salienta, ainda, que há uma diferença entre MO e a memória de curto prazo (MCP). A MCP refere-se apenas à manutenção mental da informação, enquanto a

MO refere-se à manutenção e manipulação mental da informação. Análises fatoriais as distinguem em crianças, adultos e adolescentes⁵⁹ e seus substratos neuroanatômicos são distintos; enquanto a MO concentra-se na região do córtex pré-frontal dorsolateral, a MCP está localizada no córtex pré-frontal ventrolateral^{56,59}.

Por fim, a flexibilidade cognitiva (FC) refere-se à capacidade de mudar de perspectiva (seja espacial ou interpessoal), de mudar a forma de pensar sobre algo, de adaptar-se a novas demandas, admitir erros e aproveitar oportunidades inesperadas⁵⁷. Ela aparece mais tardiamente no curso do desenvolvimento, mais pronunciado entre 5 e 7 anos de idade e prolonga-se até o final da adolescência, com declínio no envelhecimento.

2.3.3 Memória

A memória está diretamente relacionada com o estado de consciência, o nível de atenção, além do interesse afetivo. E está intimamente ligada ao processo de definição e constituição de cada ser humano^{43,61,62}. Sobre o processo de armazenamento de novas informações, pode-se dividi-lo em três etapas, caracterizadas como: aquisição, consolidação e evocação. Na aquisição, a informação chega até o sistema nervoso pelas estruturas sensoriais, órgãos dos sentidos, as quais transportam a informação recebida até o cérebro. Em seguida, ocorre o processo de consolidação, em que há o armazenamento da informação. Esse armazenamento - que representa a memória - pode ocorrer de duas maneiras distintas: (a) por meio de alterações bioquímicas ou (b) por meio de fenômenos eletrofisiológicos^{63,64}. Nos fenômenos eletrofisiológicos, ao tentarmos memorizar uma situação nova, determinados conjuntos de neurônios continuam disparando durante alguns segundos, retendo temporariamente a informação somente durante o tempo em que ela é necessária, extinguindo-a logo em seguida⁶⁴. Esse tipo de fenômeno tem curta duração e não forma traços bioquímicos, sendo chamado de memória de curto prazo. E, finalmente, após o processo de retenção, inicia-se o processo de evocação das memórias, que compreende o resgate espontâneo ou voluntário das informações outrora armazenadas. O processo de evocação está diretamente relacionado com a organização dos traços mnemônicos, em uma sequência coerente no tempo (integração temporal) e ocorre principalmente no CPF, através de um processo denominado memória de trabalho, o qual já foi detalhado.

No que tange o conteúdo, as memórias podem ser divididas em dois grandes grupos: as explícitas e as implícitas. As memórias explícitas ou declarativas são

consideradas memórias que armazenam fatos e informações autobiográficas e sua aquisição está associada à plena intervenção da consciência. Elas são subdivididas em memórias autobiográficas ou episódicas e memória semântica relacionada a acontecimentos gerais, a qual também é chamada de memória de conhecimento.

Já as memórias implícitas estão relacionadas à forma como aprendemos a fazer coisas ou à aquisição de habilidades motoras ou perceptivas em que a consciência não tem acesso⁶⁵. Exemplos de memórias implícitas: memória de procedimento, *priming* (pré-ativação) e condicionamento operante.

A memória de pré-ativação ou *priming* ou de representação perceptual corresponde à imagem de um evento preliminar à compreensão do que ele significa, enquanto a memória de procedimento, refere-se aos hábitos, habilidades e regras em gerais. Quanto à memória associativa e não-associativa, ambas se relacionam a algum tipo de resposta ou comportamento⁶⁵.

2.4 DOMÍNIOS DA ESQUIZOFRENIA

Por se tratar de um transtorno mental crônico, a esquizofrenia é caracterizada por apresentar sintomas como alterações da sensopercepção, do juízo de realidade, do pensamento e comportamentos bizarros^{30,34,66}. Esses sintomas estão associados a um prejuízo significativo no funcionamento social e ocupacional na vida daqueles que são acometidos pela doença⁶⁷. Apesar dos tratamentos usuais consistirem na utilização de medicamentos antipsicóticos, a maioria dos pacientes com esquizofrenia persiste com comprometimento funcional grave e com baixa qualidade de vida⁶⁸.

No que se refere ao transtorno no campo neurofisiológico, entende-se que há uma subatividade dopaminérgica nas vias mesocorticais, especificamente as que se projetam para os lobos frontais, responsáveis pelos sintomas negativos da esquizofrenia (anergia, anedonia, apatia, avolição, falta de espontaneidade). Enquanto essa subatividade ocorre no lobo frontal, acredita-se que pode servir para desinibir a atividade mesolímbica da dopamina, resultando na hiperatividade dopaminérgica mesolímbica, manifestada nos sintomas positivos da esquizofrenia (alucinação, delírio, entre outros)^{13,14}.

Importante reforçar que se estima que déficits cognitivos podem ser identificados em 40% a 60% dos indivíduos acometidos por essa condição psiquiátrica⁽⁶⁸⁾. Os sintomas negativos na esquizofrenia incluem dificuldade de socialização, avolição, anedonia consumatória e antecipatória. Esses sintomas podem ser consistentemente

separados de sintomas positivos, além dos sintomas afetivos (depressão e ansiedade), pensamentos e comportamento desorganizados¹³.

No que tange a avaliação dos sintomas negativos, em 1983 foi desenvolvida a primeira escala especificamente para eles, *The Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (SANS)¹¹. Andreasen¹¹ definiu os sintomas negativos e os agrupou em cinco fatores: anedonia/falta de sociabilidade, afeto embotado, alogia, avolição/apatia e prejuízo na atenção. Outro instrumento muito usado para verificar a intensidade dos sintomas nessa população é a *Escala das Síndromes Positiva e Negativa* (PANSS), cuja análise de componente principal sugere que o distúrbio é mais bem compreendido por meio de cinco fatores: sintomas negativo, desorganização/cognitivo, excitação, sintomas positivo e sintomas depressivos/ansiedade¹².

A importância da verificação desses sintomas se dá devido a eles serem, entre outros, os principais determinantes do comprometimento funcional na vida daqueles portadores do transtorno¹⁴. Recentemente, Fervaha¹⁴ identificou que déficits motivacionais estavam presentes em mais de 75% de uma coorte de pacientes na faixa etária entre 18 e 35 anos. Para os autores, esses déficits compõem o núcleo dos sintomas negativos da esquizofrenia e são manifestados no início do curso da doença¹⁴.

As consequências dos quadros clínicos decorrentes de transtornos psicóticos na vida social dos pacientes, bem como a complexidade de tais transtornos, representam desafios para as diversas abordagens terapêuticas, exigindo intervenções de diversas naturezas². A intervenção terapêutica em sujeitos diagnosticados com esquizofrenia deve levar em consideração, quanto aos objetivos gerais, a redução dos sintomas e o incremento da funcionalidade social³.

2.5 A ESTIMULAÇÃO TRANSCANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (ETCC)

A prática da neuromodulação não invasiva (em inglês *Non-invasive brain stimulation*, ou *NIBS*) data de 50 anos antes de Cristo, quando Scribonius Largus, médico do imperador romano Claudius (43-48 d.C.) descreveu em seu livro *Compositiones Medicae* (Largus, 1529) a aplicação no crânio da descarga elétrica do peixe-torpedo, de até 50V, para aliviar dores de cabeça⁶⁹. Ainda naquele mesmo período, no Império Muçulmano, outra espécie do peixe-torpedo foi usada para o controle de crises convulsivas em pacientes⁷⁰. Já no início do século XI, Ibn-Sidah, médico nascido na Espanha, sugeriu o uso do peixe-gato elétrico no tratamento da epilepsia⁷¹. Um ponto a

salientar é que, ao descobrirem que o fato de o peixe ser oriundo do meio marítimo e, portanto, apresentar solução salina no seu meio exterior, isso fazia com que o contato entre o animal e o paciente apresentasse baixa resistência à corrente elétrica⁷⁰.

No que respeita a essa modalidade, no século XVIII sua aplicabilidade estava relacionada ao público leigo que, em seguida, deu espaço aos experimentos empíricos e terapêuticos, datando de 1750 a 1950⁷². Entre 1950 e 1998, essa prática perdeu um pouco sua popularidade, com o advento da eletroconvulsoterapia (ECT) e o desenvolvimento da psicofarmacologia⁷³. No entanto, desde 1985, novos estudos têm retomado esta prática. Contudo, a neuromodulação deixou de ser apenas elétrica para a ser, também, magnética. Dessa forma, com objetivos bem delimitados e específicos, a neuromodulação passa a compor o escopo de práticas terapêuticas^{69,72,74,75}.

Ao final do século XX, a neuromodulação passou por grande transformação com os avanços da eletroconvulsoterapia (ECT), em especial a partir de estudos da eletrofisiologia animal⁷¹. Vale ressaltar que a prática da ECT começou na Itália em 1896 com o professor Ézio Sciamanna e, devido aos seus bons resultados no tratamento de pacientes com condições psiquiátricas graves, essa prática de indução de crise convulsiva terapêutica passou a ser adotada na Europa e nos Estados Unidos, principalmente após a 2ª Guerra Mundial⁷⁶. No entanto, devido à sua eficácia, a ETC passou a ser aplicada de forma indiscriminada e assumiu um caráter punitivo nos hospitais psiquiátricos, tornando-se uma prática estigmatizada, principalmente por pacientes, familiares dos pacientes e profissionais de saúde, quando passou a ser subutilizada⁷³.

Na contramão, a ETCC é uma intervenção segura, cujo efeitos adversos são leves e transitórios⁷¹. Além disso, tem sido amplamente usada como tratamento em diversos tipos de psicopatologias: doença de Parkinson^{77,78}, reabilitação motora pós-AVC^{79,80}, depressão²⁷⁻²⁹, epilepsia^{79,80} e dependência química⁸¹⁻⁸⁴.

Além dessas psicopatologias citadas, a ETCC tem sido bem avaliada por apresentar grande potencial como tratamento complementar para sintomas persistentes de esquizofrenia^{85,86}. Ela usa correntes elétricas fracas, fornecidas por eletrodos aplicados no couro cabeludo sobre a área cortical alvo, para induzir mudanças sustentadas no potencial de membrana e excitabilidade de células corticais e fibras³¹.

Em seu princípio, a ETCC utilizou a estimulação anódica que facilita a despolarização da membrana, aumentando a excitabilidade cerebral, enquanto a estimulação catódica reduz a excitabilidade cerebral^{31,86}. Entre as várias técnicas de estimulação cerebral não invasiva, nos últimos anos, a ETCC atraiu um interesse

significativo como tratamento complementar para sintomas resistentes a medicamentos, a exemplo da esquizofrenia, devido à sua segurança²³ e eficácia no tratamento de outros transtornos como a depressão²⁶⁻²⁹.

Trata-se de uma intervenção neuromodulatória não invasiva, bem tolerada e segura. Essa técnica envolve a aplicação de baixa intensidade de corrente contínua (2 mA), por meio de eletrodos colocados no couro cabeludo, resultando em neuromodulação específica de polaridade de regiões focais do cérebro⁸⁷. Pesquisas recentes, bem como relatos de casos, sugeriram efeitos benéficos da ETCC em vários componentes clínicos da esquizofrenia que não respondem aos medicamentos antipsicóticos; esses componentes incluem alucinações¹⁵ sintomas negativos^{86,88} e déficits cognitivos²⁶.

As evidências sugerem uma associação entre sintomas negativos e hipoatividade pré-frontal dorsolateral esquerda²¹; e a estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) de alta frequência, aplicada sobre o córtex pré-frontal dorsolateral, foi relatada por melhorar os sintomas negativos na esquizofrenia, bem como a depressão maior⁸⁹.

3 OBJETIVOS

Esta seção apresenta os objetivos estabelecidos para este estudo, indicando os resultados esperados.

3.1 GERAL

Revisar na literatura científica os efeitos da ETCC no tratamento dos sintomas negativos e cognitivos característicos da esquizofrenia.

3.2 ESPECÍFICOS

- Verificar o efeito fisiológico e cognitivo do tratamento da esquizofrenia com a ETCC;
- Analisar e interpretar as informações e dados coletados e realizar análises estatísticas (metanálise), a fim de comparar os efeitos do tratamento a partir da ETCC;
- Avaliar a qualidade das produções científicas já publicadas e sintetizar seus dados.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Esta seção compreende o percurso metodológico adotado neste estudo para dar cumprimento aos objetivos estabelecidos.

4.1 COLETA DE DADOS

A busca de dados foi baseada na estratégia PICOT, onde foram identificadas palavras-chave para cada componente referente à temática estudada. Em seguida, por meio do *Medical Subject Headings* (MESH) no *PubMed*, foram identificados os descritores, ainda orientados pela estratégia PICOT. Os *entry terms* também foram considerados para composição da estratégia de busca. Desenvolvida a estratégia no *PubMed*, ela foi reproduzida nas demais bases, seguindo as devidas adaptações: Cochrane Library, EMBASE e SCOPUS.

A busca eletrônica foi realizada por dois revisores independentes nas bases de dados *MEDLINE/PubMed*, Registro Central de Ensaios Controlados (Cochrane Library), EMBASE e SCOPUS até a data de 6 de setembro de 2021. As palavras-chave usadas nas pesquisas foram: "*schizophrenia*", "*psychotic disorders*", "*schizophrenia spectrum and other psychotic disorders*", "*negative symptoms*", "*cognition*", "*controlled clinical trial*", "*randomized clinical trial*", "*intervention study*", "*randomized crossover clinical trial*", "*transcranial direct current stimulation*", "*tDCS*", "*brain polarization*", "*non-invasive brain stimulation*". A utilização das aspas para cada componente da estratégia PICOT permitiu os cruzamentos dos descritores, utilizando-se o operador booleano *OR* e, entre os componentes, foi utilizado o operador booleano *AND*, caracterizando *P AND I AND C AND O*, sem limite de data inicial.

4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Este estudo se propôs a responder a seguinte questão norteadora: - A ETCC pode ser eficaz no tratamento dos sintomas cognitivos e negativos em pessoas com esquizofrenia? Para formulação desta questão, utilizou-se a estratégia PICOT, que representa um acrônimo formado pela inicial das palavras População ou problema, Intervenção ou tratamento de interesse, Comparação ou controle e *Outcomes* (Desfecho)

e *Study type* (Tipo de estudo). Os elementos que compuseram a estratégia PICOT para formulação desta questão estão descritos no quadro abaixo.

Quadro 1. Descrição da estratégia PICOT

Acrônimo	Definição	Descrição no estudo
P	Paciente/População	Indivíduos com diagnóstico de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo com idade mínima de 18 anos
I	Intervenção	Intervenção a ETCC associada ou não à psicofarmacoterapia e que tiveram avaliação de sintomas negativos e/ou cognitivos
C	Comparação	Com grupos controle
O	<i>Outcomes</i> (desfecho/resultados)	Mudanças de escores dos sintomas negativos e cognitivos
T	<i>Study type</i> (tipo de estudo)	Ensaio clínico randomizado e caso-controle

Fonte: Dados da pesquisa.

Como descrito no Quadro 1, os estudos que compuseram o banco de dados foram ensaios clínicos randomizados controlados e envolvendo indivíduos com diagnóstico de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, de acordo com os critérios diagnósticos firmados pelos DSM e outros critérios de classificação diagnóstica (ICD-10, MINI, SCID, CIDI), com idade mínima de 18 anos. Para inclusão nesta revisão sistemática, os estudos deveriam ter como intervenção a estimulação transcraniana por corrente contínua associada ou não à psicofarmacoterapia, bem como avaliação dos sintomas negativos e/ou cognitivos.

Importante salientar que estudos envolvendo indivíduos sem diagnóstico de esquizofrenia e com sintomas negativos e cognitivos atribuídos a outros contextos clínicos foram excluídos do banco de dados, além de estudos pré-clínicos, revisões de literatura, relatos de casos e estudos com seres não humanos. Ademais, como critério elegível, era necessário que no estudo houvesse um grupo para comparação de interesse, composto por indivíduos com diagnóstico de esquizofrenia que, em relação à ETCC ativa, fossem randomizados para sem tratamento / tratamento simulado / controle com placebo.

Por fim, os desfechos de interesse sobre os resultados da gravidade dos sintomas negativos e cognitivos foram medidos pelas escalas *Assessment of Negative Symptoms* (SANS), *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) ou *Matrics Consensus Cognitive Battery* (MCCB). Os escores das escalas de avaliação sintomatológica utilizados foram aqueles obtidos imediatamente após a ETCC. Nesse caso, não foram analisados

dados de *follow-up*. Melhorias na gravidade dos sintomas (eficácia) e relatos de eventos adversos (tolerabilidade/segurança) também foram identificados, fornecendo interpretação para a efetividade do tratamento.

4.3 EXTRAÇÃO DE DADOS

Em função desta metanálise ser de desfechos contínuos, foi necessário extrair a média de cada estudo, o desvio padrão e o número total de pacientes avaliados (N), após a intervenção para o desfecho de interesse. Vale salientar que apenas um estudo³¹ informou o erro padrão e não o desvio padrão, sendo necessário calcular o erro padrão para encontrar o desvio padrão.

Para as variáveis contínuas, calculou-se a diferença de médias ponderadas (modelo de efeito randômico) com intervalo de confiança de 95% correspondente. Quando necessário, os dados originais foram transformados para bases logarítmicas visando a sua melhor distribuição ou em escalas que apresentassem propriedades similares, as quais entraram na metanálise.

Os itens dos estudos incluídos no banco de dados da pesquisa foram: nome do primeiro autor, ano de publicação, dados clínicos, como: características dos participantes (sexo, diagnóstico e critérios), número de sujeitos participantes dos estudos (experimental e controle), parâmetros da ETCC (número de sessões, local de aplicação dos eletrodos, duração das sessões e intensidade) e as medidas de resultados (escalas para avaliar sintomas negativos e testes para avaliação da cognição) (Tabela 2).

4.4 AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS

Para avaliação do risco de viés (Tabela 2), foram utilizados os critérios do *Cochrane Handbook for Systematic Intervention Reviews*, organizados em sete domínios de vieses, categorizados em: 1) geração de sequência aleatória, 2) ocultação de alocação, 3) cegamento dos participantes e da equipe, 4) ocultação da avaliação dos resultados, 5) dados de resultados incompletos, 6) relatórios seletivos e 7) outro preconceito^{90,91}.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi desenvolvida por meio do método sugerido pela Colaboração Cochrane⁹⁰, no intuito de diminuir o risco de viés. A qualidade metodológica de cada ensaio clínico randomizado incluído foi avaliada por meio da ferramenta RoB 2.0 (*RoB 2: a revised tool for assessing risk-of-bias tool in*

randomised trials), atualmente a principal ferramenta recomendada pela Colaboração Cochrane^{90,92}.

Para avaliar a qualidade dos estudos, utilizaram-se os critérios da *Physiotherapy Evidence Database* (PEDro) (Tabela 4). A PEDro é uma base de dados específica para estudos que investigam a eficácia de intervenções em fisioterapia^{93,94}, mas que pode ser utilizada para estudos da área de saúde em geral. Essa base de dados foi criada em 1999, por um grupo de fisioterapeutas australianos do Centro de Fisioterapia Baseada em Evidências, da Universidade de Sydney, com o objetivo de maximizar a eficácia dos serviços de fisioterapia e facilitar a aplicação prática da melhor evidência existente⁹³.

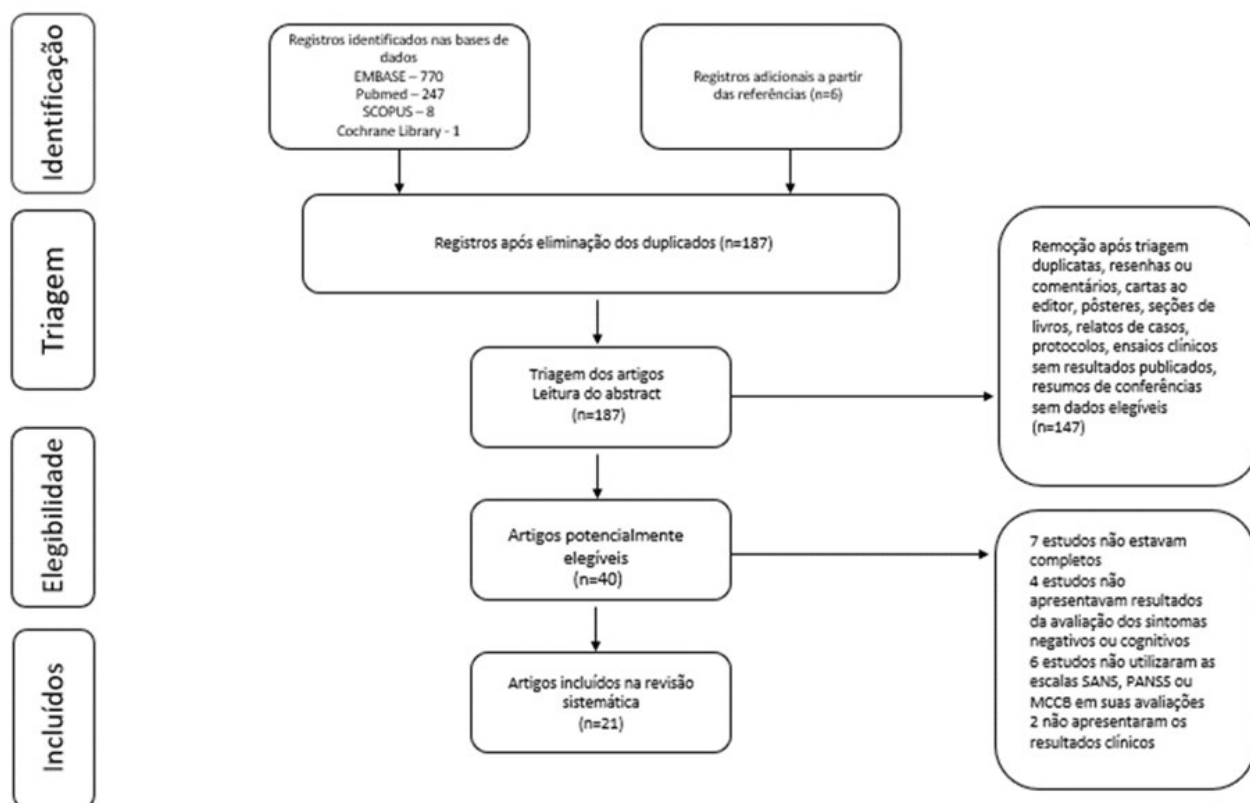
5 RESULTADOS

Esta seção apresenta os resultados obtidos, segundo o método adotado e os objetivos estabelecidos.

5.1 ESTUDOS INCLUÍDOS

Identificou-se, na pesquisa inicial, um total de 1.032 publicações indexadas nas bases de dados selecionadas. Destas, 845 foram removidas por serem duplicatas, resenhas ou comentários, cartas ao editor, pôsteres, seções de livros, relatos de casos, protocolos, ensaios clínicos sem resultados publicados, resumos de conferências sem dados elegíveis, além de estudos não relacionados à ETCC, com relação aos sintomas negativos ou deficiências cognitivas da esquizofrenia. Restaram 21 artigos completos para avaliação por preencheram os critérios de inclusão, sendo selecionados para a metanálise. Destes, 18 estudos contemplaram sintomas negativos da esquizofrenia como resultado primário, 9 foram elegíveis para déficits cognitivos e 7 avaliaram tanto os sintomas negativos, como cognitivos (Figura 1), enquanto 14 estudos abordaram alterações cognitivas, seja em conjunto com sintomas negativos, seja apenas alterações cognitivas (6).

Figura 2. Diagrama de fluxo PRISMA de estudos incluídos/excluídos



Fonte: Dados da pesquisa.

5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Esta seção apresenta as características dos estudos, detalhada em duas abordagens: sintomas negativos e déficits cognitivos.

5.2.1 Sintomas Negativos

Incluíram-se 19 estudos nessa metanálise que abordaram os sintomas negativos^{18,21,30,34,47,49,50,66,85,89,96-104}, com o total de 834 sujeitos com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo. Destes, 420 compuseram o grupo experimental e 414, o grupo placebo. Dentre eles, 6 estudos recrutaram sujeitos com esquizofrenia e alucinações auditivas persistentes^{18,22,66,97,100,102}. Um estudo⁹⁹ recrutou sujeitos fumantes regulares. De acordo com os parâmetros da ETCC, 7 estudos conduziram estímulos duas vezes por dia^{89,96-98,101,102,105}, enquanto 6 estudos conduziram sessões uma vez por dia^{34,49,66,86,99,100}.

Ao menos 4 estudos tiveram menos do que dez sessões^{89,99-101}; e estudos utilizaram a *Escala para Avaliação de Sintomas Negativos (SANS)*^{30,98} e todos utilizaram a *Escala das Síndromes Positiva e Negativa (PANSS)*. Todos os estudos utilizaram 2 mA de intensidade. (Quadro 2)

5.2.2 Déficits Cognitivos

No que tange à avaliação da cognição, incluíram-se nesta metanálise 12 estudos que abordaram as alterações cognitivas^{34,45-47,49,50,86,99,104-107}; a memória de trabalho foi investigada em 11 estudos^{16,30,34,45-47,49,50,99,104,105,107}; 3 estudos usaram a tarefa *N-back* para avaliar a memória de trabalho^{46,47,104}; 3 utilizaram o teste de trilhas para avaliar as funções executivas^{22,30,46} e 7 avaliaram a atenção^{34,46,49,86,99,105,107}.

A ferramenta *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS - MCCB)* foi usada em cinco estudos^{34,45,49,99,105}. Além disso, um estudo¹⁰⁸ empregou a bateria de *Avaliação Breve para Cognição na Esquizofrenia (BACS)*. E Bulubas (50) utilizou a *Bateria Neurocognitiva Computadorizada Penn (Penn-CNB)*.

Quadro 2. Características dos estudos incluídos usando ETCC como intervenção.

Autores/ano	n	Active: Sham:	Diagnóstico/ Critério diagnóstico	Número de sessões (sessão/dia)	Onde os eletrodos foram colocados		Duração (minutos)	Escala utilizadas para avaliar os sintomas negativos	Intensidade	Escala utilizada para avaliar cognição
					Anodo	Catodo				
Brunelin et al. (2012)	30	15	Esquizofrenia (DSM-IV)	5/2	CPF DL	JTP Esquerda	20	PANSS	2 mA	-
Bulubas et al. (2021)	90	48	Esquizofrenia (DSM-IV)	2/5	CPF DL	JTP	20	SANS/PANSS	2 mA	Penn-CNB
Chang et al. (2020)	60	30	Esquizofrenia ou Esquizoafetivo (DSM-IV)	10/5	CPF DL	JTP Esquerda	20	PANSS	2 mA	TMT-A; TMT-B; WCST; CPT-II; TOL
Chang et al. (2019)	60	30	Esquizofrenia (DSM-IV)	10/5	CPF DL	JTP Esquerda	20	PANSS	2 mA	Digit Span, TMT-A, TMT-B, CPT, TOL, WCST
Fitzgerald et al. (2014)a unilateral	24	13	Esquizofrenia e esquizoafetivo (MINI)	15/1	CPF DL	JTP Esquerda	20	PANSS	2 mA	-
Fitzgerald et al. (2014)b Bilateral	24	11	Esquizofrenia e esquizoafetivo (MINI)	15/1	Ambos CPF DL	Ambos JTP	20	PANSS	2 mA	-
Fröhlich et al. (2016)	26	13	Esquizofrenia ou esquizoafetivo (DSM-IV)	5/1	CPF DL	JTP Esquerda	20	PANSS	2 mA	-
Gomes et al. (2018)	24	12	Esquizofrenia (DSM-IV)	110/1	CPF DL	CPF DL	20	PANSS	2 mA	MCCB
Hoy et al. (2016)	11	11	Esquizofrenia e esquizoafetivo (MINI)	1/1	CPF DL	Área supraorbital contralateral	20	PANSS	2 mA	-
Jeon et al. (2018)	52	25	Esquizofrenia (DSM-5)	10/1	CPF DL	CPF DL	20	PANSS/ CGI- SCH	2 mA	MCCB, WCST
Kantrowitz et al. (2019)	89	47	Esquizofrenia (DSM-IV)	5/2	CPF DL	JTP Esquerda	20	PANSS	2 mA	-
Koops et al. (2018)	54	28	Esquizofrenia (DSM-IV)	5/2	CPF DL	JTP Esquerda	20	PANSS	2 mA	Teste de Stroop, TMT-A, TMT-B
Lindenmayer et al. (2019)	28	15	Esquizofrenia ou Esquizoafetivo (DSM-IV)	40/2	CPF DL	JTP Esquerda	20	PANSS	2 mA	MCCB

Continua

Continuação

Autores/ano	n	Active: Sham:	Diagnóstico/ Critério diagnóstico	Número de sessões (sessão/dia)	Onde os eletrodos foram colocados		Duração (minutos)	Escalas utilizadas para avaliar os sintomas negativos	Intensidade	Escalas utilizadas para avaliar cognição
					Anodo	Catodo				
Meiron et al. (2021)	31	19 12	Esquizofrenia ou Esquizoafetivo (DSM-IV)	10/2	CPFDL Esquerdo	Região temporoparietal	20	PANSS	2 mA	MMSE
Mellin et al. (2018)	14	7 7	Esquizofrenia ou Esquizoafetivo (DSM-IV)	10/2	CPFDL Esquerdo	JTP Esquerda	20	PANSS	2 mA	BACS
Mondino et al. (2016)	23	11 12	Esquizofrenia (DSM-IV)	10/2	CPFDL Esquerdo	JTP Esquerda	20	PANSS	2 mA	-
Orlov et al. (2016)	49	22 25	Esquizofrenia (DSM-IV)	1/2	CPFDL Esquerdo	Área supraorbital	30	PANSS	2 mA	CogState battery; Wechsler
Palm et al. (2016)	20	10 10	Esquizofrenia paranoide ou desorganizada (DSM-IV)	10/1	CPFDL Esquerdo	Crista supraorbital contralateral	20	SANS/PANSS	2 mA	SOPT, TMT-A, TMT-B
Smith et al. (2015)	30	15 15	Esquizofrenia ou psicose esquizoafetiva e fumante regular (DSM-IV)	5/1	CPFDL Esquerdo	Crista supraorbital contralateral	20	PANSS	2 mA	MCCB
Smith et al. (2020)	46	24 21	Esquizofrenia com déficits cognitivos significativos (DSM-IV)	10/1	CPFDL Esquerdo	Crista supraorbital contralateral	20	PANSS	2 mA	MCCB
Valiengo et al. (2019)	100	50 50	Esquizofrenia (DSM-IV)	120/2	CPFDL Esquerdo	Temporoparietal	20	SANS/PANSS	2 mA	-

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: MMSE - Mini-Mental State Examination; PANSS - Positive and negative syndrome scale; SANS - Assessment of Negative Symptoms; MCCB - MATRICS consensus cognitive battery; SOPT - speed of processing training; TMT-A Trail Making Test A; TMT-B - Trail Making Test B; BACS - Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia; WCST - Teste Wisconsin de classificação de cartas; CPT - Continuous Performance Test; CPFDL - Córtex pré-frontal dorsolateral; JTP - Junção temporoparietal; Wechsler - Escalas Wechsler de Inteligência; TOL - Tower of London. M.I.N.I. - Mini-International Neuropsychiatric Interview; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª edição; DSM-5 - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5ª edição; Penn-CNB - Penn Computerized Neurocognitive Battery.

6 METANÁLISE

Para avaliar os efeitos da ETCC, realizou-se a metanálise reunindo os dados disponíveis dos ensaios clínicos. Devido à variabilidade dos resultados, o tamanho de efeito foi calculado usando o modelo de efeitos aleatórios e apresentado a diferença média padronizada (SMD), com intervalos de confiança de 95% (ICs). Em função das diferentes metodologias aplicadas nos tratamentos, apesar da existência de um padrão indicativo, utilizou-se o modelo de efeitos aleatórios porque as estimativas do efeito do tratamento foram diferentes entre os estudos, devido à variabilidade de amostragem de cada um.

6.1 SINTOMAS NEGATIVOS

A Figura 2 demonstra maior proporção do grupo experimental que obteve resultados favoráveis com o uso da ETCC, apresentando um intervalo de confiança variando de -0,57 a -0,04, com um P de 0,0010, em comparação ao grupo controle. Este estudo em metanálise foi desenvolvido usando o *Review Manager Versão 5.4*. A avaliação dos efeitos da estimulação foi aferida por meio da subescala de sintomas negativos da PANSS de cada estudo. Devido à quantidade de estudos, a heterogeneidade foi moderada. Utilizou-se o modelo de análise de efeito randomizado. Considerando que os escores de mudança da linha de base e pós-estimulação foram extraídos e misturados, utilizou-se o SMD como estatística resumida. A diferença entre ETCC no grupo experimental e no grupo controle com sintomas negativos na esquizofrenia não atingiu o nível de significância na análise geral (SMD: -0,30, IC 95%: -0,57, -0,03) (mostrado na Figura 2).

Na análise geral, houve heterogeneidade estatística entre os efeitos estimados pelos diferentes estudos ($I^2 = 61\%$). Como houve heterogeneidade significativa nos sintomas negativos na análise principal, realizou-se análise de subgrupo para avaliar se houve fatores que poderiam influenciar os resultados de heterogeneidade. Após realizar uma análise de subgrupo nos sintomas negativos, excluindo um estudo por vez, o resultado permaneceu significativo.

Tabela 1. Comparação entre pacientes que se submeteram a ETCC, grupo experimental e pacientes controle.

Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
Brunelin et al. (2012)	-11.93	13.59	15	5.57	17.96	15	5.9%	-1.07 [-1.84, -0.30]	
Chang et al. (2019)	-0.49	0.82	30	-0.08	0.82	30	8.1%	-0.49 [-1.01, 0.02]	
Chang et al. (2020)	-17.78	10.89	30	-3.52	10.89	30	7.7%	-1.29 [-1.85, -0.73]	
Fitzgerald et al. (2014)	16.6	5.9	13	19.4	5.2	11	5.5%	-0.48 [-1.30, 0.33]	
Fröhlich et al. (2016)	19.23	6.82	13	16.31	6.2	13	5.8%	0.43 [-0.35, 1.21]	
Gomes et al. (2018)	25.5	6.74	12	26.92	10.48	12	5.7%	-0.16 [-0.96, 0.65]	
Jeon et al. (2018)	22.04	6.78	25	20.85	5.16	27	7.8%	0.20 [-0.35, 0.74]	
Kantrowitz et al. (2019)	-4.4	19.4	37	0.6	25.4	35	8.6%	-0.22 [-0.68, 0.24]	
Lindenmayer et al. (2019)	18.23	3.12	15	18.69	2.01	13	6.1%	-0.17 [-0.91, 0.58]	
Mellin et al. (2018)	12	6.51	7	13	4.08	7	4.1%	-0.17 [-1.22, 0.88]	
Orlov et al. (2017)	13.9	4.7	22	14.5	5.4	25	7.5%	-0.12 [-0.69, 0.46]	
Palm et al. (2016)	16.6	6.92	10	26.6	4.17	10	4.1%	-1.68 [-2.73, -0.63]	
Smith et al. (2015)	20.08	8.23	17	20.47	5.01	16	6.6%	-0.06 [-0.74, 0.63]	
Smith et al. (2020)	17.5	1.18	24	17.05	1.26	21	7.4%	0.36 [-0.23, 0.95]	
Valeingo et al. (2020)	22.04	4.4	50	22.88	4.77	50	9.2%	-0.18 [-0.57, 0.21]	
Total (95% CI)			320			315	100.0%	-0.30 [-0.57, -0.04]	

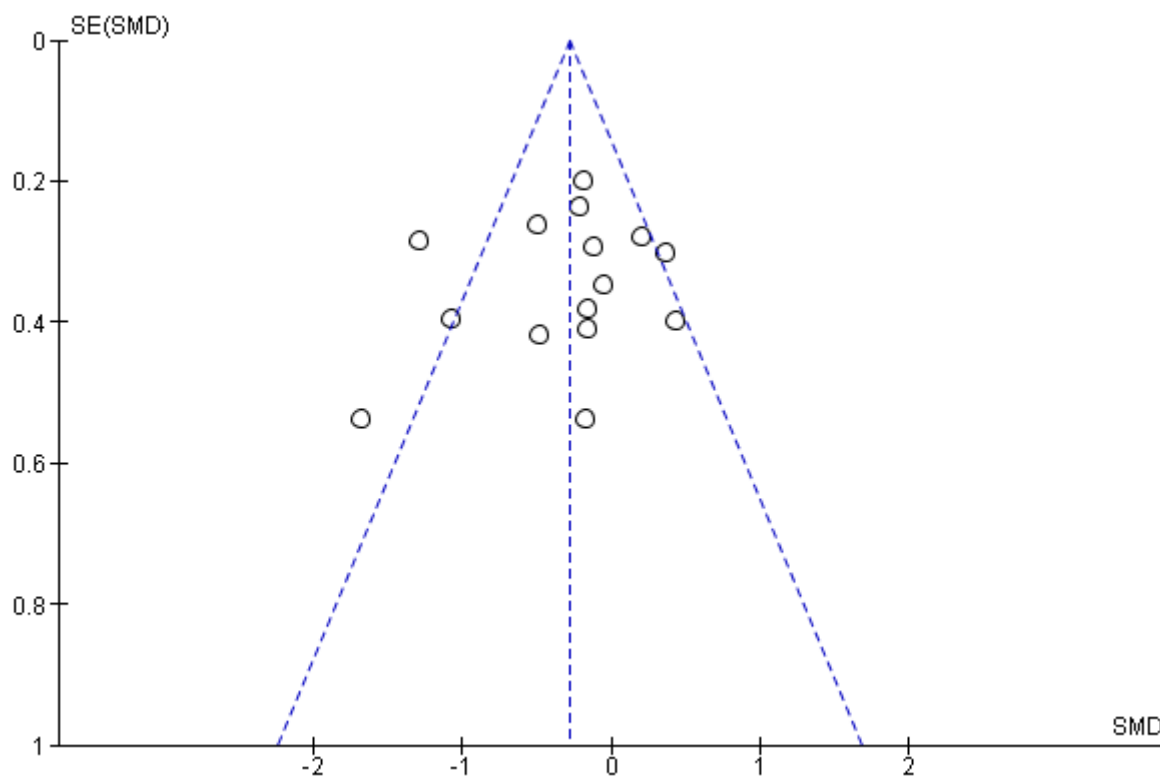
Heterogeneity: Tau² = 0.16; Chi² = 36.21, df = 14 (P = 0.0010); I² = 61%
Test for overall effect: Z = 2.24 (P = 0.03)

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: IC = Intervalo de Confiança de 95%; Ch² = teste estatístico qui-quadrado; df = graus de liberdade; P = significância estatística; I² = teste para quantificar a heterogeneidade; Z = teste estatístico da significância do efeito geral.

A análise dos subgrupos foi realizada com base nas características dos participantes: colocação dos eletrodos (unilateral ou bilateral), total de sessões (até dez sessões) e frequência de estimulação (duas vezes por dia). A análise de subgrupo, incluindo estudos com a maior frequência de estimulação de duas vezes ao dia, revelou uma diferença significativa nos efeitos terapêuticos entre o grupo experimental e o grupo controle (SMD: -0,23, IC 95%: -0,47 a -0,02), como consta na Figura 4.

Figura 3. Funil *plot* da ETCC no tratamento dos sintomas negativos



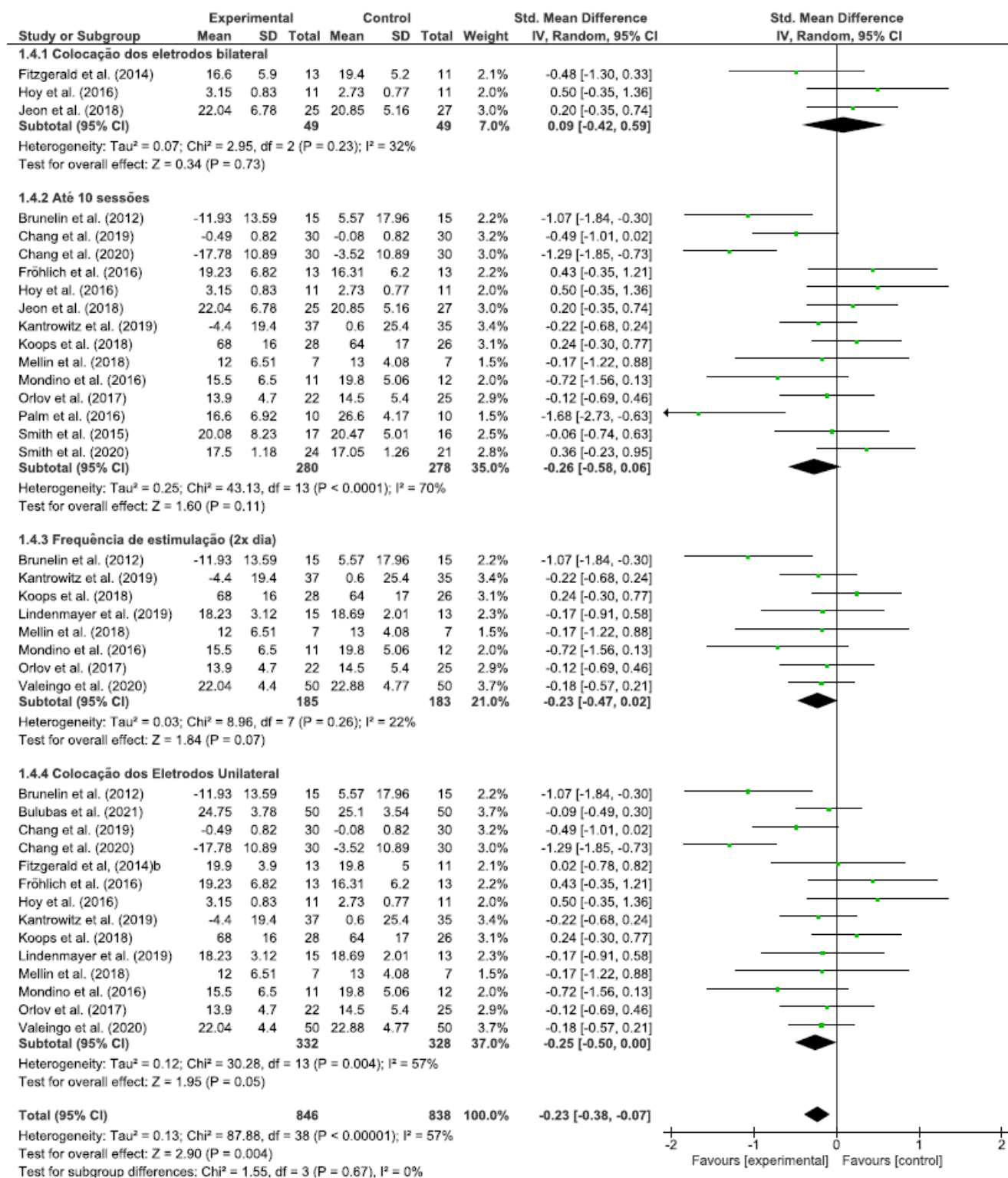
Fonte: Dados da pesquisa.

O gráfico do funil (*funnel plot*) – Figura 3 – é útil para identificar a existência de assimetrias. É válido observar na Figura 3 que as razões para as assimetrias no gráfico do funil, onde o eixo x encontra o tamanho do efeito e no eixo y, o inverso da variância, os estudos se deslocaram para um único lado, sugerindo viés de publicação. No entanto, apesar da maior concentração de estudos em um dos lados do funil, o que caracterizaria um viés de publicação, ainda há uma distribuição simétrica, em se tratando do peso dos estudos, o que pressupõe que os estudos com resultados negativos foram publicados, justificando a simetria no funil.

6.2 ANÁLISE DOS SUBGRUPOS

Visando analisar a heterogeneidade dos estudos e para evitar uma superestimativa no efeito do tratamento, desenvolveu-se a análise de subgrupo. Esta consistiu em dividir a amostra em quatro grupos para avaliar separadamente cada um deles. A separação dos grupos foi feita a partir de variáveis clínicas, como (1) o local da colocação dos eletrodos, (2) com que frequência houve a estimulação por dia e (3) o número de sessões, conforme já indicado.

Figura 4. Divisão por subgrupo. Grupo 1.4.1 Colocação do eletrodo bilateral. Grupo 1.4.2 Total de dez sessões. Grupo 1.4.3 Frequência da estimulação (2x/dia). Grupo 1.4.4 Colocação do eletrodo unilateral. Comparação entre pacientes que se submeteram a ETCC, grupo experimental, e pacientes controle.



Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: Intervalo de Confiança de 95%; Ch² = teste estatístico qui-quadrado; df = graus de liberdade; P = significância estatística; I² = teste para quantificar a heterogeneidade; Z = teste estatístico da significância do efeito geral.

No que diz respeito aos tipos de heterogeneidade, pode-se analisar, no presente resultado, uma heterogeneidade metodológica (referente às diferenças nos desenhos de estudo), que possibilita as variações relacionadas à randomização, sigilo da alocação, mascaramento, perdas/exclusões; e também a heterogeneidade clínica, onde as diferenças entre os estudos em características chave dos participantes, intervenções ou desfechos, consistem na diferença real entre os estudos, em detrimento de suas características, como participantes (critérios de inclusão e exclusão, diagnóstico etc), intervenção (tipo, dose, duração etc), desfechos clínicos (tipo, escala, ponto de corte, duração de acompanhamento).

Neste estudo, quando foram identificadas heterogeneidades no efeito do tratamento, optou-se pela abordagem de explorar a heterogeneidade por meio da análise de subgrupo (subgrupo de ensaios clínicos ou subgrupo de participantes, análise estatística das características do estudo, como localização dos eletrodos, frequência das sessões e a quantidade de sessões). Dos subgrupos analisados, o subgrupo 1.4.4 Colocação do Eletrodo Unilateral foi considerado estatisticamente significativo (p -valor = 0,05), demonstrando que a colocação unilateral dos eletrodos é uma característica a ser explorada, pois modifica o efeito do tratamento.

6.3 COGNIÇÃO

Compreende-se como cognição todo o processamento de informações que o cérebro humano desenvolve para perceber o mundo à sua volta. Ela é essencial para o desempenho eficaz em diversas ocupações diárias, tais como: trabalho, atividades educacionais, gerenciamento doméstico e brincadeiras e lazer. A cognição também é responsável no desenvolvimento humano pela capacidade de aprender, reter e usar novas informações em resposta às mudanças na vida cotidiana. Didaticamente, a cognição é dividida em domínios cognitivos, eles envolvem o conhecimento e o desenvolvimento de habilidades com foco na resolução de problemas. Esses domínios são fundamentais para o funcionamento da vida dos seres humanos. Por isso, é importante entender o que e quais são esses domínios cognitivos. Na psicologia cognitiva são considerados domínios cognitivos a inteligência, a atenção, a memória, as funções executivas, a velocidade de processamento e a habilidade visuoespacial.

6.4 MEMÓRIA DE TRABALHO

Como já apresentado ao longo deste estudo, a Memória de Trabalho compreende a habilidade de reter certa quantidade de informações para utilização imediata, assim como a manipulação dessas informações brevemente retidas. Apesar dos estudos cruzarem a linha vertical, o diamante esteve presente a favor do grupo experimental. Isto configura que houve uma melhora significativa da memória de trabalho dos sujeitos da pesquisa. Chama-se atenção para os estudos de Smith⁹⁹ e Orlov⁴⁷ que não cruzaram a linha vertical.

Tabela 2. Comparação entre pacientes que se submeteram a ETCC, grupo experimental e pacientes controle.

Study or Subgroup	Experimental			Controle			Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Bulubas et al. (2021)	0.03	1.6	50	-0.01	1.75	50	13.5%	0.02 [-0.37, 0.42]
Chang et al. (2020)	0.76	0.3	30	0.71	0.2	30	11.1%	0.19 [-0.31, 0.70]
Gomes et al. (2018)	-2.67	6.3	12	-1.17	7.8	12	6.7%	-0.20 [-1.01, 0.60]
Jeon et al. (2018)	1.28	9.95	25	-0.07	7.6	27	10.4%	0.15 [-0.39, 0.70]
Lindenmayer et al. (2019)	2.5	9.76	8	-2.6	9.7	8	4.9%	0.50 [-0.50, 1.50]
Meiron et al. (2021)	80	22.9	11	96.5	14.7	8	5.3%	-0.79 [-1.74, 0.16]
Mellin et al. (2018)	-0.56	5.52	7	-0.28	3.8	7	4.6%	-0.06 [-1.10, 0.99]
Orlov et al. (2017)	0.71	1.35	19	-0.02	0.82	21	8.8%	0.65 [0.01, 1.29]
Palm et al. (2016)	1.3	4.36	10	0.3	3.75	10	5.9%	0.24 [-0.64, 1.12]
Papazova et al. (2018)	0.3	1.27	40	0.13	1.3	40	12.5%	0.13 [-0.31, 0.57]
Smith et al. (2015)	4.04	5.7	14	-3.29	5.6	16	6.8%	1.26 [0.47, 2.06]
Smith et al. (2020)	0.46	6.12	24	3.65	6.1	21	9.5%	-0.51 [-1.11, 0.08]
Total (95% CI)			250			250	100.0%	0.13 [-0.12, 0.39]

Heterogeneity: Tau² = 0.08; Chi² = 20.08, df = 11 (P = 0.04); I² = 45%
 Test for overall effect: Z = 1.01 (P = 0.31)

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: Intervalo de Confiança de 95%; Ch² = teste estatístico qui-quadrado; df = graus de liberdade; P = significância estatística; I² = teste para quantificar a heterogeneidade; Z = teste estatístico da significância do efeito geral.

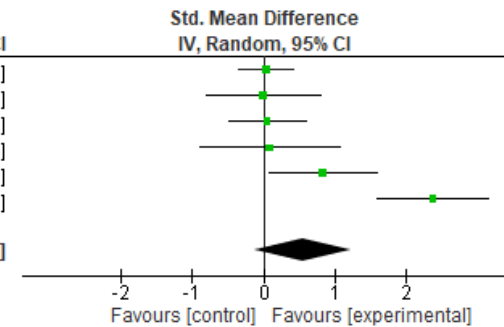
6.5 ATENÇÃO

A atenção permite a execução de tarefas e atividades cotidianas, físicas e cognitivas, bem como serve de base importante para a atividade de outras funções cognitivas, como funções executivas e memória. Ela pode ser categorizada como um mecanismo de seleção de informações. É o meio pelo qual se processa ativamente uma quantidade limitada de informações, a partir da enorme quantidade de estímulos disponíveis por meio

dos sentidos⁵². Apesar dos estudos cruzarem a linha vertical, a localização do diamante a favor do grupo experimental reforça que há significância estatística nos sujeitos que se submeteram à ETCC e obtiveram uma melhora significativa na atenção.

Tabela 3. Comparação entre pacientes que se submeteram a ETCC, grupo experimental e pacientes controle.

Study or Subgroup	Experimental			Controle			Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
Bulubas et al. (2021)	0.03	1.3	50	-0.03	2.07	50	19.1%	0.03 [-0.36, 0.43]	
Gomes et al. (2018)	1.24	11.02	12	1.25	14.64	12	15.9%	-0.00 [-0.80, 0.80]	
Jeon et al. (2018)	3.44	8.72	25	3.07	5.68	27	18.1%	0.05 [-0.49, 0.59]	
Lindenmayer et al. (2019)	0.88	10.52	8	-0.34	15.28	8	14.4%	0.09 [-0.89, 1.07]	
Smith et al. (2015)	4.25	7.17	14	-1.91	7.17	16	16.4%	0.84 [0.08, 1.59]	
Smith et al. (2020)	46.17	2.01	24	41.14	2.15	21	16.1%	2.38 [1.60, 3.16]	
Total (95% CI)			133			134	100.0%	0.55 [-0.13, 1.23]	
Heterogeneity: Tau ² = 0.60; Chi ² = 32.29, df = 5 (P < 0.00001); I ² = 85%									
Test for overall effect: Z = 1.57 (P = 0.12)									



Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: IC= Intervalo de Confiança de 95%; Ch² = teste estatístico qui-quadrado; df = graus de liberdade; P = significância estatística; I² = teste para quantificar a heterogeneidade; Z = teste estatístico da significância do efeito geral.

6.6 VELOCIDADE DE PROCESSAMENTO

A velocidade de processamento é uma habilidade cognitiva que pode ser definida como a capacidade que uma pessoa demora para realizar uma tarefa mental de forma automatizada, que requeira foco atencional. Está relacionada à velocidade que uma pessoa entende e reage a uma informação recebida, seja visual (letras e números), auditiva (linguagem) ou um movimento. Os resultados demonstraram que não houve diferença significativa na ETCC do grupo experimental *versus* estimulação simulada na melhora da velocidade de processamento.

Tabela 4. Comparação entre pacientes que se submeteram a ETCC, grupo experimental e pacientes controle.

Study or Subgroup	Experimental			Controle			Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
Chang et al. (2020)	-5.64	4.27	30	-11.46	4.27	30	15.9%	1.35 [0.78, 1.91]	
Gomes et al. (2018)	3.17	8.38	12	0.6	10.63	12	14.3%	0.26 [-0.54, 1.06]	
Jeon et al. (2018)	2.84	1.52	25	7.02	6.33	27	15.8%	-0.88 [-1.45, -0.31]	
Lindenmayer et al. (2019)	4.12	19.48	8	5.6	10.04	8	13.1%	-0.09 [-1.07, 0.89]	
Mellin et al. (2018)	12.57	22.62	7	2	15.72	7	12.4%	0.51 [-0.56, 1.58]	
Palm et al. (2016)	1.3	4.36	10	0.3	3.75	10	13.8%	0.24 [-0.64, 1.12]	
Smith et al. (2015)	-0.57	4.26	14	2.32	5.38	16	14.8%	-0.57 [-1.31, 0.16]	
Total (95% CI)			106			110	100.0%	0.11 [-0.58, 0.80]	

Heterogeneity: Tau² = 0.69; Chi² = 34.16, df = 6 (P < 0.00001); I² = 82%
 Test for overall effect: Z = 0.31 (P = 0.75)

-2 -1 0 1 2
 Favours [control] Favours [experimental]

Fonte: Dados da pesquisa

Legenda: IC= Intervalo de Confiança de 95%; Ch² = teste estatístico qui-quadrado; df = graus de liberdade; P = significância estatística; I² = teste para quantificar a heterogeneidade; Z = teste estatístico da significância do efeito geral.

Considerando-se os valores de I^2 de 85% e 82% para atenção e memória respectivamente, que indicam importante heterogeneidade entre os resultados dos estudos, para este desfecho foi adotado o modelo de efeito randômico.

Realizaram-se análises de subgrupo para identificar quais fatores poderiam ter influenciado os resultados de heterogeneidade para a memória de trabalho, atenção e velocidade de processamento. Curiosamente, as análises de subgrupo demonstraram que não havia evidência de efeito entre os subgrupos em relação à localização da estimulação, ao número de sessões ou à duração das sessões.

7 QUALIDADE DOS ESTUDOS E RISCO DE VIÉS

A possibilidade do enviesamento dos resultados dos estudos caracteriza um erro sistemático que pode gerar um resultado irreal. Uma das finalidades da revisão sistemática é identificar a melhor evidência disponível e, por meio do uso estatístico da metanálise, identificar os estudos com melhor qualidade de evidência, ou seja, com resultados metodologicamente válidos.

Com intuito de avaliar os riscos de vieses dos estudos desta metanálise, utilizaram-se os critérios do *Manual Cochrane para Desenvolvimento de Revisões Sistemáticas de Intervenção*, versão 5.1.0 (*Cochrane Handbook*) (Tabela 3/Gráfico 1). A recomendação da *Colaboração Cochrane* para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos refere-se à utilização de uma ferramenta de avaliação baseada em domínios, cujo objetivo é o desenvolvimento de uma avaliação crítica para diferentes aspectos desse risco nos estudos analisados. Importante salientar que viés é um erro sistemático que pode ocorrer em qualquer etapa do processo do estudo, levando a distorções no seu resultado, ameaçando a validade interna da pesquisa^{92,109}.

Já para avaliar a qualidade dos estudos, utilizou-se a escala de qualidade PEDro (Tabela 4). Como já explicitado, a PEDro é uma base de dados específica para estudos que investigam a eficácia de intervenções em fisioterapia⁹³, mas que pode ser utilizada para outras áreas da saúde.

A Tabela 3 evidencia a qualidade metodológica dos estudos de acordo com os critérios dos cinco itens desenvolvidos pela *Colaboração Cochrane*. Quatro estudos^{89,99,102,105} apresentaram risco “incerto de viés”, na geração da sequência aleatória, tendo em vista que não descreveram claramente o método de randomização. Já Fröhlich e Mellin^{100,108} apresentaram alto risco de viés, pois os dados do paciente foram codificados com base na data de inscrição. Referente à ocultação da alocação: 13 estudos^{30,34,45,49,89,99–102,104–107} foram categorizados como risco “incerto”, pois não mostram claramente a ocultação da alocação devido à falta de descrição; 18 estudos^{1,30,33,34,45,47,49,50,66,85,89,98–100,103,104,107,108} apresentaram “baixo risco de viés” no cegamento dos participantes e dos profissionais. No entanto, Hoy¹⁰⁴ apresentou “alto risco de viés” no subitem de cegamento de avaliadores de desfecho, assim como Smith⁴⁵, enquanto Mondino e Chang^{102,105} apresentaram “risco incerto de viés”, no subitem cegamento do participante e da equipe, já que o método de cegamento e sua eficácia não foi claramente descrito. No que tange o subitem desfechos incompletos, apenas

dez^{30,34,45,99,100,103,105-108} estudos apresentaram “baixo risco de viés”. Por fim, apenas Bulubas⁵⁰ apresentou “risco incerto de viés” no relato de desfecho seletivo.

Tabela 5. Os riscos de viés dos estudos incluídos usando os critérios de Cochrane

Autores/ano	1. Geração da sequência aleatória	2. Ocultação de alocação	3. Cegamento de participantes e profissionais	4. Cegamento de avaliadores de desfecho	5. Desfechos incompletos	6. Relato de desfecho seletivo
Brunelin et al. (2012)	?	?	+	+	?	+
Bulubas et al. (2021)	+	+	+	?	?	?
Chang et al. (2020)	+	+	+	+	+	+
Chang et al. (2019)	+	?	+	+	+	+
Fitzgerald et al. (2014)a	+	+	+	+	?	+
Unilateral Fitzgerald et al. (2014)b	+	+	+	+	?	+
Bilateral Fröhlich et al. (2016)	-	?	+	+	+	+
Gomes et al. (2018)	+	?	+	+	+	+
Hoy et al. (2016)	+	?	+	-	?	+
Jeon et al. (2018)	+	?	+	+	?	+
Kantrowitz et al. (2019)	+	?	+	+	?	+
Koops et al. (2018)	+	?	+	+	+	?
Lindenmayer et al. (2019)	+	?	?	+	+	+
Meiron et al. (2021)	+	+	+	+	?	+
Mellin et al. (2018)	-	+	+	+	+	+
Mondino et al. (2016)	?	?	?	+	?	+
Orlov et al. (2016)	+	+	+	+	?	?

Palm et al. (2016)	+	?	+	+	+	+
Smith et al. (2015)	?	?	+	+	+	+
Smith et al. (2020)	+	?	-	-	+	+
Valiengo et al. (2019)	+	+	+	+	?	+

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 6. Escore PEDro de qualidade dos estudos desta metanálise.

Crítérios/Autores	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Total
Brunelin et al. (2012)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	11
Bulubas et al. (2021)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	11
Chang et al. (2020)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	11
Chang et al. (2019)	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	10
Fitzgerald et al. (2014)a Unilateral	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	11
Fitzgerald et al. (2014)b Bilateral	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	11
Fröhlich et al. (2016)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	11
Gomes et al. (2018)	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	10
Hoy et al. (2016)	S	S	N	S	S	N	N	S	S	S	S	8
Jeon et al. (2018)	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	10
Kantrowitz et al. (2019)	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	10
Koops et al. (2018)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	11
Lindenmayer et al. (2019)	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	10
Meiron et al. (2021)	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	10
Mellin et al. (2018)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	11
Mondino et al. (2016)	S	S	N	S	S	N	N	S	S	S	S	8
Orlov et al. (2016)	S	N	S	S	N	N	N	S	S	S	S	7
Palm et al. (2016)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	11
Smith et al. (2015)	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	10
Smith et al. (2020)	S	S	S	S	S	N	N	S	S	S	S	9
Valiengo et al. (2019)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	11

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 5. Gráfico semafórico de Risco de Viés.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Brunelin et al. (2012)	+	+	+	+	+	+	+
Bulubas et al. (2021)	+	+	+	-	-	+	+
Chang et al. (2019)	+	+	+	+	+	+	+
Chang et al. (2020)	+	+	+	+	+	+	+
Fitzgerald et al. (2014)	+	+	+	+	-	+	+
Fitzgerald et al. (2014)a	+	+	+	+	-	+	+
Fitzgerald et al. (2014)b	+	+	+	+	-	+	+
Fröhlich et al. (2016)	+	+	+	+	+	+	+
Gomes et al. (2018)	+	+	+	+	+	+	+
Hoy et al. (2016)	+	+	+	-	-	+	+
Jeon et al. (2018)	+	+	+	+	-	+	+
Kantrowitz et al. (2019)	+	+	+	+	-	+	+
Koops et al. (2018)	+	+	+	+	+	-	+
Lindenmayer et al. (2019)	+	+	+	+	+	+	+
Meiron et al. (2021)	+	+	+	+	-	+	+
Mellin et al. (2018)	+	+	+	+	+	+	+
Mondino et al. (2016)	+	+	+	+	-	+	+
Orlov et al. (2017)	+	+	+	+	-	-	+
Palm et al. (2016)	+	+	+	+	+	+	+
Papazova et al. (2018)	+	+	+	+	+	+	+
Smith et al. (2015)	+	+	+	+	+	+	+
Smith et al. (2020)	+	+	+	+	-	+	+
Valeingo et al. (2020)	+	+	+	+	-	+	+
Weickert et al. (2019)	+	+	+	+	-	+	+

Fonte: Dados da pesquisa

8 DISCUSSÃO

A estimulação transcraniana por corrente contínua é uma técnica de estimulação cerebral não invasiva e neuromodulatória que foi investigada em diversos transtornos psiquiátricos^{86,103,110}. Os sintomas negativos da esquizofrenia causam sofrimento e prejuízo significativos na vida de seus portadores e seu tratamento é um desafio, tendo-se que medicamentos têm pouco ou nenhum efeito¹¹¹⁻¹¹⁴. Apesar do tratamento atual com antipsicóticos, a maioria dos pacientes com esquizofrenia persiste com comprometimento funcional grave e baixa qualidade de vida^{3,14}. Nesse sentido, os sintomas negativos estão entre os principais determinantes desse comprometimento funcional e não têm tratamento específico. Vale salientar que os efeitos da ETCC na esquizofrenia foram investigados (principalmente estudos de caso), com resultados promissores na melhora dos sintomas positivos e negativos, incluindo o déficit cognitivo¹¹⁵⁻¹¹⁸.

No entanto, alguns estudos sobre a ETCC apresentaram inconsistência no tratamento da disfunção cognitiva na esquizofrenia. Já o presente estudo caminhou em consonância com outras metanálise^{115,117,118} desenvolvidas nos últimos anos sobre a temática dos benefícios da ETCC no tratamento dos sintomas negativos da esquizofrenia, assim como, seus benefícios na cognição. Dentre os estudos aqui analisados, estes autores Smith⁴⁵, Orlov⁴⁷, Jeon⁴⁹ e Bulubas⁵⁰ compreendem o córtex pré-frontal como uma região crítica para o desempenho da memória de trabalho, sendo uma região de grande comprometimento na esquizofrenia.

Ressalte-se não haver opções de tratamento padronizadas para déficits de memória de trabalho na esquizofrenia. Esta metanálise de ensaios clínicos randomizados (ECRs) permitiu identificar, em seus resultados semelhantes ao achado de Liu¹⁹ que identificou estudos que demonstraram a capacidade da ETCC na melhora da memória de trabalho em pacientes com esquizofrenia^(24,49).

Esta metanálise encontrou dados semelhantes ao estudo de Yu⁹ que apontam que duas sessões de ETCC por dia auxiliam na melhora dos sintomas negativos. Entre os ensaios clínicos randomizados que visaram avaliar os sintomas negativos como desfecho primário^{30,98}, apenas dois avaliaram também os efeitos cognitivos como desfecho secundário^{105,108}. O ensaio clínico de Smith⁴⁵ relatou efeitos bem significativos da ETCC nas funções cognitivas. Tendo aplicado dez sessões diárias consecutivas de 2 mA no CPFDL esquerdo, eles identificaram uma melhora significativa no domínio cognitivo de velocidade de processamento em uma série de pacientes. E mais, estes resultados ainda

foram identificados duas semanas depois no grupo experimental demonstrar melhorias significativamente maiores no subitem da MATRICS velocidade de processamento, no *MATRICS Global Composite* e no *CogState* relacionada à tarefa de memória de trabalho. Smith e colaboradores⁴⁵ afirmam que, com a melhora nos escores dos testes cognitivos após duas semanas finalizada a última sessão de ETCC, os efeitos de longo prazo podem durar, sendo dez sessões de ETCC, possivelmente responsáveis por promover neuroplasticidade significativa na cognição. No entanto, o resultado da metanálise não demonstrou unanimidade na melhora dos déficits cognitivos nos grupos experimentais.

Estudos como de Lindenmayer¹⁰⁵, Jeon⁴⁹ e Smith⁹⁹, identificaram que o efeito da ETCC na velocidade de processamento não foi estatisticamente significativo, o mesmo se atribui a outros estudos^{34,49,99,105} referente ao domínio da atenção, embora tenham apresentado um efeito positivo. Quanto à avaliação dos sintomas negativos, os resultados desta metanálise reforçam o que outras metanálise^{116,119}, também identificaram. Que a ETCC no córtex pré-frontal pode resultar em melhoras dos sintomas negativos da esquizofrenia em pacientes gravemente afetados. Estes resultados apresentam uma melhora significativa na pontuação do subitem sintomas negativos da escala PANSS após a ETCC do grupo experimental em comparação com grupo controle. A exemplo, nos estudos de Palm(30) foram investigados a resistência dos sintomas negativos sob a intervenção de 2 mA anódico de ETCC por 20 minutos sobre o DLPFC esquerdo (F3) e catódico sob a órbita direita (Fp2). Gomes³⁴ também observaram uma melhora no grupo experimental por mais de 10 dias nos escores PANSS negativo, geral e total em comparação com o grupo controle. Meiron³⁹ por sua vez, também identificou que a ETCC anódica no CPFDL esquerdo unilateral aliviou a gravidade dos sintomas da doença imediatamente após o último dia de intervenção com ETCC e durante um período pós-tratamento de quatro semanas.

No estudo de Brunelin⁸⁹, os autores sugerem que os efeitos da ETCC nos sintomas negativos e depressivos são um resultado da ETCC anódica atuando na hipoatividade frontal. Gomes³⁴ corroboram com esta hipótese identificando em seu estudo a melhora nos escores dos sintomas da esquizofrenia, incluindo sintomas negativos e cognitivos. Os autores encontraram um melhor desempenho da memória de trabalho, da velocidade de processamento, na aprendizagem visual e na resolução de problemas. Ainda salientaram os efeitos da ETCC como uma intervenção para o tratamento de sintomas resistentes da esquizofrenia. No entanto, o estudo de Valiengo⁹⁸ reforça que a partir das análises de itens individuais demonstrou-se que as melhorias ocorreram em todas as pontuações da

subescala de sintomas negativos da PANSS exceto para retirada passiva/apática e estereotipada pensamento.

Estudos como de Fitzgerald⁶⁶ identificaram que tanto a ETCC unilateral quanto a bilateral, não resultaram em mudanças substanciais nos sintomas positivos ou negativos. Entretanto, a estimulação foi bem tolerada sem efeitos colaterais significativos, mesmo não havendo diferenças nos resultados da ETCC do grupo experimental e do grupo placebo em sintomas psiquiátricos. Não houve efeitos da ETCC na melhoria da pontuação total de PANSS ou PANSS positiva, negativa ou geral subescores de sintomatologia⁹⁹. Para Fröhlich¹⁰⁰ não foram encontrados efeitos significativos em nenhum dos resultados dos domínios da escala PANSS. A análise dos resultados clínicos desses estudos apontou para incongruências nas informações quanto ao uso terapêutico da ETCC quanto a sua eficácia na redução dos sintomas, tanto negativos como positivos, da esquizofrenia.

Apenas quatro estudos demonstraram um benefício efetivo da ETCC para o tratamento dos sintomas negativos por meio das escalas PANSS e SANS e CDSS, manifestando reduções na gravidade e frequência desses sintomas em pacientes esquizofrênicos^{30,34,89,98}.

Nos estudos coordenados por Smith⁹⁹ não houve diferenças nos efeitos da ETCC entre o grupo experimental e o grupo controle referente à manifestação dos sintomas negativos. Ou seja, não houve efeito da ETCC na melhoria na pontuação total na escala PANSS. Neste estudo, Smith⁹⁹ avaliaram os efeitos de cinco sessões de ETCC (2 miliampères por 20 minutos) sobre a cognição e sintomas psiquiátricos com o ânodo no CPFDL esquerdo e o cátodo na supraorbital direito para chegar a esse resultado. Em contrapartida nos estudos de Palm³⁰ foram identificados um efeito significativo do tratamento com ETCC no grupo experimental em comparação com o tratamento controle ao longo do tempo, sendo observado uma redução da aloxia da dimensão da SANS.

Neste estudo Palm³⁰ avaliou vinte pacientes com esquizofrenia com sintomas predominantemente negativos. Eles foram divididos de forma randomizada em dois grupos e submetidos a dez sessões no grupo experimental com 2 mA por 20 min e outro grupo controle com ânodo DLPFC esquerdo/F3; cátodo: supraorbital direito/F4). Os resultados encontrados incluíram redução dos sintomas positivos e negativos na Escala PANSS e melhora de sintomas depressivos, velocidade de processamento cognitivo e funcionamento executivo³⁰.

Tais resultados corroboram os achados de Gomes³⁴. Neles os escores da PANSS total e geral apresentaram maior redução após a estimulação no grupo experimental em

comparação com o grupo controle. Identificou-se uma notável melhora nas pontuações do transtorno, incluindo sintomas negativos, com destaque para os efeitos da ETCC como uma intervenção potencial para tratar sintomas persistentes que afetam o funcionamento e a qualidade de vida de indivíduos com esquizofrenia³⁴.

Para Brunelin⁸⁹ os efeitos benéficos da ETCC não foram limitados às alucinações verbais auditivas, mas também a melhora na pontuação total de PANSS após o tratamento, especialmente nos sintomas negativos. As evidências sugerem uma associação entre sintomas negativos e hipoatividade pré-frontal dorsolateral esquerda, necessitando de uma estimulação nessa região para obter uma melhora do quadro sintomático⁸⁹.

Sobre as alterações cognitivas, estudos^{34,49} avaliaram a aplicação do anodo sobre o CPFDL esquerdo na ETCC e o cátodo na área contralateral direita, e seu efeito tanto no funcionamento da memória quanto dos sintomas negativos apresentando bons resultados tanto no aprendizado verbal, visual, na atenção, memória de trabalho, velocidade de processamento e na resolução de problemas. Enquanto Smith⁹⁹ avaliaram através da MATRICS os domínios cognitivos: memória de trabalho, atenção-vigilância, raciocínio/resolução de problemas, aprendizagem verbal, aprendizagem visual, velocidade de processamento e cognição social também encontrando resultados satisfatórios. Já Palm³⁰, como desfecho secundário, avaliaram a velocidade de processamento cognitivo, memória de trabalho e o funcionamento executivo com estimulação do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo com ânodo a 2mA e o cátodo na supraorbital direito encontrando melhora nesses domínios.

É válido ressaltar que em alguns estudos^{45,66,100} não foi possível encontrar efeitos terapêuticos da ETCC aplicada ao córtex pré-frontal esquerdo e na junção temporoparietal. Por exemplo, no estudo de Fitzgerald⁶⁶ em que foi aplicada a estimulação simultaneamente unilateral e bilateral, não foram verificadas diferenças nos escores das escalas dos sintomas positivos ou negativos. Este resultado foi reforçado por Smith⁹⁹ em sua pesquisa, em contrapartida também foi demonstrado que a ETCC melhora a cognição em pacientes esquizofrênicos avaliados com MCCB. Nos estudos de Chang¹⁰⁷, por exemplo, foi identificada maior acurácia da tarefa da Torre de Londres em pacientes tratados com ETCC do grupo experimental. A Torre de Londres (TOL) é uma medida válida para avaliar as funções executivas de ordem superior como a capacidade de planejamento, exigindo o uso simultâneo de outras funções executivas básicas. Apesar da maior acurácia do grupo experimental, a pesquisa indicou um desempenho inferior na

resolução da tarefa TOL dos pacientes com esquizofrenia em relação a controles saudáveis.

Contudo, é válido salientar que a diferença metodológica pode ter contribuído para obtenção de diferentes resultados. Considerando-se os valores do índice de heterogeneidade (I^2 de 85% e 82%) para atenção e memória respectivamente, indicam-se significativa heterogeneidade entre os resultados dos estudos, talvez explicado pelo método aplicado por cada estudo.

Neste sentido, Brunelin⁸⁹ em seu estudo da avaliação dos sintomas positivos e negativos, a colocação do cátodo (área temporal-parietal esquerda) foi diferente do estudo de Fitzgerald⁶⁶ (na supraorbital direita). Isso pode ter resultado na estimulação de diferentes vias neuronais. Tal mudança metodológica pode ter culminado nos diferentes resultados dos estudos, o que faz com que estes não possam ser considerados replicações.

Enfim, um fator que tem chamado atenção nos resultados tão diversos é a duração dos dias em que ocorrem as estimulações, para além das regiões que são estimuladas. Nos estudos^{34, 30,39,45,103,106-108} observou-se um efeito superior da ETCC ativa diária por mais de dez dias nos escores PANSS negativo, psicopatologia geral e total em comparação à estimulação controle. Nos estudos^{39,89,101,105} em que aplicou-se a ETCC duas vezes ao dia foi observado um efeito significativo no grupo experimental nas alucinações auditivas e nos sintomas negativos em comparação com estimulação do grupo controle. Para eles^{30,39,45,103,106-108}, dez sessões de ETCC em cinco dias (ou seja, duas vezes ao dia) foram eficazes na melhoria dos sintomas negativos na esquizofrenia em seis semanas após o início do tratamento. Apesar desta revisão ter apresentado limitações importantes, principalmente no que concerne à heterogeneidade da amostra e nos procedimentos, ainda assim foi possível identificar a significância dos resultados no tratamento.

9 CONCLUSÃO

Muitos estudos incluíram participantes com esquizofrenia e ou esquizoafetivo e apresentaram diferentes de procedimento, como a localização dos eletrodos, o tempo de exposição e o número de sessões. No entanto, justamente essas diferenças permitiram entender qual o procedimento mais adequado para obtenção do melhor resultado terapêutico. Ou seja, para os sintomas negativos da esquizofrenia, seria a estimulação no CPF, com média de dez sessões e no mínimo 2 mA em duas sessões por dia, num total de cinco dias (totalizando dez sessões ao menos) para indução adequada do efeito terapêutico. Já para os déficits cognitivos, os procedimentos seriam os mesmos, contudo, os resultados, relativamente, tardam a aparecer, com duração em média de duas semanas ou mais. Estudos adicionais com mais avaliações realizadas em diferentes momentos seriam necessários para que se possa avaliar definitivamente o potencial clínico desse procedimento, na melhora dos déficits cognitivos em pacientes com esquizofrenia.

Por fim, devido à falta de um protocolo padrão da ETCC para o tratamento da esquizofrenia, este estudo possibilitou acesso a procedimentos mais adequados para obtenção da redução dos sintomas negativos e efeitos cognitivos. Neste sentido, é um imperativo que estudos futuros sejam realizados, principalmente na avaliação dos efeitos em longo prazo nos déficits cognitivos, ajudando a orientar o desenvolvimento de um protocolo ideal para os sintomas específicos de esquizofrenia.

REFERÊNCIAS

1. Meiron O, David J, Yaniv A. Left prefrontal transcranial direct-current stimulation reduces symptom-severity and acutely enhances working memory in schizophrenia. *Neuroscience Letters*. 2021 Jun 11;755.
2. Ventriglio A, Ricci F, Magnifico G, Chumakov E, Torales J, Watson C, et al. Psychosocial interventions in schizophrenia: Focus on guidelines. *International Journal of Social Psychiatry*. 2020 Dec 27;66(8):735–47. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0020764020934827>
3. Velozo AL, Cerqueira GLC. Efeitos de uma intervenção sócio-cognitiva (SCIT) nas cognições sociais e funcionamento social: uma revisão integrativa / Effects of a socio-cognitive intervention (SCIT) on social cognitions and social functioning: an integrative review. *Brazilian Journal of Development*. 2021 Aug 17;7(8):81989–2006. Available from: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/34643>
4. Narita Z, Stickley A, DeVylder J, Yokoi Y, Inagawa T, Yamada Y, et al. Effect of multi-session prefrontal transcranial direct current stimulation on cognition in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*. 2020 Feb 1;216:367–73.
5. Weickert TW, Salimuddin H, Lenroot RK, Bruggemann J, Loo C, Vercammen A, et al. Preliminary findings of four-week, task-based anodal prefrontal cortex transcranial direct current stimulation transferring to other cognitive improvements in schizophrenia. *Psychiatry Research*. 2019 Oct 1;280.
6. Smith RC, MD WL, Wang Y, Jiang J, Wang JJ, Szabo V, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on cognition and symptoms in Chinese patients with schizophrenia☆. *Psychiatry Research*. 2020 Feb 1;284.
7. Kremen WS, Vinogradov S, Poole JH, Schaefer CA, Deicken RF, Factor-Litvak P, et al. Cognitive decline in schizophrenia from childhood to midlife: A 33-year longitudinal birth cohort study. *Schizophrenia Research*. 2010 May;118(1–3):1–5.
8. Nelson JT, McKinley RA, Golob EJ, Warm JS, Parasuraman R. Enhancing vigilance in operators with prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS)., *NeuroImage*. Academic Press Inc.; 2014. v. 85p. 909–17.
9. Yu L, Fang X, Chen Y, Wang Y, Wang D, Zhang C. Efficacy of transcranial direct current stimulation in ameliorating negative symptoms and cognitive impairments in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. Vol. 224, *Schizophrenia Research*. Elsevier B.V.; 2020. p. 2–10.
10. Kirkpatrick B, Strauss GP, Nguyen L, Fischer BA, Daniel DG, Cienfuegos A, et al. The Brief Negative Symptom Scale: Psychometric Properties. *Schizophrenia Bulletin*. 2011 Mar;37(2):300–5. Available from: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article-lookup/doi/10.1093/schbul/sbq059>
11. Andreasen NC. Negative v positive schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 1982 Jul 1;39(7):789. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpsyc.1982.04290070025006>
12. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1987 Jan 1;13(2):261–76.

- Available from: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article-lookup/doi/10.1093/schbul/13.2.261>
13. Carbon M, Correll CU. Thinking and acting beyond the positive: The role of the cognitive and negative symptoms in schizophrenia. *CNS Spectrums*. Cambridge University Press; 2014. v. 19, p. 38–52.
 14. Fervaha G, Foussias G, Agid O, Remington G. Motivational deficits in early schizophrenia: Prevalent, persistent, and key determinants of functional outcome. *Schizophrenia Research*. 2015 Feb 23;166(1–3):9–16.
 15. Ponde P, de Sena E, Camprodon J, Araujo A, Ferrari-Neto M, Melany D, et al. Use of transcranial direct current stimulation for the treatment of auditory hallucinations of schizophrenia – a systematic review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2017 Feb 1;13:347–55. Available from: <https://www.dovepress.com/use-of-transcranial-direct-current-stimulation-for-the-treatment-of-au-peer-reviewed-article-NDT>
 16. Hoy KE, Bailey NW, Arnold SL, Fitzgerald PB. The effect of transcranial Direct Current Stimulation on gamma activity and working memory in schizophrenia. *Psychiatry Research*. 2015 Aug 15;228(2):191–6.
 17. Cheng PWC, Louie LLC, Wong YL, Wong SMC, Leung WY, Michael AN, et al. The effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on clinical symptoms in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Asian Journal of Psychiatry*. 2020 Oct 1;53.
 18. Lindenmayer JP, Kulsa MKC, Sultana T, Kaur A, Yang R, Ljuri I, et al. Transcranial direct-current stimulation in ultra-treatment-resistant schizophrenia. *Brain Stimulation*. 2019 Jan 1;12(1):54–61.
 19. Liu Y, Gu N, Cao X, Zhu Y, Wang J, Smith RC, et al. Effects of transcranial electrical stimulation on working memory in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. Vol. 296, *Psychiatry Research*. Elsevier Ireland; 2021.
 20. Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *The Neuroscientist*. 2011 Feb 22;17(1):37–53. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1073858410386614>
 21. Smith RC, MD WL, Wang Y, Jiang J, Wang JJ, Szabo V, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on cognition and symptoms in Chinese patients with schizophrenia☆. *Psychiatry Research*. 2020 Feb 1;284.
 22. Chang CC, Tzeng NS, Chao CY, Yeh CB, Chang HA. The effects of add-on fronto-temporal transcranial direct current stimulation (tDCS) on auditory verbal hallucinations, other psychopathological symptoms, and insight in schizophrenia: A randomized, double-blind, sham-controlled trial. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2018 Nov 1;21(11):979–87. Available from: <https://academic.oup.com/ijnp/article/21/11/979/5068699>
 23. Bose A, Shivakumar V, Agarwal SM, Kalmady S v., Shenoy S, Sreeraj VS, et al. Efficacy of fronto-temporal transcranial direct current stimulation for refractory auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A randomized, double-blind, sham-controlled study. *Schizophrenia Research*. 2018 May 1;195:475–80. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996417305236>
 24. Lindenmayer JP, Kulsa MKC, Sultana T, Kaur A, Yang R, Ljuri I, et al. Transcranial direct-current stimulation in ultra-treatment-resistant schizophrenia. *Brain Stimulation*. 2019 Jan 1;12(1):54–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1935861X18303218>

25. Bose A, Shivakumar V, Agarwal SM, Kalmady S v., Shenoy S, Sreeraj VS, et al. Efficacy of fronto-temporal transcranial direct current stimulation for refractory auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A randomized, double-blind, sham-controlled study. *Schizophrenia Research*. 2018 May 1;195:475–80. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996417305236>
26. Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Marcolin MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A. Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disorders*. 2006 Apr;8(2):203–4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-5618.2006.00291.x>
27. Oliveira JMB de, Salmaso TH, Cardoso EJ, Ruginsk SG. Effectiveness of transcranial direct current stimulation alone or associated with antidepressants, psychotherapy or cognitive therapies for the management of major depression – a review on clinical trials. *Research, Society and Development*. 2021 Dec 1;10(15):e474101522843. Available from: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/22843>
28. Berlim CT, Berlim MT, Dias Neto V, Turecki G. Estimulação transcraniana por corrente direta: uma alternativa promissora para o tratamento da depressão maior? Transcranial direct current stimulation: a promising alternative for the treatment of major depression? *Rev Bras Psiquiatr*. 2009; 31.
29. Brunoni AR, Moffa AH, Fregni F, Palm U, Padberg F, Blumberger DM, et al. Transcranial direct current stimulation for acute major depressive episodes: meta-analysis of individual patient data. Available from: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.164715>
30. Palm U, Keeser D, Hasan A, Kupka MJ, Blautzik J, Sarubin N, et al. Prefrontal transcranial direct current stimulation for treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: A double-blind, sham-controlled proof-of-concept study. *Schizophrenia Bulletin*. 2016 Sep 1;42(5):1253–61.
31. Vercammen A, Rushby JA, Loo C, Short B, Weickert CS, Weickert TW. Transcranial direct current stimulation influences probabilistic association learning in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2011 Sep;131(1–3):198–205. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996411003264>
32. Valiengo L da CL, Goerigk S, Gordon PC, Padberg F, Serpa MH, Koebe S, et al. Efficacy and Safety of Transcranial Direct Current Stimulation for Treating Negative Symptoms in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2020 Feb 1;77(2):121. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2752388>
33. Kantrowitz JT, Sehatpour P, Avissar M, Horga G, Gwak A, Hoptman MJ, et al. Significant improvement in treatment resistant auditory verbal hallucinations after 5 days of double-blind, randomized, sham controlled, fronto-temporal, transcranial direct current stimulation (tDCS): A replication/extension study. *Brain Stimulation*. 2019 Jul 1;12(4):981–91. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1935861X19300828>
34. Gomes JS, Trevizol AP, Ducos D, Gadelha A, Ortiz BB, Fonseca AO, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory and negative symptoms in schizophrenia: a phase II randomized sham-controlled trial. *Schizophrenia Research: Cognition*. 2018 Jun 1;12:20–8.
35. Silva RCB da. Esquizofrenia: uma revisão. *Psicologia USP*. 2006;17(4):263–85. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-65642006000400014&lng=pt&tlng=pt

36. Ferreira Junior B de C, Barbosa M do A, Barbosa IG, Hara C, Rocha FL. Alterações cognitivas na esquizofrenia: atualização. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*. 2010;32(2):57–63. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-81082010000200006&lng=pt&tlng=pt
37. Elkis H. A evolução do conceito de esquizofrenia neste século. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2000 May;22(suppl 1):23–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462000000500009&lng=pt&tlng=pt
38. Hoenig J. The Concept of schizophrenia Kraepelin–Bleuler–Schneider. *British Journal of Psychiatry*. 1983 Jun 29;142(6):547–56. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007125000116095/type/journal_article
39. Meiron O, David J, Yaniv A. Left prefrontal transcranial direct-current stimulation reduces symptom-severity and acutely enhances working memory in schizophrenia. *Neuroscience Letters*. 2021 Jun 11;755:135912. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304394021002901>
40. Araripe Neto AG de A, Bressan RA, Busatto Filho G. Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais. *Archives of Clinical Psychiatry*. 2007;34:198–203. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832007000800010&lng=pt&nrm=iso&tlng=en
41. Blanchard JJ, Cohen AS. The structure of negative symptoms within schizophrenia: Implications for assessment. *Schizophrenia Bulletin*. 2006 Apr 1;32(2):238–45. Available from: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article-lookup/doi/10.1093/schbul/sbj013>
42. Monteiro L de C, Louzã MR. Alterações cognitivas na esquizofrenia: conseqüências funcionais e abordagens terapêuticas. *Archives of Clinical Psychiatry*. 2007;34:179–83. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832007000800006&lng=pt&nrm=iso&tlng=en
43. Reichenberg A (Avi). The assessment of neuropsychological functioning in schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2010 Sep 30;12(3):383–92.
44. Weickert TW, Salimuddin H, Lenroot RK, Bruggemann J, Loo C, Vercammen A, et al. Preliminary findings of four-week, task-based anodal prefrontal cortex transcranial direct current stimulation transferring to other cognitive improvements in schizophrenia. *Psychiatry Research*. 2019 Oct 1;280:112487. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165178119304871>
45. Smith RC, MD WL, Wang Y, Jiang J, Wang JJ, Szabo V, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on cognition and symptoms in Chinese patients with schizophrenia☆. *Psychiatry Research*. 2020 Feb 1;284.
46. Papazova I, Strube W, Becker B, Henning B, Schwippel T, Fallgatter AJ, et al. Improving working memory in schizophrenia: Effects of 1 mA and 2 mA transcranial direct current stimulation to the left DLPFC. *Schizophrenia Research*. 2018 Dec 1;202:203–9.
47. Orlov ND, Tracy DK, Joyce D, Patel S, Rodzinka-Pasko J, Dolan H, et al. Stimulating cognition in schizophrenia: A controlled pilot study of the effects of prefrontal transcranial direct current stimulation upon memory and learning. *Brain Stimulation*. 2017 May 1;10(3):560–6.

48. Nienow TM, MacDonald AW, Lim KO. TDCS produces incremental gain when combined with working memory training in patients with schizophrenia: A proof of concept pilot study. Vol. 172, *Schizophrenia Research*. Elsevier B.V.; 2016. p. 218–9.
49. Jeon DW, Jung DU, Kim SJ, Shim JC, Moon JJ, Seo YS, et al. Adjunct transcranial direct current stimulation improves cognitive function in patients with schizophrenia: A double-blind 12-week study. *Schizophrenia Research*. 2018 Jul 1;197:378–85.
50. Bulubas L, Goerigk S, Gomes JS, Brem AK, Carvalho JB, Pinto BS, et al. Cognitive outcomes after tDCS in schizophrenia patients with prominent negative symptoms: Results from the placebo-controlled STARTS trial. *Schizophrenia Research*. 2021 Sep 1;235:44–51.
51. Fava DC, Kristensen CH, Melo WV, Araujo LB. Construção e validação de tarefa de Stroop Emocional para avaliação de viés de atenção em mulheres com transtorno de ansiedade generalizada. *Paidéia (Ribeirão Preto)*. 2009 Aug;19(43):159–65. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-863X2009000200004&lng=pt&tlng=pt
52. Bessa JR, Abreu N, Santana Y, Beirão R, Cairo J. Evidências de validade do Teste do Desempenho Atencional (TDA). *Psicologia - Teoria e Prática*. 2021;23(2). Available from: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_issues&pid=1516-3687&lng=pt&nrm=isso
53. Petersen SE, Posner MI. The Attention System of the Human Brain: 20 Years After. *Annual Review of Neuroscience*. 2012 Jul 21;35(1):73–89. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-neuro-062111-150525>
54. Robbins TW, Arnsten AFT. The neuropsychopharmacology of fronto-executive function: Monoaminergic modulation. *Annual Review of Neuroscience*. 2003;32:267–87.
55. Eisenberg DP, Berman KF. Executive function, neural circuitry, and genetic mechanisms in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35:258–77.
56. Kluwe-Schiavon B, Wendt Viola T, Grassi-Oliveira R. Modelos teóricos sobre constructo único ou múltiplos processos das funções executivas Modelos teóricos sobre constructo único o sobre múltiplos procesos de las funciones ejecutivas Modèles théoriques concernant processus simples ou multiples de fonctions exécutives. *Theoretical models about single or multiple processes of executive functions*. *Pepsic*. 2012;4(2):29–34.
57. Diamond A. Executive functions. *Annual Review of Psychology*. 2013;64:135–68.
58. Simpson A, Riggs KJ, Beck SR, Gorniak SL, Wu Y, Abbott D, et al. Refining the understanding of inhibitory processes: How response prepotency is created and overcome. *Developmental Science*. 2012 Jan;15(1):62–73.
59. Dembrow N, Johnston D. Subcircuit-specific neuromodulation in the prefrontal cortex. Vol. 8, *Frontiers in Neural Circuits*. Frontiers Research Foundation; 2014.
60. Barkley RA. *Neuropsychology Review*. March 18 1999;11.
61. Horizonte B, Mg. Relação entre traços de ansiedade e atenção através de Tarefas de Stroop Relationship between anxiety traits and attention through. *Stroop Tasks*. 2008;2:157–69.

62. Prata T, Esgalhado G. Utilização da tarefa de Stroop emocional para avaliação do viés atencional em idosos não deprimidos e deprimidos. *Revista de Psicologia*, 2014; 1(2):37-46. Disponível em:
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5412234>
63. Batista de Sousa A, Miskinis Salgado TD. Memória, aprendizagem, emoções e inteligência. *Revista Liberato*. 2015;16(26):141–52. Available from:
http://revista.liberato.com.br/ojs_lib/index.php/revista/article/view/363
64. Mourão Júnior CA, Faria NC. Memória. *Psicologia: Reflexão e Crítica*. 2015 Dec;28(4):780–8. Available from:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-79722015000400017&lng=pt&nrm=iso&tlng=en
65. Silva VDR da. Mecanismos neurais da memória procedural.
66. Fitzgerald PB, McQueen S, Daskalakis ZJ, Hoy KE. A negative pilot study of daily bimodal transcranial direct current stimulation in schizophrenia. *Brain Stimulation*. 2014 Nov 1;7(6):813–6.
67. Zugman A, Gadelha A, Assunção I, Sato J, Ota VK, Rocha DL, et al. Reduced dorso-lateral prefrontal cortex in treatment resistant schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2013 Aug;148(1–3):81–6.
68. Galderisi S, Rossi A, Rocca P, Bertolino A, Mucci A, Bucci P, et al. The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia. *World Psychiatry*. 2014 Oct;13(3):275–87. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wps.20167>
69. Elliott P. More subtle than the electric aura: Georgian medical electricity, the spirit of animation and the development of Erasmus Darwin’s psychophysiology. *Medical History*. 2008;52(2):195–220.
70. Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, Covre P, Nitsche M, Pascual-Leone A, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson’s disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2006 Nov 1;249(1):31–8.
71. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2011 Sep;14(8):1133–45. Available from:
<https://academic.oup.com/ijnp/article-lookup/doi/10.1017/S1461145710001690>
72. Guleyupoglu B, Schestatsky P, Edwards D, Fregni F, Bikson M. Classification of methods in transcranial Electrical Stimulation (tES) and evolving strategy from historical approaches to contemporary innovations. *J Neurosci Methods*. 2013;219(2).
73. Lauber C, Nordt C, Falcato L, Rössler W. Can a seizure help? The public’s attitude toward electroconvulsive therapy. *Psychiatry Research*. 2005 Apr 15;134(2):205–9. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165178105000302>
74. Nogueira V da S, Carvalho DF de, Santos KPR dos, Coutinho EN, Moura G de S, Sousa ALS de, et al. O uso da neuromodulação não invasiva em pacientes com paralisia cerebral: potencializando a neuroplasticidade: revisão integrativa. *Research, Society and Development*. 2022 Apr 2;11(5):e17911527596.
75. Lippold OC, Redfearn JW. Mental changes resulting from the passage of small direct currents through the human brain. *Br J Psychiatry*. 1964;110:768–72.

76. Passione R. Italian Psychiatry in an International Context: Ugo Cerletti and the Case of Electroshock. *History of Psychiatry*. 2004 Mar 25;15(1):83–104. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0957154X04039347>
77. Ferrucci R, Rudroff T, David Workman C, Wang P, Liu X, Liu H, et al. Transcranial direct current stimulation for Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. 2021;13:746797. Available from: www.frontiersin.org
78. Godinho F, di Lorenzo F, Lucia Foundation S, Bernardo Assumpção de Monaco I, Morya E, Cristina Alves de Oliveira P, et al. Transcranial direct current stimulation on Parkinson's disease: Systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology* | www.frontiersin.org. 2022;1:794784. Available from: <https://www.crd.york>.
79. Feng W, Kautz SA, Schlaug G, Meinzer C, George MS, Chhatbar PY. Transcranial Direct Current Stimulation for Poststroke Motor Recovery: Challenges and Opportunities. *PM&R*. 2018 Sep;10:S157–64. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.pmrj.2018.04.012>
80. Schlaug G, Renga V, Nair D. Transcranial direct current stimulation in stroke recovery. *Archives of Neurology*. 2008 Dec 1;65(12). Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneur.65.12.1571>
81. Jacobs WS, McCall W v. Commentary on the role of transcranial direct current stimulation in substance use disorders. *Journal of ECT*. 2019 Sep 1;35(3):152.
82. Lupi M, Martinotti G, Santacroce R, Cinosi E, Carlucci M, Marini S, et al. Transcranial direct current stimulation in substance use disorders: A systematic review of scientific literature. *Journal of ECT*. 2017;33(3):203–9.
83. Pettorruso M, Martinotti G, Montemitro C, Miuli A, Spano MC, Lorusso M, et al. Craving and other transdiagnostic dimensions in addiction: Toward personalized neuromodulation treatments. *Journal of ECT*. 2020 Jun 1;36(2):E8–E8.
84. Lapenta OM, Marques LM, Rego GG, Comfort WE, Boggio PS. TDCS in Addiction and Impulse Control Disorders. *Journal of ECT*. 2018 Sep 1 ;34(3):182–92. Available from: https://journals.lww.com/ectjournal/Fulltext/2018/09000/tDCS_in_Addiction_and_Impulse_Control_Disorders.7.aspx
85. Koops S, van den Brink H, Sommer IEC. Transcranial direct current stimulation as a treatment for auditory hallucinations. *Frontiers in Psychology*. 2015 Mar 6;6. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fpsyg.2015.00244/abstract>
86. Palm U, Keeser D, Blautzik J, Pogarell O, Ertl-Wagner B, Kupka MJ, et al. Prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) changes negative symptoms and functional connectivity MRI (fcMRI) in a single case of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2013 Nov;150(2–3):583–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996413004799>
87. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation* . 2008 Jul;1(3):206–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1935861X08000405>
88. Kurimori M, Shiozawa P, Bikson M, Aboseria M, Cordeiro Q. Targeting negative symptoms in schizophrenia: Results from a proof-of-concept trial assessing prefrontal anodic tDCS protocol. *Schizophrenia Research*. 2015

- Aug;166(1–3):362–3. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996415002868>
89. Brunelin J, Mondino M, Gassab L, Haesebaert F, Gaha L, Suaud-Chagny MF, et al. Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2012 Jul;169(7):719–24. Available from:
<http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.2012.11071091>
 90. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ*. 2019;366.
 91. Moher D, Jadad AR, Nichol G, Penman M, Tugwell P, Walsh S. Assessing the quality of randomized controlled trials: An annotated bibliography of scales and checklists. *Controlled Clinical Trials*. 1995 Feb;16(1):62–73. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/019724569400031W>
 92. Olivo SA, Macedo LG, Gadotti IC, Fuentes J, Stanton T, Magee DJ. Scales to assess the quality of randomized controlled trials: A systematic review. *Physical Therapy*. 2008; 88.p. 156–75.
 93. Shiwa SR, Costa LOP, Moser AD de L, Aguiar I de C, Oliveira LVF de. PEDro: a base de dados de evidências em fisioterapia. *Fisioterapia em Movimento*. 2011 Sep;24(3):523–33. Available from:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-51502011000300017&lng=pt&tlng=pt
 94. Shiwa SR, Costa LOP, Costa L da CM, Moseley A, Hespanhol Junior LC, Venâncio R, et al. Reproducibility of the Portuguese version of the PEDro Scale. *Cadernos de Saúde Pública*. 2011 Oct;27(10):2063–8. Available from:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2011001000019&lng=en&tlng=en
 95. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises: a recomendação PRISMA. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2015 Jun;24(2):335–42. Available from:
http://www.iec.pa.gov.br/template_doi_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742015000200017&scielo=S2237-96222015000200335
 96. Chang CC, Kao YC, Chao CY, Chang HA. Enhancement of cognitive insight and higher-order neurocognitive function by fronto-temporal transcranial direct current stimulation (tDCS) in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2019 Jun 1;208:430–8.
 97. Mellin JM, Alagapan S, Lustenberger C, Lugo CE, Alexander ML, Gilmore JH, et al. Randomized trial of transcranial alternating current stimulation for treatment of auditory hallucinations in schizophrenia. *European Psychiatry*. 2018 Jun 1;51:25–33.
 98. Valiengo LDCL, Goerigk S, Gordon PC, Padberg F, Serpa MH, Koebe S, et al. Efficacy and Safety of Transcranial Direct Current Stimulation for Treating Negative Symptoms in Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2020 Feb 1;77(2):121–9.
 99. Smith RC, Boules S, Mattiuz S, Youssef M, Tobe RH, Sershen H, et al. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognition, symptoms, and smoking in schizophrenia: A randomized controlled study. *Schizophrenia Research*. 2015 Oct 1;168(1–2):260–6.
 100. Fröhlich F, Burrello TN, Mellin JM, Cordle AL, Lustenberger CM, Gilmore JH, et al. Exploratory study of once-daily transcranial direct current stimulation

- (tDCS) as a treatment for auditory hallucinations in schizophrenia. *European Psychiatry*. 2016 Mar. 23;33(1):54–60. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0924933800066359/type/journal_article
101. Kantrowitz JT, Sehatpour P, Avissar M, Horga G, Gwak A, Hoptman MJ, et al. Significant improvement in treatment resistant auditory verbal hallucinations after 5 days of double-blind, randomized, sham controlled, fronto-temporal, transcranial direct current stimulation (tDCS): A replication/extension study. *Brain Stimulation*. 2019 Jul 1;12(4):981–91. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1935861X19300828>
 102. Mondino M, Jardri R, Suaud-Chagny MF, Saoud M, Poulet E, Brunelin J. Effects of fronto-temporal transcranial direct current stimulation on auditory verbal hallucinations and resting-state functional connectivity of the left temporo-parietal junction in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2016 Mar 1;42(2):318–26. Available from: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article-lookup/doi/10.1093/schbul/sbv114>
 103. Chang CC, Kao YC, Chao CY, Tzeng NS, Chang HA. Examining bi-anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) over bilateral dorsolateral prefrontal cortex coupled with bilateral extracephalic references as a treatment for negative symptoms in non-acute schizophrenia patients: A randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2020 Jan 10;96:109715. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278584619303689>
 104. Hoy KE, Whitty D, Bailey N, Fitzgerald PB. Preliminary investigation of the effects of γ -tACS on working memory in schizophrenia. *Journal of Neural Transmission*. 2016 Oct 1;123(10):1205–12.
 105. Lindenmayer JP, Kulsa MKC, Sultana T, Kaur A, Yang R, Ljuri I, et al. Transcranial direct-current stimulation in ultra-treatment-resistant schizophrenia. *Brain Stimulation*. 2019 Jan 1;12(1):54–61.
 106. Koops S, Blom JD, Bouachmir O, Slot MI, Neggers B, Sommer IE. Treating auditory hallucinations with transcranial direct current stimulation in a double-blind, randomized trial. *Schizophrenia Research*. 2018 Nov 1;201:329–36.
 107. Chang CC, Kao YC, Chao CY, Chang HA. Enhancement of cognitive insight and higher-order neurocognitive function by fronto-temporal transcranial direct current stimulation (tDCS) in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2019 Jun 1;208:430–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996418307709>
 108. Mellin JM, Alagapan S, Lustenberger C, Lugo CE, Alexander ML, Gilmore JH, et al. Randomized trial of transcranial alternating current stimulation for treatment of auditory hallucinations in schizophrenia. *European Psychiatry*. 2018 Jun 1;51:25–33.
 109. Pedrosa Viegas de Carvalho AI, Silva VI, José Grande III A. Medicina baseada em evidências Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane Diagn Tratamento. 2013;18. Available from: <http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2013/v18n1/a3444.pdf>
 110. O'Reilly K, Donohoe G, O'Sullivan D, Coyle C, Mullaney R, O'Connell P, et al. Study protocol: A randomised controlled trial of cognitive remediation for a national cohort of forensic mental health patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *BMC Psychiatry*. 2016 Jan 13;16(1).

111. Jung E, Wiesjahn M, Lincoln TM. Negative, not positive symptoms predict the early therapeutic alliance in cognitive behavioral therapy for psychosis. *Psychotherapy Research*. 2014 Mar;24(2):171–83.
112. Strzelecki D, Podgórski M, Kałużyńska O, Gawlik-Kotelnicka O, Stefańczyk L, Kotlicka-Antczak M, et al. Supplementation of antipsychotic treatment with sarcosine - GlyT1 inhibitor - causes changes of glutamatergic INMR spectroscopy parameters in the left hippocampus in patients with stable schizophrenia. *Neuroscience Letters*. 2015 Oct 8;606:7–12.
113. Dieren KM, Neggers SF, de Weijer AD, van Lutterveld R, Daalman K, Eickhoff SB, et al. Aberrant resting-state connectivity in non-psychotic individuals with auditory hallucinations. *Psychol Med*. 2013;43(8):1685–96.
114. Cacciotti-Saija C, Langdon R, Ward PB, Hickie IB, Scott EM, Naismith SL, et al. A Double-Blind Randomized Controlled Trial of Oxytocin Nasal Spray and Social Cognition Training for Young People with Early Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*. 2015 Mar 1;41(2):483–93.
115. Narita Z, Stickley A, DeVlyder J, Yokoi Y, Inagawa T, Yamada Y, et al. Effect of multi-session prefrontal transcranial direct current stimulation on cognition in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*. 2020 Feb 1;216:367–73.
116. Yu L, Fang X, Chen Y, Wang Y, Wang D, Zhang C. Efficacy of transcranial direct current stimulation in ameliorating negative symptoms and cognitive impairments in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*. Elsevier B.V.2020;224: 2–10.
117. Liu Y, Gu N, Cao X, Zhu Y, Wang J, Smith RC, et al. Effects of transcranial electrical stimulation on working memory in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*. 2021;296.
118. Sloan NP, Byrne LK, Enticott PG, Lum JAG. Non-invasive brain stimulation does not improve working memory in schizophrenia: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Neuropsychology Review*. 2021 Mar 12;31(1):115–38. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11065-020-09454-4>
119. Osoegawa C, Gomes JS, Grigolon RB, Brietzke E, Gadelha A, Lacerda ALT, et al. Non-invasive brain stimulation for negative symptoms in schizophrenia: An updated systematic review and meta-analysis. Vol. 197, *Schizophrenia Research*. Elsevier B.V.2018.;197:34–44.