

## L'applicazione della Stimolazione Transcranica a Corrente Diretta (tDCS) nel trattamento dei disturbi cognitivi nel disturbo depressivo e nel disturbo bipolare

### *Application of transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in the treatment of cognitive disorders in depressive disorder and bipolar disorder*

Andrea Barbaro<sup>1</sup>, Chiara Giacobbe<sup>1</sup>, Gabriella Santangelo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Dipartimento di Psicologia, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Caserta.*

#### **Abstract**

Il declino cognitivo è una condizione che incide in maniera rilevante sul funzionamento quotidiano e sulla qualità di vita dei pazienti con Disturbo Depressivo Maggiore (DDM) e dei pazienti con Disturbo Bipolare (DB). Per questo motivo, l'individuazione di un trattamento efficace nel recupero delle funzioni cognitive in queste condizioni psichiatriche è molto importante. La transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) è un trattamento non farmacologico che prevede la somministrazione di una corrente diretta a bassa intensità tramite degli elettrodi al fine di produrre una modulazione dell'eccitabilità corticale e, pertanto, potrebbe fornire una possibile soluzione a questa necessità. Numerosi studi hanno evidenziato l'efficacia dell'applicazione della tDCS nel recupero delle abilità cognitive in pazienti neurologici e psichiatrici. In particolare, le ricerche basate sull'uso di questo strumento nel potenziamento delle funzioni cognitive in soggetti con DDM e DB hanno mostrato risultati incoraggianti, ma ancora non conclusivi. Il presente studio è una revisione della letteratura realizzata con l'obiettivo di esplorare in maniera approfondita l'efficacia del trattamento con tDCS nel ridurre la gravità dei disturbi cognitivi nei pazienti con DDM e DB. I risultati hanno evidenziato che la tDCS, in combinazione o meno con programmi di training cognitivo e/o un adeguato trattamento farmacologico, è efficace nel migliorare alcuni domini cognitivi in questi pazienti.

Autore responsabile per la corrispondenza: Andrea Barbaro; Dipartimento di Psicologia, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Caserta; [andrea.barbaro@unicampania.it](mailto:andrea.barbaro@unicampania.it)

#### **Parole chiave**

Disturbo Depressivo Maggiore; Disturbo Bipolare; transcranial Direct Current Stimulation; tDCS; Cognizione; Trattamento non farmacologico

### Abstract

Cognitive decline is a condition that significantly affects the daily functioning and quality of life of patients with Major Depressive Disorder (MDD) and patients with bipolar disorder (BD). For this reason, the identification of an effective treatment in the recovery of cognitive functions in these psychiatric conditions is very important. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) is a non-pharmacological treatment consisting in the administration of a low-intensity direct current through electrodes to induce a modulation of cortical excitability and, therefore, could provide a possible solution to this need. Numerous studies have reported about the efficacy of the application of tDCS in the recovery of cognitive abilities in neurological and psychiatric patients. Studies that used this tool in the enhancement of cognitive functions in subjects with MDD and BD have shown encouraging but still inconclusive results. The present study is a literature review conducted with the aim of exploring in a thoroughly way the effectiveness of tDCS in reducing the severity of cognitive impairments in patients with MDD and BD. The results showed that tDCS, in combination or not with cognitive training and/or appropriate pharmacological treatment, is effective in improving certain cognitive domains in these patients.

### Keywords

Major Depressive Disorder; Bipolar Disorder; transcranial Direct Current Stimulation; tDCS; Cognition; Non-pharmacological treatment

### Introduzione

Il Disturbo Depressivo Maggiore (DDM) e il Disturbo Bipolare (DB) sono patologie psichiatriche con importanti effetti sulla vita sociale, lavorativa e personale dei pazienti, e che intaccano profondamente la qualità di vita (Alonso et al., 2004). Entrambe queste condizioni hanno come sintomo comune il verificarsi di episodi depressivi, caratterizzati da umore triste e irritabile, ritardo/agitazione psicomotoria e insonnia. Il DB si differenzia dal DDM per l'alternanza tra fasi depressive e fasi maniacali (DB di I tipo) o ipomaniacali (DB di II tipo). Per "mania" si intende uno stato di euforia che influisce sul pensiero, sull'eloquio e sul comportamento del paziente; con il termine "ipomania" ci si riferisce invece a una condizione simile ma con una sintomatologia più attenuata e meno impattante.

Per lungo tempo gli studi si sono concentrati sull'analisi degli aspetti emotivi, affettivi e motivazionali delle patologie psichiatriche, ponendo minor attenzione alla sintomatologia cognitiva e alle sue conseguenze sulla qualità di vita dei pazienti.

Nel DDM il dominio cognitivo maggiormente compromesso è la memoria, sia durante la fase acuta che in remissione; i deficit mnesici si associano solitamente anche a un declino delle capacità attentive ed esecutive (Morey-Nase et al., 2019; Hasselbalch et al., 2011; Snyder et al., 2013; Ronold et al., 2020). Il declino cognitivo nel DB compare dopo il primo episodio di alterazione dell'umore, anche se alcuni pazienti possono mostrare un declino cognitivo che antecede l'esordio della sintomatologia affettiva (Daglas et al., 2015; Bora e Pantelis, 2015). I domini cognitivi maggiormente compromessi nel DB sono memoria verbale, attenzione sostenuta, velocità di elaborazione delle informazioni, fluenza verbale e alcuni aspetti delle funzioni esecutive come l'astrazione, il set-shifting e il controllo inibitorio (Robinson et al., 2006; Torres et al., 2007).

Un adeguato trattamento di queste patologie è necessario per riuscire a migliorare la qualità di vita e il benessere sia dei pazienti sia dei loro caregivers (Zendjidjian et al., 2012). La terapia d'elezione per queste patologie è quella farmacologica, la quale però sembra avere scarsi effetti sul recupero delle capacità cognitive (Millan et al., 2012). Per questa ragione, è molto importante identificare interventi non farmacologici alternativi che possano agire efficacemente sul recupero delle capacità cognitive di questi pazienti. Alcuni studi hanno recentemente focalizzato l'attenzione sull'uso di tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva (NIBS), tra le quali spicca la transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) come possibile intervento efficace nel promuovere un benessere cognitivo in diverse tipologie di pazienti neurologici e psichiatrici (Ciullo et al., 2021; Burton et al., 2023).

Già a partire dagli anni '60 alcuni studi hanno osservato che l'uso di una corrente diretta a bassa intensità sulla corteccia sensorimotoria di animali è capace di indurre un'alterazione dell'attività e eccitabilità corticale, il cui effetto dipende dalla polarità della stimolazione e che può persistere fino ad alcune ore dopo la fine della stimolazione (Bindman et al., 1964). Qualche anno dopo sono iniziati poi i primi studi che hanno indagato gli effetti fisiologici e funzionali di questa tecnica su soggetti umani (Rush e Driscoll, 1968; Dymond et al., 1975; Lolas, 1977), per poi abbandonare però le ricerche in questo campo per circa un ventennio, riprendendole solo successivamente all'inizio del millennio (Priori et al., 1998; Nitsche e Paulus, 2000; Nitsche e Paulus, 2001).

La tDCS è uno strumento che agisce modulando l'eccitabilità e l'attività corticale. Nella sua forma più semplificata, è costituito da una batteria che produce una corrente elettrica continua a bassa intensità e due elettrodi, distinti in anodo (positivo) e catodo (negativo). Durante la stimolazione, la corrente fluisce tra gli elettrodi, dall'anodo al catodo, completando il circuito secondo il percorso di minor resistenza. La carica degli elettrodi porta a differenziare tra stimolazione anodica e catodica, con effetti modulatori diversi, per cui gli effetti di questa tecnica sui neuroni differiscono a seconda di dove vengono posizionati gli elettrodi. Secondo quanto indicato dagli studi, la stimolazione anodica depolarizza i neuroni, aumentando la probabilità che si verifichino dei potenziali di azione; mentre la stimolazione catodica iperpolarizza i neuroni, producendo l'effetto contrario, ovvero riducendo la probabilità che si instaurino i potenziali d'azione (Stagg and Nitsche, 2011; Nitsche et al., 2008). Secondo le ipotesi attuali, la differenza di potenziale tra catodo e anodo crea una forza che spinge gli ioni verso l'elettrodo di carica opposta, modificando il funzionamento dei sistemi neurotrasmettitoriali, in particolare la stimolazione anodica porta a inibire l'azione del GABA, mentre la stimolazione catodica inibisce quella del glutammato, anche se sono stati osservati effetti anche su altri sistemi, come quello acetilcolinergico, serotoninergico e dopaminergico (Filmer et al., 2014). Altre ricerche hanno inoltre mostrato che la tDCS agisce anche su altri sistemi, come quello neurovascolare (Figeys et al., 2021) o quello dei network corticali e sottocorticali (Lefaucheur et al., 2017).

Dal punto di vista della ricerca, un vantaggio offerto dalla tDCS è la possibilità di utilizzare una condizione di controllo affidabile, detta "sham", in cui il flusso di corrente viene interrotto dopo un breve periodo di tempo (es. 30 secondi) dall'inizio del protocollo. In questo modo vengono riprodotte

solamente le sensazioni fisiche relative alla procedura (ad es., sensazione di pizzicore nel punto in cui si trova l'elettrodo), senza fornire nessuna stimolazione attiva.

Le ricerche svolte mostrano che la tDCS migliora alcune capacità cognitive, come la memoria di lavoro, il linguaggio, la percezione, l'attenzione e la capacità di prendere decisioni, sia nei soggetti sani che in pazienti affetti da varie patologie neurologiche, come demenza, malattia di Parkinson, epilessia e ictus cerebrale (Shin et al., 2015; Filmer et al., 2014).

Oltre alle popolazioni neurologiche, l'efficacia del trattamento con tDCS nel potenziamento e recupero delle abilità cognitive è stato dimostrato anche nelle popolazioni neuropsichiatriche (Ciullo et al., 2021), soprattutto se svolto in combinazione con un training cognitivo (Burton et al., 2023).

Lo scopo di questo studio, dunque, è quello di revisionare in maniera approfondita la letteratura relativa all'applicazione della tDCS nei pazienti con DDM e nei pazienti con DB, per raccogliere e sintetizzare le evidenze scientifiche disponibili sugli effetti di questa tecnica sul funzionamento cognitivo in queste popolazioni psichiatriche. In particolar modo, cercheremo di indagare se l'efficacia di questa tecnica agisca su uno o più domini cognitivi e quale possa essere il protocollo più adatto per ridurre la gravità della sintomatologia cognitiva in questi pazienti.

### **tDCS per i disturbi cognitivi nel Disturbo Depressivo Maggiore**

Il disturbo depressivo maggiore (DDM) è una psicopatologia con un'elevata morbilità, mortalità e comorbidità con altre patologie, psichiatriche e non (Rush et al., 2005) e con un profilo cognitivo caratterizzato da deficit delle capacità di memoria, attentive ed esecutive. Nonostante i progressi fatti nel campo dei trattamenti farmacologici e delle terapie psicologiche, la gestione del DDM è ancora spesso complicata da aspetti come la scarsa compliance o la resistenza al trattamento. L'esigenza di trovare strategie alternative per limitare le conseguenze di questa condizione clinica è ciò che ha spinto inizialmente a indagare l'uso della tDCS come nuova terapia per questi pazienti, con risultati promettenti.

Nella maggioranza delle ricerche finora condotte gli elettrodi sono stati posizionati fornendo una stimolazione anodica alla corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) dell'emisfero sinistro, in accordo con l'ipotesi secondo cui i sintomi depressivi siano associati a una ipoattivazione di quest'area e un'iperattivazione della DLPFC destra (Grimm et al., 2008). Dal momento che anche le alterazioni cognitive del DDM sono state associate allo sbilanciamento nel funzionamento delle cortecce prefrontali dorsolaterali (Long et al., 2015; Roiser et al., 2012), la maggior parte gli studi che hanno utilizzato la tDCS per il potenziamento delle abilità cognitive, hanno selezionato tali aree corticali come target di stimolazione.

Lin e collaboratori (2021), hanno indagato l'efficacia della tDCS nel trattamento del disturbo depressivo e del disturbo bipolare in pazienti che hanno risposto in maniera inadeguata a una o più farmacoterapie. Il protocollo di stimolazione utilizzato ha previsto 2 sessioni al giorno di 20 minuti a 2 mA per 5 giorni, con il posizionamento dell'anodo sulla DLPFC di sinistra e del catodo su quella di destra, individuate rispettivamente su F3 e F4 tramite il sistema internazionale EEG 10-20. I risultati

hanno mostrato un miglioramento nelle capacità di attenzione selettiva, di velocità di elaborazione delle informazioni e delle funzioni esecutive in entrambi i disturbi, confermate con una valutazione di monitoraggio eseguita dopo una settimana dalla fine del trattamento.

Oliveira e colleghi (2013) hanno posizionato gli elettrodi secondo la stessa configurazione, in una singola sessione di 30 minuti confrontando gli effetti con una stimolazione di tipo sham, e hanno rilevato un miglioramento della memoria di lavoro, indagato tramite un compito di n-back, nei soggetti depressi che hanno svolto la tDCS attiva. Questi risultati sono stati poi confermati anche in uno studio successivo (Moreno et al., 2015) che ha confrontato le prestazioni di soggetti depressi e sani.

In altri studi è stata utilizzata una configurazione simile, con l'anodo sulla DLPFC di sinistra (F3) e il catodo sulla regione fronto-temporale destra (F8). Loo e collaboratori (2012), nella loro ricerca, hanno sottoposto pazienti con DDM e pazienti con DB a 15 sessioni nell'arco di 3 settimane confrontando l'effetto di tDCS attiva e sham, e hanno rilevato un miglioramento delle capacità attentive e di memoria di lavoro nel gruppo che ha ricevuto la stimolazione attiva. McClintock e colleghi (2020) hanno confrontato gli effetti neurocognitivi di 20 sessioni di tDCS a dose elevata (2.5 mA) e bassa (0.034 mA) di corrente in pazienti con DDM e DB, analizzando inoltre l'effetto moderatore di alcuni aspetti genetici. Lo studio ha rilevato in tutti i pazienti un miglioramento della memoria e dell'apprendimento verbale, dell'attenzione selettiva e della velocità di elaborazione, in entrambe le condizioni di intensità di corrente, con un'interazione tra alcuni elementi genetici e la dose di corrente.

Brunoni e collaboratori (2017) hanno confrontato l'efficacia di una stimolazione tDCS bilaterale della DLPFC (anodica a sinistra, catodica a destra) con un farmaco inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina. I partecipanti sono stati assegnati casualmente al gruppo che riceveva il farmaco e una condizione sham, al gruppo che riceveva tDCS attiva e il placebo oppure al gruppo di controllo, che riceveva una condizione sham e placebo, svolgendo 22 sessioni di 30 minuti a 2 mA. In questo studio, in entrambi i gruppi trattati si è osservato un significativo miglioramento alla fluenza verbale rispetto al gruppo di controllo.

Alcune ricerche hanno utilizzato una configurazione diversa, posizionando il catodo sulla regione sopraorbitale destra. Con questa disposizione degli elettrodi, Fregni e collaboratori (2006) hanno osservato dopo 5 sessioni di 20 minuti a 1 mA di corrente, un miglioramento della memoria di lavoro solo nei pazienti che sono stati sottoposti a tDCS attiva. Boggio e colleghi (2007), invece, nel loro studio hanno svolto solo una sessione con corrente a 2 mA per 20 minuti utilizzando un gruppo sperimentale e due gruppi di controllo, uno che ha ricevuto una stimolazione sham e uno in cui l'anodo era posizionato sulla corteccia occipitale. I risultati hanno evidenziato un miglioramento nella prestazione a un compito go/no-go affettivo solo nel gruppo sperimentale.

Infine, Wolkenstein e Plewnia (2013), hanno fatto uso di una disposizione extracranica, posizionando il catodo sul muscolo deltoide destro. Nella loro ricerca hanno confrontato la prestazione di pazienti depressi e sani, rilevando che la stimolazione ha portato sia a un potenziamento generale della memoria di lavoro in entrambi i partecipanti, sia a un miglioramento specifico del controllo cognitivo nei soggetti con depressione.

## tDCS per i disturbi cognitivi nel Disturbo Bipolare

Il disturbo bipolare (DB) è caratterizzato da estreme oscillazioni dell'umore, che includono fasi di euforia più o meno elevata (rispettivamente fase maniaca o ipomaniaca) e profonda depressione. Le persone affette da questo disturbo possono sperimentare sintomi quali aumentata energia, ridotto bisogno di sonno e deliri di grandiosità durante le fasi maniacali, contrapposti a sentimenti di tristezza, disperazione e perdita di interesse o piacere nelle attività durante le fasi depressive.

Le disfunzioni cognitive associate al disturbo bipolare comprendono deficit di attenzione, delle funzioni esecutive, della memoria e dei processi decisionali, che possono influenzare significativamente il funzionamento quotidiano e la qualità della vita, persistendo anche nelle fasi di remissione (Bora et al., 2009; Baune e Mahli 2015). L'importanza di sviluppare strategie terapeutiche adeguate è resa ancora più evidente dal legame tra la sintomatologia emotiva e le alterazioni cognitive (Lima et al., 2018). Il trattamento farmacologico è stato considerato prioritario e di elezione per i suoi effetti benefici sia sugli aspetti comportamentali, che su quelli affettivo-emotivi e cognitivi (Mirabel-Sarron e Giachetti, 2012). Più recentemente, anche gli interventi non farmacologici hanno mostrato di essere efficaci nel trattamento dei sintomi del DB. Tra questi interventi la stimolazione cerebrale non invasiva somministrata tramite l'uso di tDCS è stata descritta come un intervento che ha dei benefici sia sulle funzioni di regolazione cognitiva sia su quelle di regolazione emotiva (D'Urso et al., 2023; Dondè et al 2018).

Nello specifico, uno studio recente (Mardani et al., 2023) ha esaminato l'impatto dell'applicazione combinata di tDCS e trattamento farmacologico (approccio combinato) sulla risoluzione di problemi e la regolazione emotiva nei pazienti con DB. In questo studio, il protocollo di stimolazione ha previsto il montaggio dell'anodo sulla DLPFC destra per 10 giorni, con due sessioni da 20 minuti al giorno. Le stimolazioni venivano effettuate offline. La combinazione di questi due trattamenti ha mostrato significativi miglioramenti nelle capacità di risoluzione di problemi e regolazione emotiva rispetto al solo trattamento farmacologico, indicando l'efficacia dell'approccio combinato sia sui sintomi affettivi del DB sia su quelli cognitivi.

In uno studio condotto da Martin e colleghi (2015) è stato utilizzato un protocollo di stimolazione con tDCS in un gruppo di pazienti che sono stati sottoposti a varie condizioni: una stimolazione anodica della DLPFC sinistra con il catodo posizionato al di fuori dell'encefalo, una stimolazione fronto-cerebellare con anodo posizionato sulla DLPFC sinistra e il catodo sulla corteccia cerebellare e una stimolazione sham. I risultati non hanno riscontrato un miglioramento significativo nelle performance di memoria di lavoro e attenzione sostenuta quanto i pazienti sono stati sottoposti a stimolazione attiva.

Al contrario, altri studi (Bersani et al., 2017; Minichino et al., 2015) hanno invece riportato che il posizionamento prefronto-cerebellare degli elettrodi della tDCS come trattamento non farmacologico nei pazienti con DB, ha un effetto positivo sulle prestazioni in compiti cognitivi che hanno esplorato la memoria visuo-spaziale e le funzioni esecutive. Questi studi hanno utilizzato un montaggio che

prevedeva il posizionamento dell'anodo sulla DLPFC di sinistra (F3) e il catodo in corrispondenza della corteccia cerebellare destra. Il protocollo di riabilitazione prevedeva, per entrambi gli studi, la stimolazione con tDCS per 20 minuti ogni giorno per 3 settimane consecutive. I risultati hanno dimostrato che l'attività neurocognitiva dei pazienti con DB, misurata in termini di prestazione ai test neuropsicologici, migliorava nel gruppo di coloro che aveva eseguito la stimolazione tDCS attiva rispetto al gruppo di controllo che aveva eseguito la stimolazione sham.

Infine, Loo e colleghi (2012) hanno utilizzato un protocollo di stimolazione unilaterale con il montaggio sulla DLPFC sinistra in un campione misto di pazienti con DDM e BD. Sono state erogate sessioni multiple di stimolazione anodica oppure sham per 5 giorni a settimana per 3 settimane (15 sessioni in totale) della durata di 20 minuti per ogni sessione e la prestazione cognitiva dei pazienti è stata valutata prima delle sessioni di stimolazione (baseline), dopo la prima (T1) e dopo l'ultima stimolazione con tDCS (T2). I risultati hanno rivelato in questo caso consistenti miglioramenti nell'attenzione, nella memoria di lavoro e nella velocità di processamento delle informazioni già dopo la prima sessione di stimolazione attiva (T1), rispetto a quella sham.

### **Conclusioni e considerazioni generali**

Questa rassegna della letteratura dei principali studi finora pubblicati sull'applicazione della tDCS per il trattamento dei disturbi cognitivi nel disturbo depressivo e nel disturbo bipolare ha evidenziato un relativo miglioramento del funzionamento cognitivo in queste due patologie psichiatriche. In particolare, l'applicazione della tDCS da sola o in combinazione con terapie farmacologiche e/o training cognitivi sembra essere efficace nel potenziamento di alcune funzioni cognitive, ovvero delle capacità attentive, della velocità di elaborazione delle informazioni e della memoria di lavoro nella depressione e delle funzioni esecutive nel disturbo bipolare.

Tuttavia, i risultati dei principali studi non sono ancora conclusivi ed esaustivi, in quanto alcuni studi non hanno confermato tale efficacia. Tale discordanza potrebbe dipendere dall'eterogeneità clinica dei pazienti reclutati negli studi o dalle diverse configurazioni della tDCS utilizzate tra le varie ricerche come il numero e la durata delle sessioni di stimolazione, il posizionamento degli elettrodi, l'intensità della corrente elettrica (solitamente tra 0.5 a 2 mA), la presenza o assenza di condizione sham.

Pertanto, considerando la potenziale efficacia dell'applicazione di questa tecnica sono necessari ulteriori studi che permettano di identificare il protocollo più efficace per il miglioramento della sintomatologia cognitiva nelle due patologie e di stilare delle future linee guida.

**Bibliografia**

- Alonso, J., Angermeyer, M. C., Bernert, S., Bruffaerts, R., Brugha, T. S., Bryson, H., de Girolamo, G., Graaf, R., Demyttenaere, K., Gasquet, I., Haro, J. M., Katz, S. J., Kessler, R. C., Kovess, V., Lépine, J. P., Ormel, J., Polidori, G., Russo, L. J., Vilagut, G., Almansa, J. S., Arbabzadeh-Bouchez, J., Autonell, M., Bernal, M. A., Buist-Bouwman, M., Codony, A., Domingo-Salvany, M., Ferrer, S. S., Joo, M., Martínez-Alonso, H., Matschinger, F., Mazzi, Z., Morgan, P., Morosini, C., Palacín, B., Romera, N., Taub, W. A. M., Vollebergh; ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators, European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) Project (2004). Disability and quality of life impact of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, (420), 38–46. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0047.2004.00329.x>
- Baune, B. T., e Malhi, G. S. (2015). A review on the impact of cognitive dysfunction on social, occupational, and general functional outcomes in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 17 Suppl 2, 41–55. <https://doi.org/10.1111/bdi.12341>
- Bersani, F. S., Minichino, A., Bernabei, L., Spagnoli, F., Corrado, A., Vergnani, L., Mannarelli, D., Pauletti, C., Fattapposta, F., Biondi, M., e Delle Chiaie, R. (2017). Prefronto-cerebellar tDCS enhances neurocognition in euthymic bipolar patients. Findings from a placebo-controlled neuropsychological and psychophysiological investigation. *Journal of affective disorders*, 209, 262–269. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.11.037>
- Bindman, L. J., Lippold, O. C., e Redfearn, J. W. (1964). The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *The Journal of physiology*, 172(3), 369–382. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1964.sp007425>
- Boggio, P. S., Berman, F., Vergara, A. O., Muniz, A. L., Nahas, F. H., Leme, P. B., Rigonatti, S. P., e Fregni, F. (2007). Go-go task performance improvement after anodal transcranial DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *Journal of affective disorders*, 101(1-3), 91–98. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.10.026>
- Bora, E., e Pantelis, C. (2015). Meta-analysis of Cognitive Impairment in First-Episode Bipolar Disorder: Comparison With First-Episode Schizophrenia and Healthy Controls. *Schizophrenia bulletin*, 41(5), 1095–1104. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu198>
- Bora, E., Yucel, M., e Pantelis, C. (2009). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of affective disorders*, 113(1-2), 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.06.009>
- Brunoni, A. R., Moffa, A. H., Sampaio-Junior, B., Borriero, L., Moreno, M. L., Fernandes, R. A., Veronezi, B. P., Nogueira, B. S., Aparicio, L. V. M., Razza, L. B., Chamorro, R., Tort, L. C., Fraguas, R., Lotufo, P. A., Gattaz, W. F., Fregni, F., Benseñor, I. M., e ELECT-TDCS Investigators (2017). Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression. *The New England journal of medicine*, 376(26), 2523–2533. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612999>
- Burton, C. Z., Garnett, E. O., Capellari, E., Chang, S. E., Tso, I. F., Hampstead, B. M., e Taylor, S. F. (2023). Combined Cognitive Training and Transcranial Direct Current Stimulation in Neuropsychiatric Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging*, 8(2), 151–161. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2022.09.014>
- Ciullo, V., Spalletta, G., Caltagirone, C., Banaj, N., Vecchio, D., Piras, F., e Piras, F. (2021). Transcranial Direct Current Stimulation and Cognition in Neuropsychiatric Disorders: Systematic Review of the Evidence and Future Directions. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 27(3), 285–309. <https://doi.org/10.1177/1073858420936167>
- Daglas, R., Yücel, M., Cotton, S., Allott, K., Hetrick, S., e Berk, M. (2015). Cognitive impairment in first-episode mania: a systematic review of the evidence in the acute and remission phases of the illness. *International journal of bipolar disorders*, 3, 9. <https://doi.org/10.1186/s40345-015-0024-2>

- Dondé, C., Neufeld, N. H., e Geoffroy, P. A. (2018). The Impact of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Bipolar Depression, Mania, and Euthymia: a Systematic Review of Preliminary Data. *The Psychiatric quarterly*, 89(4), 855–867. <https://doi.org/10.1007/s11126-018-9584-5>
- D'Urso, G., Toscano, E., Barone, A., Palermo, M., Dell'Osso, B., Di Lorenzo, G., Mantovani, A., Martinotti, G., Fornaro, M., Iasevoli, F., e de Bartolomeis, A. (2023). Transcranial direct current stimulation for bipolar depression: systematic reviews of clinical evidence and biological underpinnings. *Progress in neuro-psychopharmacology e biological psychiatry*, 121, 110672. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2022.110672>
- Dymond, A. M., Coger, R. W., e Serafetinides, E. A. (1975). Intracerebral current levels in man during electrosleep therapy. *Biological psychiatry*, 10(1), 101–104.
- Figeys, M., Zeeman, M., e Kim, E. S. (2021). Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Cognitive Performance and Cerebral Oxygen Hemodynamics: A Systematic Review. *Frontiers in human neuroscience*, 15, 623315. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.623315>
- Filmer, H. L., Dux, P. E., e Mattingley, J. B. (2014). Applications of transcranial direct current stimulation for understanding brain function. *Trends in neurosciences*, 37(12), 742–753. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.08.003>
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M. A., Rigonatti, S. P., e Pascual-Leone, A. (2006). Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. *Depression and anxiety*, 23(8), 482–484. <https://doi.org/10.1002/da.20201>
- Grimm, S., Beck, J., Schuepbach, D., Hell, D., Boesiger, P., Birmpohl, F., Niehaus, L., Boeker, H., e Northoff, G. (2008). Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder. *Biological psychiatry*, 63(4), 369–376. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.033>
- Hasselbalch, B. J., Knorr, U., e Kessing, L. V. (2011). Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: a systematic review. *Journal of affective disorders*, 134(1-3), 20–31. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.11.011>
- Lefaucheur, J. P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., Cotelli, M., De Ridder, D., Ferrucci, R., Langguth, B., Marangolo, P., Mylius, V., Nitsche, M. A., Padberg, F., Palm, U., Poulet, E., Priori, A., Rossi, S., Schecklmann, M., Vanneste, S., Ziemann, U., Garcia-Larrea, L., e Paulus, W. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 128(1), 56–92. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087>
- Lima, I. M. M., Peckham, A. D., e Johnson, S. L. (2018). Cognitive deficits in bipolar disorders: Implications for emotion. *Clinical psychology review*, 59, 126–136. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.11.006>
- Lin, Y. Y., Chang, C. C., Huang, C. C., Tzeng, N. S., Kao, Y. C., e Chang, H. A. (2021). Efficacy and neurophysiological predictors of treatment response of adjunct bifrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) in treating unipolar and bipolar depression. *Journal of affective disorders*, 280(Pt A), 295–304. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.030>
- Lolas F. (1977). Brain polarization: behavioral and therapeutic effects. *Biological psychiatry*, 12(1), 37–47.
- Long, Z., Duan, X., Wang, Y., Liu, F., Zeng, L., Zhao, J. P., e Chen, H. (2015). Disrupted structural connectivity network in treatment-naive depression. *Progress in neuro-psychopharmacology e biological psychiatry*, 56, 18–26. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.07.007>
- Loo, C. K., Alonzo, A., Martin, D., Mitchell, P. B., Galvez, V., e Sachdev, P. (2012). Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 200(1), 52–59. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.097634>
- Mardani, P., Javdani, H., Zolghadriha, A., Mousavi, S. E., e Dadashi, M. (2023). A Randomized Clinical Trial to Assess the Effect of Medication Therapy Plus tDCS on Problem-solving and Emotion Regulation of Patients with Bipolar Disorder Type I. *Clinical psychopharmacology and neuroscience: the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, 21(3), 466–477. <https://doi.org/10.9758/cpn.22.988>

- Martin, D. M., Chan, H. N., Alonzo, A., Green, M. J., Mitchell, P. B., e Loo, C. K. (2015). Transcranial direct current stimulation to enhance cognition in euthymic bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 17(8), 849–858. <https://doi.org/10.1111/bdi.12350>
- McClintock, S. M., Martin, D. M., Lisanby, S. H., Alonzo, A., McDonald, W. M., Aaronson, S. T., Husain, M. M., O'Reardon, J. P., Weickert, C. S., Mohan, A., e Loo, C. K. (2020). Neurocognitive effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) in unipolar and bipolar depression: Findings from an international randomized controlled trial. *Depression and anxiety*, 37(3), 261–272. <https://doi.org/10.1002/da.22988>
- Millan, M. J., Agid, Y., Brüne, M., Bullmore, E. T., Carter, C. S., Clayton, N. S., Connor, R., Davis, S., Deakin, B., DeRubeis, R. J., Dubois, B., Geyer, M. A., Goodwin, G. M., Gorwood, P., Jay, T. M., Joëls, M., Mansuy, I. M., Meyer-Lindenberg, A., Murphy, D., Rolls, E., Saletu, B., Spedding, M., Sweeney, J., Whittington, M., e Young, L. J. (2012). Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nature reviews. Drug discovery*, 11(2), 141–168. <https://doi.org/10.1038/nrd3628>
- Minichino, A., Bersani, F. S., Bernabei, L., Spagnoli, F., Vergnani, L., Corrado, A., Taddei, I., Biondi, M., e Delle Chiaie, R. (2015). Prefronto-cerebellar transcranial direct current stimulation improves visuospatial memory, executive functions, and neurological soft signs in patients with euthymic bipolar disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 11, 2265–2270. <https://doi.org/10.2147/NDT.S79108>
- Mirabel-Sarron, C., e Giachetti, R. (2012). Non pharmacological treatment for bipolar disorder. *L'Encephale*, 38 Suppl 4, S160–S166. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(12\)70094-5](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(12)70094-5)
- Moreno, M. L., Vanderhasselt, M. A., Carvalho, A. F., Moffa, A. H., Lotufo, P. A., Benseñor, I. M., e Brunoni, A. R. (2015). Effects of acute transcranial direct current stimulation in hot and cold working memory tasks in healthy and depressed subjects. *Neuroscience letters*, 591, 126–131. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.02.036>
- Morey-Nase, C., Phillips, L. J., Bryce, S., Hetrick, S., Wright, A. L., Caruana, E., e Allott, K. (2019). Subjective experiences of neurocognitive functioning in young people with major depression. *BMC psychiatry*, 19(1), 209. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2197-1>
- Nitsche, M. A., e Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology*, 527 Pt 3(Pt 3), 633–639. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x>
- Nitsche, M. A., e Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57(10), 1899–1901. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.10.1899>
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P. S., Fregni, F., e Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain stimulation*, 1(3), 206–223. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.004>
- Oliveira, J. F., Zanão, T. A., Valiengo, L., Lotufo, P. A., Benseñor, I. M., Fregni, F., e Brunoni, A. R. (2013). Acute working memory improvement after tDCS in antidepressant-free patients with major depressive disorder. *Neuroscience letters*, 537, 60–64. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.01.023>
- Priori, A., Berardelli, A., Rona, S., Accornero, N., e Manfredi, M. (1998). Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport*, 9(10), 2257–2260. <https://doi.org/10.1097/00001756-199807130-00020>
- Robinson, L. J., Thompson, J. M., Gallagher, P., Goswami, U., Young, A. H., Ferrier, I. N., e Moore, P. B. (2006). A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 93(1-3), 105–115. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.02.016>
- Roiser, J. P., Elliott, R., e Sahakian, B. J. (2012). Cognitive mechanisms of treatment in depression. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 37(1), 117–136. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.183>

- Ronold, E. H., Schmid, M. T., Oedegaard, K. J., e Hammar, Å. (2020). A Longitudinal 5-Year Follow-Up Study of Cognitive Function After First Episode Major Depressive Disorder: Exploring State, Scar and Trait Effects. *Frontiers in psychiatry*, 11, 575867. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.575867>
- Rush, A. J., Zimmerman, M., Wisniewski, S. R., Fava, M., Hollon, S. D., Warden, D., Biggs, M. M., Shores-Wilson, K., Shelton, R. C., Luther, J. F., Thomas, B., e Trivedi, M. H. (2005). Comorbid psychiatric disorders in depressed outpatients: demographic and clinical features. *Journal of affective disorders*, 87(1), 43–55. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2005.03.005>
- Rush, S., e Driscoll, D. A. (1968). Current distribution in the brain from surface electrodes. *Anesthesia and analgesia*, 47(6), 717–723.
- Shin, Y. I., Foerster, Á., e Nitsche, M. A. (2015). Reprint of: Transcranial direct current stimulation (tDCS) - Application in neuropsychology. *Neuropsychologia*, 74, 74–95. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.06.021>
- Snyder H. R. (2013). Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychological bulletin*, 139(1), 81–132. <https://doi.org/10.1037/a0028727>
- Stagg, C. J., e Nitsche, M. A. (2011). Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 17(1), 37–53. <https://doi.org/10.1177/1073858410386614>
- Torres, I. J., Boudreau, V. G., e Yatham, L. N. (2007). Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, (434), 17–26. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01055.x>
- Wolkenstein, L., e Plewnia, C. (2013). Amelioration of cognitive control in depression by transcranial direct current stimulation. *Biological psychiatry*, 73(7), 646–651. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.10.010>
- Zendjidian, X., Richieri, R., Adida, M., Limousin, S., Gaubert, N., Parola, N., Lançon, C., e Boyer, L. (2012). Quality of life among caregivers of individuals with affective disorders. *Journal of affective disorders*, 136(3), 660–665. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.10.011>