

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE PSICOLOGIA

ANDRE RUSSOWSKY BRUNONI

TRATAMENTO DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR COM ESTIMULAÇÃO
TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA: ENSAIO CLÍNICO
ALEATORIZADO, DUPLO-CEGO, FATORIAL.

(Versão original)

SÃO PAULO

2012

ANDRE RUSSOWSKY BRUNONI

Tratamento do transtorno depressivo maior com estimulação transcraniana por corrente contínua: ensaio clínico aleatorizado, duplo-cego, fatorial.

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Neurociências e Comportamento

Área de Concentração:
Neurociências e Comportamento

Orientador:
Prof. Dr. Felipe Fregni

Co-Orientadora:
Prof. Dr. Isabela Martins Benseñor

SÃO PAULO

2012

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Catálogo na publicação

Biblioteca Dante Moreira Leite

Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo

Brunoni, Andre Russowsky.

Tratamento do transtorno depressivo maior com estimulação transcraniana por corrente contínua: ensaio clínico aleatorizado, duplo-cego, fatorial / Andre Russowsky Brunoni; orientador Felipe Fregni. -- São Paulo, 2012.

194 f.

Tese (Doutorado – Programa de Pós-Graduação em Psicologia. Área de Concentração: Neurociências e Comportamento) – Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo.

1. Depressão 2. Estimulação cerebral 3. Estimulação elétrica 4. Ensaio clínico controlado randomizado 5. Antidepressivos I. Título.

RC537

FOLHA DE APROVAÇÃO

Andre Russowsky Brunoni

**Tratamento do transtorno depressivo maior
com estimulação transcraniana por corrente contínua:
ensaio clínico aleatorizado, duplo-cego, fatorial.**

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Neurociências e Comportamento
Área de concentração: Neurociências e Comportamento
Orientador: Prof. Dr. Felipe Fregni
Co-orientadora: Profa.Dra. Isabela Martins Benseñor

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof.Dr. _____ Institui

ção: _____ Assinatura: _____

À Kallene Summer Moreira

Vidal,

minha companheira de todos os momentos e todas as horas,

agora e sempre.

Agradecimentos

Esta tese só foi realizada graças a várias pessoas. Agradeço profundamente a elas por tornarem-na possível:

Ao Prof. Felipe Fregni, meu orientador, por ter-me apresentado ao campo da pesquisa clínica e neurociências, incentivando-me e sempre acreditando em minha capacidade. Além disto, por ter aceitado orientar-me no Doutorado, apesar dos inúmeros desafios.

À Prof. Isabela M. Benseñor, minha co-orientadora, por, desde a época da iniciação científica, ter sido muito importante na minha formação científica e acadêmica. Agradeço também por ter fornecido a infra-estrutura para que esta tese pudesse ocorrer.

Ao Prof. Paulo A. Lotufo, pelo apoio e criação de todas as condições necessárias para a realização desta tese.

Ao Prof. Paulo S. Boggio, pelos vários conselhos, ideias e transmissão de conhecimento que foram cruciais para que esta tese ocorresse.

À Prof. Alessandra C. Goulart, pelas discussões estimulantes e trabalho em equipe.

Ao Dr. Leandro Valiengo, pelo papel fundamental na execução desta tese, estando presente em todos os momentos, pelas discussões enriquecedoras em Psiquiatria e pela amizade desde os tempos da residência.

À Alessandra Baccaro, pela sua dedicação incondicional na execução desta tese e sua capacidade gerencial inigualável. Também pela nova e gratificante amizade.

Às alunas de psicologia Tamires Zanão e Janaína Oliveira, pela amizade, dedicação, empenho e confiança ao longo desta tese.

À equipe do ELSA e do Centro de Pesquisas Clínicas do HU-USP (Roberta Ferreira de Mello, Angelita Gomes de Souza, Cibele Soares, Fernanda Carvalho, Edna Caetano, Maria Tereza Cintra, Ligia Fedeli, Daniela Nepomuceno) pela ajuda em diversos aspectos desta tese.

À equipe da Universidade Federal de São Paulo (Prof. Decio Brunoni, Prof. Ana Beatriz Perez, Dr. Bruno Coprerski) pela parceria na genotipagem dos pacientes.

À equipe do ELSA-Brasil (Dr. Eduardo Dantas, Prof. José G. Mill) pela parceria na análise da variabilidade da frequência cardíaca.

A todos os voluntários e pacientes, que confiaram em nossa proposta de trabalho.

Aos meus pais, por todo o carinho, apoio e incentivo nesta caminhada.

“A vida sem ciência é uma espécie de morte”

Sócrates

BRUNONI, A.R. **Tratamento do transtorno depressivo maior com estimulação transcraniana por corrente contínua: ensaio clínico aleatorizado, duplo-cego, fatorial.** 2012. 194 f. Tese (Doutorado) – Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

Resumo do Estudo

A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) é uma técnica não-invasiva de estimulação cerebral que consiste na aplicação de uma corrente elétrica de baixa intensidade através de elétrodos colocados sobre a cabeça, levando a efeitos neuromodulatórios e de neuroplasticidade. Avaliamos o papel da ETCC no transtorno depressivo maior (TDM), uma condição prevalente e crônica, através de um ensaio clínico duplo-cego, 2 x 2 (fatorial), com uma intervenção farmacológica (sertralina 50mg/dia) e uma não-farmacológica (ETCC), comparando, portanto a eficácia e segurança da ETCC ativa vs. “simulada”, vs. sertralina e da combinação ETCC/sertralina vs. demais. Dos 850 voluntários iniciais, incluímos aqueles com depressão moderada/grave, baixa ideação suicida, ausência de outras co-morbidades psiquiátricas e clínicas e que não usavam (ou aceitaram retirar) medicações antidepressivas. Não incluímos aqueles usando sertralina. Randomizamos os 120 participantes em 4 grupos: ETCC simulada/placebo (*placebo*), ETCC simulada/sertralina (*sertralina*), ETCC ativa/placebo (*ETCC*), ETCC ativa/sertralina (*tratamento combinado*). A ETCC foi aplicada em 2mA/25cm², sendo o ânodo e o cátodo posicionados sobre as áreas correspondentes ao córtex dorsolateral pré-frontal esquerdo e direito, respectivamente, por 30 minutos diários, por dez dias consecutivos, excluindo finais de semana. Após este período, duas outras estimulações, em semanas alternadas, foram realizadas até o fim do estudo (6^a semana). A ETCC simulada foi realizada da mesma maneira que a ETCC ativa, mas o aparelho era desligado após 30 segundos iniciais. 103 participantes terminaram o estudo, sendo a análise estatística por intenção de tratamento. A escala de depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) foi o desfecho primário. No início, os quatro grupos eram semelhantes. Na 6^a semana, o grupo tratamento combinado foi estatisticamente superior ($p \leq 0,01$ para todas as comparações) aos grupos placebo (diferença de 11,5 pontos, Intervalo de Confiança [IC] 95%= 6-17), sertralina (8,5 pontos, IC 95%= 2,9-14) e ETCC (5,9 pontos, IC 95%= 0,36-11,43). ETCC e sertralina não foram diferentes entre si (2,6 pontos, IC 95%=-2,9 a 8,1, $p=0,35$). Os resultados medidos por outras escalas foram semelhantes. Apenas vermelhidão na pele na região da estimulação foi um efeito adverso mais observado na ETCC ativa. Os grupos tiveram desempenho semelhante nos testes cognitivos realizados, porém, de sete episódios de hipomania/mania, cinco foram no tratamento combinado. Nos estudos auxiliares, a ETCC não levou a alterações na variabilidade da frequência cardíaca (medida no início e ao fim do tratamento), também sugerindo segurança da técnica. Além disso, observamos uma interação entre o gene transportador da serotonina e a resposta à ETCC, sendo que o alelo curto (s) associou-se a uma pior resposta. Não observamos interações com o polimorfismo Val66Met do BDNF. Finalmente, no estudo de seguimento, dos 42 pacientes que receberam ETCC quinzenal, por 3 meses, seguida de mensal, por 3 meses, a recaída foi de 47%. Em conjunto, os resultados demonstram que, na depressão aguda, a ETCC ativa é superior à simulada, comparável à sertralina, e o tratamento combinado, superior aos demais. Clinicamente, a ETCC poderia substituir antidepressivos nos pacientes que não toleram, não podem ou não desejam tomá-los, ou combinada a estes, por exemplo, no tratamento de episódios graves.

Palavras-chave: depressão, estimulação cerebral, estimulação elétrica, ensaio clínico controlado randomizado, antidepressivos.

BRUNONI, A.R. **Treatment of Major Depressive Disorder with transcranial direct current stimulation: a double-blind, randomized, factorial trial.** 2012. 194 f. Thesis (Doctoral) – Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

Abstract

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a non-invasive technique of brain stimulation that applies a weak, direct electric current over one's scalp through electrodes, leading to neuromodulatory and neuroplastic effects. We evaluated the role of tDCS as a treatment for major depressive disorder (MDD), a chronic, prevalent condition, through a double-blind, 2x2 (factorial) trial, with one pharmacological (sertraline 50mg/day) and one non-pharmacological (tDCS) intervention; therefore comparing the efficacy and safety of active vs. sham tDCS, vs. sertraline and the combination active tDCS/sertraline vs. other interventions. Of 850 volunteers, we included only those with moderate-to-severe depression, low suicidal ideation, absence of other psychiatric and medical comorbidities and also those either not currently on antidepressants or using and agreeing to discontinue their use. We did not enrol patients on sertraline. The 120 patients were randomized into 4 groups: tDCS sham/placebo (*placebo*), tDCS sham/sertraline (*sertraline*), active tDCS/placebo (*tDCS*) and active tDCS/sertraline (*combined treatment*). TDCS was applied at 2mA/25cm², with the anode and the cathode over the left and right dorsolateral prefrontal cortex, respectively, per 30 minutes daily, per 10 weekdays. Thereafter, tDCS was applied every other week, until the endpoint at 6 weeks (i.e., two extra sessions). For sham tDCS, the device was turned off after 30 seconds of stimulation. We performed an intention-to-treat analysis in the 103 patients who finished the study. The Montgomery-Asberg depression rating scale (MADRS) was the primary outcome. The four groups were similar at baseline. At week 6, the combined treatment group was significantly more effective ($p \leq 0.01$ for all comparisons) than placebo (mean difference of 11.5 points, 95% Confidence Interval [CI] =6-17), sertraline (8.5 points, 95% CI=2.9-14) and tDCS (5.9 points, 95% CI=0.36-11.43). TDCS and sertraline presented similar efficacy (2.6 points, 95% CI=-2.9 to 8.1, $p=0.35$). Other depression scales yielded similar results. The only adverse effect significantly more observed in the active tDCS was skin redness on the stimulated scalp region. The groups had similar performance in the cognitive assessments; although 5 of 7 (hypo)manic episodes were in the combined treatment group. The ancillary studies showed that tDCS treatment did not change heart rate variability (measured at baseline and endpoint), further suggesting that the intervention is safe. Moreover, there was an interaction between the short allele (s) of the serotonin transporter gene (5-HTTLPR) and lower tDCS antidepressant response; no association was observed with the Val66Met BDNF genotypes and tDCS response. Finally, we followed 42 patients for up to 24 weeks, performing tDCS sessions every other week for 3 months and then each month per 3 months, with a relapse rate of 47%. Taken together, these results showed that, for the acute depressive episode, active tDCS is more effective than sham, as effective than sertraline, and less effective than the combined treatment, which is the most effective. In clinical settings, tDCS could be either a substitutive treatment for antidepressants in patients that cannot or would not use them, or as an augmentative treatment that, combined with antidepressants, could boost clinical response in severe cases.

Keywords: depression; brain stimulation; electric stimulation; randomized, controlled clinical trial; antidepressants.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. O TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR.....	16
2.1 IMPORTÂNCIA DO PROBLEMA.....	17
2.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E NOSOLOGIA.....	18
2.3 FISIOPATOLOGIA E ETIOPATOGENIA DA DEPRESSÃO.....	19
2.4 TRATAMENTOS PARA O EPISÓDIO DEPRESSIVO – FASE AGUDA.....	21
2.4.1 FARMACOTERAPIA.....	21
2.4.2 TERAPIAS BIOLÓGICAS.....	26
2.4.2.1 Eletroconvulsoterapia.....	26
2.4.2.2 Estimulação magnética transcraniana.....	28
2.4.2.3 Estimulação de nervo vago.....	29
2.4.2.4 Estimulação cerebral profunda.....	30
2.4.3 PSICOTERAPIAS.....	31
2.5 TRATAMENTOS PARA O EPISÓDIO DEPRESSIVO – FASE DE CONTINUAÇÃO E MANUTENÇÃO.....	32
3. A ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA.....	36
3.1 ASPECTOS HISTÓRICOS.....	37
3.2 ASPECTOS TÉCNICOS.....	40
3.3 MECANISMOS DE AÇÃO.....	44
3.3.1 NEUROFISIOLOGIA MOTORA.....	45
3.3.2 FARMACOLOGIA.....	48
3.3.3 NEUROIMAGEM.....	50
3.3.4 ESTUDOS EM ANIMAIS EXPERIMENTAIS.....	51
3.3.5 PRINCIPAIS DIFERENÇAS ENTRE EMT E ETCC.....	54
3.4 SEGURANÇA.....	58
3.5 ETCC NO TDM.....	60
3.5.1 MECANISMOS DE AÇÃO.....	60
3.5.2 ENSAIOS CLÍNICOS	62
3.5.3 TÉCNICA	67
4. DO MÉTODO.....	70
4.1 INTRODUÇÃO	71
4.2 AVALIAÇÃO DA DEPRESSÃO.....	71
4.3 USO DE WASH-OUT	73
4.4 CEGAMENTO DAS INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS E NÃO-FARMACOLÓGICAS.....	73
4.5 RESPOSTA PLACEBO.....	75
4.6 ATRITO.....	76
5.OBJETIVOS, SUJEITOS E MÉTODOS.....	78
5.1 RACIONAL E OBJETIVOS DO ESTUDO SELECT-TDCS.....	79
5.2 SUJEITOS	81
5.2.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	81

5.2.2	ESTRATÉGIAS DE RECRUTAMENTO.....	82
5.2.3	ESTRATÉGIAS DE ADERÊNCIA.....	83
5.3	MATERIAIS	83
5.4	DESENHO DO ESTUDO.....	84
5.4.1	CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA NO DESENHO FATORIAL	86
5.5	PROCEDIMENTOS.....	89
5.5.1	VARIÁVEIS E DESFECHOS CLÍNICOS.....	89
5.5.2	EVENTOS ADVERSOS E SEGURANÇA	90
5.5.3	CONFIABILIDADE DO CEGAMENTO.....	91
5.5.4	MOMENTOS DE AVALIAÇÃO DURANTE O ESTUDO.....	92
5.6	PLANEJAMENTO ESTATÍSTICO.....	95
<u>6. RESULTADOS.....</u>		<u>99</u>
6.1	SUJEITOS.....	100
6.2	OBJETIVO PRIMÁRIO: MADRS.....	105
6.3	OBJETIVO SECUNDÁRIOS.....	110
6.3.1	RESPOSTA E REMISSÃO.....	110
6.3.2	ESCORES DE MADRS NA SEMANA 2	111
6.3.3	ESCORES DE DEPRESSÃO DE HAMILTON.....	111
6.3.4	ESCORES DE DEPRESSÃO DE BECK.....	113
6.3.5	ESCORES DA ESCALA DE IMPRESSÃO CLÍNICA GLOBAL (CGI).....	115
6.4	SEGURANÇA.....	117
6.4.1	EVENTOS ADVERSOS.....	117
6.4.2	EPISÓDIOS DE MANIA E HIPOMANIA DURANTE O ENSAIO.....	119
6.4.3	DESFECHOS DOS TESTES COGNITIVOS.....	119
6.5	PREDITORES DE RESPOSTA.....	123
6.6	EFICÁCIA DO CEGAMENTO.....	125
<u>7. DISCUSSÃO.....</u>		<u>128</u>
7.1	ACHADOS PRINCIPAIS.....	129
7.1.1	EFICÁCIA DA ETCC ATIVA VS. SIMULADA.....	129
7.1.2	COMPARAÇÃO DA ETCC VS. SERTRALINA.....	130
7.1.3	EFEITO ANTIDEPRESSIVO COMBINADO DA ETCC ATIVA - SERTRALINA.....	130
7.1.4	SEGURANÇA DA ETCC.....	131
7.1.5	PREDITORES DE RESPOSTA.....	133
7.2	VALIDADE INTERNA	134
7.2.1	DESENHO FATORIAL.....	134
7.2.2	ATRITO.....	135
7.2.3	CEGAMENTO.....	136
7.2.4	DOSAGEM DE SERTRALINA.....	137
7.2.5	WASH-OUT.....	138
7.3	VALIDADE EXTERNA.....	139
7.3.1	OUTROS ESTUDOS NA ETCC NA DEPRESSÃO.....	139
7.3.2	ESTUDOS RECENTES DA EMT _R NA DEPRESSÃO.....	140
7.3.3	IMPORTÂNCIA CLÍNICA	141
7.4	DIREÇÕES FUTURAS.....	143
<u>8. VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NO ESTUDO SELECT-TDCS.....</u>		<u>144</u>
8.1	RELEVÂNCIA DO ESTUDO.....	145
8.2	MÉTODOS.....	147
8.3	RESULTADOS.....	148

8.4 DISCUSSÃO.....	152
<u>9. POLIMORFISMOS GENÉTICOS (BDNF E 5HTTLPR) NO ESTUDO SELECT-TDCS.....</u>	<u>155</u>
9.1 RELEVÂNCIA DO ESTUDO.....	156
9.1.1 BDNF.....	157
9.1.2 5-HTTLPR.....	158
9.1.3 OBJETIVO DO ESTUDO.....	159
9.2 MÉTODOS.....	159
9.3 RESULTADOS.....	160
9.4 DISCUSSÃO.....	164
<u>10. FASES II (CROSS-OVER) E III (FOLLOW-UP) DO ESTUDO SELECT-TDCS.....</u>	<u>168</u>
10.1 RELEVÂNCIA DO ESTUDO.....	169
10.2 MÉTODOS.....	169
10.3 RESULTADOS.....	171
10.4 DISCUSSÃO.....	177
<u>11. CONCLUSÃO.....</u>	<u>180</u>
<u>12. REFERÊNCIAS.....</u>	<u>183</u>

1. INTRODUÇÃO

Esta tese comporta o racional teórico, o desenvolvimento prático, a análise dos resultados e as implicações básicas e clínicas de um ensaio clínico randomizado, controlado, fatorial e duplo-cego em que se avaliou a eficácia do uso da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) no episódio depressivo do Transtorno Depressivo Maior (TDM) bem como de um conjunto de estudos auxiliares que se desenvolveram simultaneamente ou logo após este ensaio. Esta tese desenvolve-se de acordo com três perspectivas: o papel da ETCC como ferramenta terapêutica na Neuropsiquiatria, a relevância do TDM na Psicologia e Medicina e a metodologia utilizada (ensaio clínico) para avaliar a eficácia desta intervenção na depressão.

Assim, encontram-se no início desta tese revisões de literatura sobre o TDM e a ETCC. A revisão sobre a depressão maior foca em seus aspectos fisiopatológicos, clínicos e epidemiológicos, bem com o estado-da-arte das principais alternativas terapêuticas para seu tratamento. A revisão da ETCC versa sobre seus principais aspectos históricos, mecanismos de ação e estudos em neuropsicologia, para então discutir seu potencial uso clínico nos transtornos psiquiátricos, em particular na depressão.

Após estes tópicos, apresenta-se a metodologia do estudo. O desenho fatorial é discutido em detalhes, considerando alguns de seus aspectos únicos tais como análise estatística, interação aditiva *versus* sinérgica e cálculo do tamanho da amostra, em que se chegou a 120 participantes. Também ganha destaque algumas adaptações utilizadas para avaliação desta intervenção não farmacológica, em especial quanto ao cegamento e intervenção placebo ou, como denominada para ETCC e outras técnicas similares, “sham” (simulada).

Os próximos tópicos versam sobre os resultados e a discussão dos mesmos, com enfoque para suas implicações básicas e clínicas. O objetivo principal deste ensaio foi avaliar, em um desenho fatorial, placebo-controlado, a eficácia terapêutica da ETCC, em comparação e associação ao antidepressivo sertralina, no tratamento da episódio depressivo no TDM ao longo de 6 semanas, o que corresponde a fase I do conjunto de estudos batizados de SELECT-TDCS (*Sertraline vs. Electrical Current Therapy for Treating Depression Clinical Study*).

A seguir, apresentam-se os estudos auxiliares que se desenvolveram em conjunto com a proposta inicial da tese, tornando-se partes integrantes desta e do SELECT-TDCS. São eles:

modificação da variabilidade da frequência cardíaca ao longo do ensaio clínico, análise dos polimorfismos genéticos do BDNF e 5HTTLPR como preditores de resposta e as fases II e III do estudo SELECT-TDCS (*cross-over* e seguimento de 6 meses). Alguns outros estudos auxiliares, como a análise do BDNF sérico, avaliação neuropsicológica com testes computadorizados (Posner, *Probabilistic Classification Learning*, Stroop com palavras de conteúdo afetivo e *n-back*) e outras análises post-hoc não estão incluídas neste manuscrito por estarem em fase final de análise, porém também compõem o arcabouço do estudo SELECT-TDCS.

A análise dos polimorfismos dos genes BDNF e 5-HTTLPR, a VFC e as fases de *cross-over* e seguimento estão apresentadas em tópicos a parte, dentro do qual apresentam-se a introdução e metodologia utilizadas, bem como os resultados e discussão dos mesmos. Tal formato visa contemplar as características específicas de cada projeto auxiliar. A figura abaixo ilustra o desenho do SELECT-TDCS, dando um panorama do estudo principal e dos estudos auxiliares.

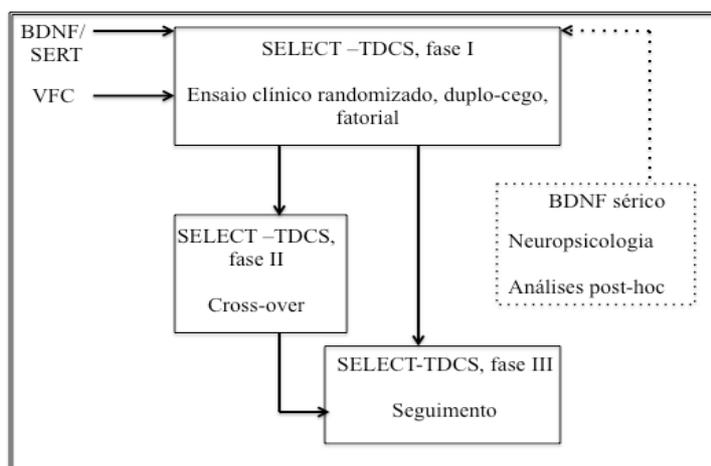


Figura 1. Desenho do estudo SELECT-TDCS, base metodológica desta tese.

Finalmente, são apresentadas as conclusões da tese, procurando, nesta seção, integrar os resultados do ensaio fase I com os demais estudos auxiliares, para entender o papel básico e aplicado desta ferramenta de neuromodulação não-invasiva no tratamento da TDM, bem como levantar hipóteses e aspectos para serem explorados em futuros estudos.

2. O TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

2.1 IMPORTÂNCIA DO PROBLEMA

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é um dos transtornos mais comuns no Brasil, com uma prevalência de cerca de 15% ao longo da vida e uma prevalência anual em torno de 10% na cidade de São Paulo (Andrade et al., 2003). Este número é semelhante ao encontrado em outras regiões do Brasil e também em outros países, independentemente do grau de desenvolvimento. Por exemplo, taxas semelhantes se observam nos EUA (16%), Alemanha (11%) e Chile (9%) (Kessler et al., 2003; Waraich, Goldner, Somers, & Hsu, 2004). Em um importante estudo realizado no final do século XX, Murray e Lopez (1997) utilizaram dados epidemiológicos globais para calcular o impacto das doenças através dos “anos de vida ajustados por incapacidade” (*disability adjusted life years – DALYs*), uma forma de mensuração que leva em conta quantos anos de vida foram vividos com incapacidade. Os autores demonstraram que o TDM será a segunda principal causa de incapacidade no mundo em 2020, a frente de condições como acidentes de trânsito, doenças cerebrovasculares, doença pulmonar obstrutiva crônica e HIV, ficando atrás apenas da doença isquêmica do coração. Ainda, pacientes deprimidos, em comparação à população saudável, faltam mais e produzem menos no trabalho, procuram mais os serviços de saúde, têm mais co-morbidades clínicas e possuem menor qualidade de vida (Anderson et al., 2008). Além disto, o TDM inicia-se na 2ª década de vida, com média de idade para o primeiro episódio depressivo aos 27 anos e acomete duas a três vezes mais mulheres do que homens (Kessler et al., 2010).

Outro motivo que contribui para o alto número de anos de vida perdidos por incapacidade é o fato do TDM ter um curso crônico. O TDM apresenta-se em episódios depressivos de duração variada, com várias recrudescências, sendo que cerca de 50% dos episódios são recorrentes (Kessler, et al., 2003). Além disto, cerca de um terço dos episódios são refratários, ou seja, mesmo após tratamentos antidepressivos em dose e duração adequados, 33% dos pacientes permanecem com sintomas depressivos que prejudicam a qualidade de vida (Nemeroff, 2007b). Finalmente, estima-se que a taxa de suicídio atinja os 15% nas depressões graves (Chachamovich, Stefanello, Botega, & Turecki, 2009). Desta maneira, o TDM é um transtorno psiquiátrico comum, de alta prevalência, crônico e que apresenta importante morbidade, justificando-se pesquisas em novas modalidades de tratamento para esta condição.

2.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E NOSOLOGIA

O TDM alterna períodos de episódios depressivos com de humor eutímico, quando há remissão destes episódios. O episódio depressivo maior é uma condição clínica definida por critérios diagnósticos operacionais. De acordo com a 4ª edição revisada do manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-IV-TR) da Associação Americana de Psiquiatria (2000), são necessários que pelo menos cinco de nove sintomas estejam presentes na maior parte do tempo e nos dias, por pelo menos duas semanas, sendo um deles obrigatoriamente humor deprimido ou anedonia (Tabela 2.1). Estes sintomas não podem ser melhor explicados por outras doenças clínicas, mentais, uso de remédios ou luto.

Tabela 2.1 - Critérios diagnósticos do episódio depressivo maior

No mínimo cinco dos sintomas abaixo devem estar presentes durante no mínimo 2 semanas, na maior parte do tempo, e não são melhor explicados por outras condições clínicas, psiquiátricas ou luto, (1) ou (2) devem estar obrigatoriamente presentes:

- (1) Humor deprimido a maior parte do dia
 - (2) Acentuada anedonia, por relato subjetivo ou terceiros
 - (3) Perda/ganho de peso e/ou alterações de apetite
 - (4) Insônia ou hipersônia
 - (5) Agitação ou retardo psicomotor
 - (6) Fadiga ou perda de energia
 - (7) Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva
 - (8) Capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se
 - (9) Pensamentos de morte ou ideação suicida
-

Fonte: DSM-IV (APA, 2000)

De acordo com dados do estudo populacional de Baltimore (Eaton et al., 1997), um episódio depressivo dura por volta de 12 semanas, porém cerca de 25% dos casos podem durar mais de 24 meses – alguns autores dividem os episódios depressivos de acordo com sua duração em agudos (até 6 meses), subagudos (6 a 23 meses) e crônicos (24 meses ou mais) (Gilmer et al., 2008; Nemeroff, 2007a). Outros estudos sugerem que os intervalos dos episódios diminuem com o passar dos anos, sendo que ocorrem de 5 a 6 vezes ao longo de 20 anos (Kessler, et al., 2003). A depressão resistente ao tratamento, ou depressão refratária, é aquela em que há persistência clínica dos sintomas depressivos após tentativas terapêuticas

fracassadas em dose e duração adequadas. O ponto de corte para o número de tentativas terapêuticas é controverso: em uma revisão sistemática, Berlim e Turecki (2007) observaram que 47 ensaios clínicos randomizados recentes utilizaram 6 definições diferentes de depressão refratária, variando de um a três ensaios terapêuticos falhos.

Conforme exposto, é importante destacar que *gravidade, cronicidade e refratariedade* são conceitos clínicos diferentes, porém muitas vezes utilizados de modo inadequado. Todas dizem respeito ao *episódio* depressivo, sendo que gravidade se refere ao número e intensidade de sintomas, cronicidade, ao tempo de duração do episódio e refratariedade ao número de tratamentos terapêuticos falhos para o episódio. Sendo assim, uma depressão pode ser grave, aguda e não refratária, ou leve, crônica e refratária ou outras combinações, sendo importante diferenciar estes quadros pois os mesmos carregam informações prognósticas e clínicas diferentes (Nemeroff, 2007a).

Dentre os principais subtipos de depressão, deve-se diferenciar a depressão melancólica da atípica. A primeira caracteriza-se por falta de reatividade do humor, mesmo a estímulos agradáveis, acompanhada de uma tristeza distinta do normal, retardo psicomotor, culpa desproporcional à situação, insônia terminal, perda de peso e sintomas piores pela manhã. A depressão atípica, por sua vez, apresenta humor reativo e associa-se com ganho de peso, hipersonia, paralisia plúmbea e sensibilidade interpessoal à rejeição. Outros especificadores são: depressão psicótica (com delírios e alucinações que podem ser congruentes ou não com o humor), depressão sazonal (em que há um padrão temporal no aparecimento de episódios depressivos, em uma estação específica do ano) e depressão puerperal, que ocorre nas 4 primeiras semanas após o parto (APA, 2000).

2.3 FISIOPATOLOGIA E ETIOPATOGENIA DA DEPRESSÃO

A depressão provavelmente ocorre de acordo com uma interação de processos biológicos, psicológicos e sociais, sendo o episódio depressivo decorrente de uma combinação de fatores predisponentes (polimorfismos genéticos, estilo cognitivo depressivo, condições sociais adversas na primeira infância etc.), precipitantes (diminuição de neurotrofinas cerebrais, estresse mantido, eventos familiares adversos, entre outros) e perpetuantes (baixa resiliência psicológica, co-morbidades clínicas e médicas, condições

familiares e pessoais, não-tratamento etc.) (Schotte, Van Den Bossche, De Doncker, Claes, & Cosyns, 2006).

Uma teoria clássica é a hipótese monoaminérgica, que surgiu no final da década de 1950 de acordo com achados de que drogas que tinham atividade nos receptores sinápticos de noradrenalina, serotonina e dopamina melhoravam sintomas depressivos. Desta maneira, o episódio depressivo maior associar-se-ia à disfunção da atividade destes neurotransmissores, que se encontrariam em baixa concentração na fenda sináptica (Leonard, 2000). Esta hipótese, apesar de heurísticamente conveniente e clinicamente útil, servindo de guia para a prescrição de psicofármacos até os dias de hoje, apresenta algumas falhas, por exemplo, a dificuldade em explicar a demora no tempo de ação clínico das drogas antidepressivas, uma vez que a ação neurobiológica destas na sinapse é imediata (Delgado, 2000).

Mais recentemente, discute-se a hipótese neurotrófica da depressão, baseada em estudos pré-clínicos e clínicos que mostram concentrações reduzidas, nos tecidos e no plasma sanguíneo, do fator neurotrófico de crescimento cerebral (BDNF), com normalização destes valores a níveis normais após o tratamento clínico (Brunoni, Lopes, & Fregni, 2008). O BDNF é uma neurotrofina que se relaciona com a sobrevivência neuronal e diferenciação celular, sendo que também participa no processo de potenciação de longo prazo (LTP), em que ocorre o fortalecimento sináptico (Allen & Dawbarn, 2006). A hipótese neurotrófica supõe que a “via final comum” das diferentes formas de terapias antidepressivas (farmacológicas ou não) seria o aumento da expressão e produção de BDNF, com conseqüente aumento da eficiência sináptica e atividade neuronal em algumas áreas corticais, as quais possivelmente estariam hipoativas em decorrência da depressão (Kempermann & Kronenberg, 2003).

Nas últimas duas décadas, com os avanços das técnicas de neuroimagem, há uma série de estudos que demonstram a associação do episódio depressivo maior com algumas alterações estruturais do Sistema Nervoso Central, tais como diminuição do volume do hipocampo e da amígdala (Campbell, Marriott, Nahmias, & MacQueen, 2004; J. P. Hamilton, Siemer, & Gotlib, 2008), e funcionais, como hipoatividade e assimetria de atividade pré-frontal, hipoatividade do córtex dorsolateral pré-frontal esquerdo e hiperatividade do córtex pré-frontal ventromedial (Koenigs & Grafman, 2009). Desta maneira, parece haver um eixo “top-down” na depressão maior, com acometimento de estruturas corticais pré-frontais, subcorticais, hipotalâmicas e dos núcleos da rafe do tronco encefálico, sendo que tais

acometimentos poderiam explicar alguns sintomas como disfunção executiva e dificuldade de concentração (córtex dorsolateral pré-frontal), sentimentos de culpa e menos valia (córtex ventromedial pré-frontal, amígdala e hipocampo), sintomas ansiosos (amígdala) e anedonia (*nucleus accumbens*) (Duman & Monteggia, 2006). Além disto, na depressão também há um eixo “esquerda-direita”, com hipoatividade relativa do córtex pré-frontal esquerdo (responsável pela modulação de afetos positivos e comportamentos de aproximação) em relação ao córtex pré-frontal direito, que se encontraria relativamente hiperativo, sendo responsável pela modulação de afetos negativos e comportamentos de evitação (L. Clark, Chamberlain, & Sahakian, 2009). Em conjunto, esta “teoria dos sistemas neurais” é, como se verá a seguir, um dos principais embasamentos para explicar o funcionamento das técnicas de neuromodulação no tratamento da depressão.

Ainda, a depressão (especialmente o subtipo melancólico) associa-se à disfunção neuro-imuno-endócrina. Por exemplo, estudos desde o final da década de 1980 demonstram que o eixo hipotálamo-pituitário-adrenal (HPA) encontra-se desregulado na depressão, com hipercortisolismo e resposta acentuada ao teste da dexametasona (Dinan, 1994). Recentemente, Dowlati e colegas (2010) observaram que as citocinas TNF-alfa e IL-6 encontram-se com concentração sérica elevada na depressão, sugerindo a existência de um estado pró-inflamatório. Além disso, parece haver aumento da atividade simpática sobre a parassimpática no TDM, possivelmente decorrente da atividade aumentada da amígdala, levando à ativação do sistema simpato-adreno-medular (SAM). Evidências neste sentido incluem a maior excreção de catecolaminas urinárias em pacientes com depressão (Potter & Manji, 1994) e a diminuição da variabilidade da frequência cardíaca (que indica um predomínio simpático) em deprimidos em relação à controles (Kemp et al., 2010).

2.4 TRATAMENTOS PARA O EPISÓDIO DEPRESSIVO – FASE AGUDA

2.4.1 Farmacoterapia

A opção terapêutica mais utilizada para o tratamento do episódio depressivo é a farmacológica. Os primeiros antidepressivos começaram a ser usados no final da década de 1950 e atualmente há mais de 30 tipos diferentes, divididos em várias classes, como os inibidores da monoaminoxidase (MAO), tricíclicos, inibidores seletivos da recaptura de serotonina, inibidores duais, agonistas serotoninérgicos parciais, entre outras. Apesar de todas

estas classes de drogas traduzirem mecanismos de ação diferentes, é marcadamente no que diz respeito aos efeitos adversos que os antidepressivos se diferenciam. Por exemplo, as drogas mais antigas, como os tricíclicos, apresentam mais efeitos colaterais do que os fármacos desenvolvidos a partir da década de 1980, como a fluoxetina, que, por sua vez, apresenta mais efeitos colaterais que outros antidepressivos ainda mais recentes, como o escitalopram, desenvolvido no final da década de 1990. Vale lembrar que mesmo antidepressivos modernos apresentam efeitos colaterais particularmente incômodos no longo prazo (ganho de peso, disfunção sexual, sintomas gastrointestinais, alteração de sono, sedação, entre outros) o que pode levar ao abandono do tratamento (Anderson, et al., 2008).

Recentemente, alguns autores questionaram a eficácia dos antidepressivos no tratamento do TDM. Kirsch e colaboradores (2008) realizaram uma meta-análise de 35 ensaios clínicos com antidepressivos modernos, em que os tamanhos de efeito do grupo ativo e do grupo placebo foram calculados separadamente, sendo plotados em um gráfico de acordo com a gravidade inicial do episódio depressivo. Apesar de o grupo ativo ter sido significativamente superior, em praticamente todas as comparações, ao grupo placebo, os autores consideraram que os antidepressivos seriam apenas clinicamente superiores (de acordo com os critérios do *National Institute of Clinical Effectiveness – NICE*) em depressões muito graves, e, portanto, o uso dos antidepressivos deveria ser revisto para todos os outros casos (os quais, na verdade, são a maioria). No mesmo ano, uma revisão sistemática publicada no *New England Journal of Medicine* apontava que, levando em conta *todos* os ensaios clínicos de antidepressivos (publicados ou não) estes eram eficazes em apenas 51% dos ensaios, enquanto que *somente* os dados publicados na literatura mostravam eficácia dos antidepressivos em 94% das publicações. Os autores sugeriam, assim, um viés de publicação que superestimava a eficácia dos antidepressivos (Turner, Matthews, Linardatos, Tell, & Rosenthal, 2008). Logo a seguir, duas meta-análises publicadas em importantes revistas (Dubicka et al., 2010; Fournier et al., 2010) indicavam que os efeitos dos antidepressivos eram, de fato, pequenos em pacientes com depressão leve a moderada.

Estes recentes estudos levaram a uma revisão metodológica e crítica dos ensaios clínicos e do uso de antidepressivos na prática clínica. Fountoulakis e Möller (2011), por exemplo, consideraram que a meta-análise de Kirsch e colegas não valorizou a eficácia clínica de algumas drogas individualmente (como venlafaxina e paroxetina) e teve conclusões parciais, pois os efeitos antidepressivos foram constantes em todas as formas de depressão

(leves e graves), enquanto a resposta placebo decaia de acordo com a gravidade do quadro. Thase (2011) aponta que o efeito placebo é realmente importante nos ensaios clínicos, e que, apesar de que em uma amostra geral o efeito dos antidepressivos vs. placebo ser pequeno, há um subgrupo de 10 a 20% de deprimidos que respondem somente a antidepressivos e não ao placebo, geralmente os deprimidos mais graves. Há, ainda, uma tendência temporal de aumento a resposta placebo, por exemplo, Walsh e colegas (2002) observaram que esta aumentou quase 1% ao ano entre 1970 a 2000, possivelmente tanto por questões metodológicas (inclusão de pacientes menos graves, falta de triagem adequada para comorbidades, compensações financeiras para inclusão de pacientes) quanto por questões culturais (maior aceitação do diagnóstico de depressão e dos antidepressivos como remédios para esta condição). Considerando tudo isto, a conclusão é que os antidepressivos ainda possuem um papel principal no tratamento da depressão, porém seus efeitos são mais evidentes nas depressões mais graves e pequenos para depressões leves a moderadas, condições em que outras alternativas (como psicoterapia) devem ser consideradas.

Assim sendo, qual é o antidepressivo de escolha na depressão? Na verdade, há dezenas de opções terapêuticas, sendo uma questão bastante controversa se haveria um antidepressivo especificamente mais eficaz ou se todos os fármacos possuem eficácia semelhante. Uma dificuldade é que há mais de trinta antidepressivos disponíveis para uso clínico, sendo impraticável a realização de ensaios clínicos para comparar todos entre si. Levando isto em conta, Cipriani e colegas (2009) realizaram uma meta-análise com 12 antidepressivos de nova geração (ou seja, excluindo antidepressivos tricíclicos e inibidores da MAO), avaliando 117 ensaios clínicos randomizados que compararam duas drogas (ou seja, não foram inclusos ensaios que comparavam droga apenas contra placebo). Através destas comparações, os autores estimaram, indiretamente, um *ranking* de eficácia (resposta clínica) e de tolerabilidade (estimada de acordo com o número de *dropouts*) para todos estes antidepressivos, cujo resultado vê-se na figura abaixo (Figura 2). De acordo com a figura, escitalopram e sertralina são os fármacos que melhor combinam eficácia e tolerabilidade e, de acordo com os autores, são aqueles que devem ser os de primeira escolha no tratamento do episódio depressivo maior.

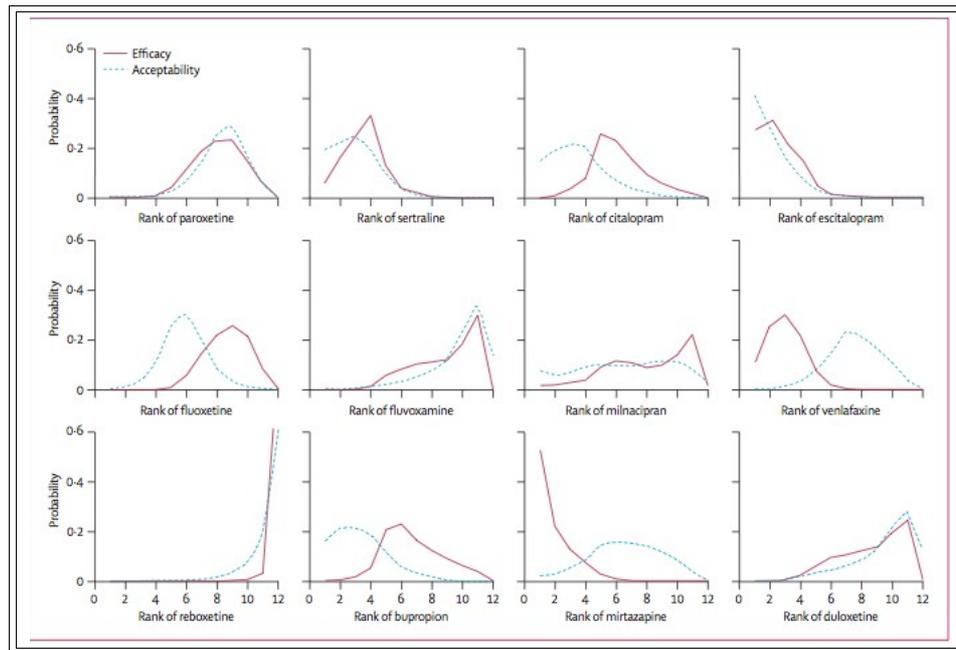


Figura 2. Eficácia e tolerabilidade de 12 antidepressivos de nova geração. Extraído de Cipriani et al. (2009)

Esta meta-análise, apesar de trazer resultados interessantes, é controversa no tocante de, através de uma série de comparações “cabeça-a-cabeça” (ou seja, entre duas drogas), elaborar um *ranking* entre *todas* as drogas, dando a impressão de que elas foram avaliadas individualmente. Por exemplo, apesar de mirtazapina estar na 2ª posição e escitalopram na 3ª, em termos de eficácia, não há um único ensaio que comparou diretamente estas duas drogas. De fato, destas 12 drogas, apenas fluoxetina foi comparada diretamente contra cada uma delas.

O contraponto desta meta-análise é o “megaestudo” – na verdade, um conjunto de ensaios clínicos multicêntricos - STAR*D (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*), patrocinado pelo NIMH (*National Institute of Mental Health*) a um custo de 35 milhões de dólares em 6 anos (Sinyor, Schaffer, & Levitt, 2010). O STAR*D teve como objetivo ser um grande ensaio clínico pragmático, aproximando-se do “mundo real” da prática clínica, e teve algumas características particulares, como poucos critérios de exclusão, inclusão de pacientes com depressão leve e co-morbidades clínicas, tratamento não-cegado para participantes e clínicos (mas não para avaliadores), permissão de algum grau de escolha para o participante em relação à terapêutica a ser instituída e uso de remissão como desfecho primário. No nível 1 deste estudo, 2876 pacientes inicialmente recebiam doses variadas de

citalopram e eram avaliados em termos de eficácia ao final de 14 semanas (Trivedi et al., 2006). Pacientes que não obtinham remissão iam para o nível 2 do estudo, que consistia em 7 opções terapêuticas (troca para terapia cognitivo-comportamental, bupropiona, sertralina ou venlafaxina ou associação do citalopram com bupropiona, buspirona ou terapia cognitivo-comportamental). Aqueles que não atingiam remissão iam para o nível 3, cujas estratégias incluíam potenciação com lítio ou T3 ou troca para mirtazapina ou nortriptilina. Finalmente, os não-remitidos iam para o nível 4, em que eram randomizados para receber tranilcipromina ou a combinação de venlafaxina com mirtazapina (Sinyor, et al., 2010).

No nível 1 do tratamento houve remissão de cerca de 30% (Trivedi, et al., 2006). As taxas de respostas e remissão foram progressivamente decrescentes para os níveis 2, 3 e 4 (Rush, Trivedi, Wisniewski, Nierenberg, et al., 2006), sendo que a remissão acumulada foi de 28%, 52%, 62% e 70% dos níveis 1 ao 4 (Figura 3).



Figura 3. Taxas de remissão cumulativas no estudo STAR*D.

O estudo STAR*D chama a atenção para a equivalência terapêutica dos antidepressivos, especialmente nos níveis 1 e 2 – para os níveis 3 e 4 a igualdade entre os esquemas terapêuticos é um pouco menos clara pois o número de pacientes que atingiram estas etapas foram pequenos (tanto pela taxa de atrito de 20% quanto porque pacientes que apresentavam resposta podiam optar por não ir para a próxima etapa) e as comparações, portanto, podem ser de baixo poder. Mesmo assim, os resultados são contrastantes com a meta-análise de Cipriani e colegas (2009) que aponta a superioridade do escitalopram e sertralina – no STAR*D, contudo, o escitalopram, que havia sido recém-lançado, não foi estudado.

Outro aspecto do STAR*D é explorar a questão da refratariedade, mostrando que a eficácia terapêutica das drogas diminui conforme o número de tratamentos falhos aumenta. A falta de remissão em 30% dos participantes, ao final de 4 tratamentos falhos, mostra que ainda há necessidade de desenvolver novas alternativas terapêuticas no tratamento da fase aguda do episódio depressivo maior.

2.4.2 Terapias Biológicas

As diferentes formas de terapia biológica no tratamento da depressão estão ilustradas na figura abaixo (Figura 4). A seguir, os aspectos principais de cada uma delas são descritos.

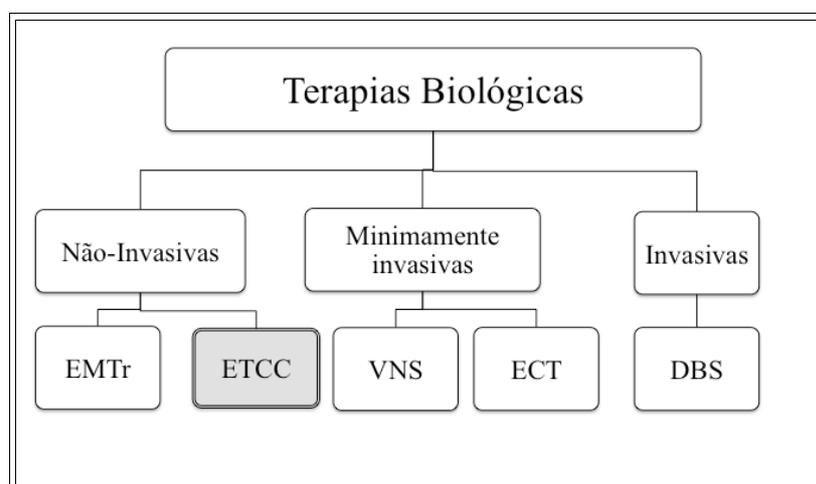


Figura 4. As terapias biológicas usadas no tratamento da depressão, com destaque para ETCC, objeto de estudo desta tese.

2.4.2.1 Eletroconvulsoterapia

A eletroconvulsoterapia (ECT) é a mais antiga e estudada terapia biológica até o momento, sendo primeiramente descrita por Cerletti e Bini (1940), que pesquisavam alternativas terapêuticas mais seguras para a indução terapêutica de crises convulsivas em relação às vigentes na época (injeção intramuscular de óleo de cânfora, febre palúdica, choque insulínico). Em 1938, estes dois psiquiatras italianos relataram o tratamento bem sucedido de um paciente psicótico com 11 ciclos de ECT. Esta técnica, contudo, só se disseminaria na Europa e EUA ao fim da 2ª guerra mundial (F Fregni, Boggio, & Brunoni, 2012).

A técnica de ECT utiliza uma corrente elétrica forte o suficiente para gerar uma convulsão, ao mesmo tempo que minimiza efeitos adversos através do monitoramento desta aplicação e com o uso de anestésicos. A energia dispensada pela ECT é da ordem de 100 J, com um pico de pulso da ordem de 8 A e que dura de 0,5 a 2 milissegundos, descarregando, assim, uma carga de 20 a 576 mC. Apesar de ser uma técnica que utiliza correntes elétricas, entende-se que é a crise convulsiva controlada, e não a carga elétrica, que tem efeitos antidepressivos, sendo a eletricidade apenas uma forma de desencadear esta crise (Mankad, Beyer, & Krystal, 2010).

Ao longo de quase 75 anos, dezenas de ensaios clínicos, de qualidade variável, compararam ECT ativa com ECT simulada e antidepressivos, quase sempre demonstrando a superioridade da técnica. Recentemente, um conjunto de pesquisadores do *UK ECT review group* (2003), em uma revisão sistemática e meta-análises de diversos protocolos de ECT, confirmaram que a ECT ativa era mais eficaz que a simulada (diferença de escores de Hamilton de 9,7; Intervalo de Confiança [IC] de 95% de 5,7 a 13,5), que antidepressivos (diferença de 5,2 pontos; IC 95% de 1,4 a 8,9), que a ECT bilateral era mais efetiva que a unilateral (redução de 3,6 pontos; IC 95% de 2,2 a 5,2). Não houve diferença, em termos de eficácia, entre ECT sinusoidal vs. de pulso-breve, e frequência de 2 vs. 3 vezes por semana. Atualmente, a ECT é considerada o tratamento mais eficiente para o episódio depressivo agudo, sendo especialmente indicada para pacientes muito graves, com ideação suicida e/ou com depressão psicótica (Fleck et al., 2009). Por outro lado, os efeitos antidepressivos da ECT são relativamente fugazes, não sendo uma primeira indicação, desta maneira, para o tratamento de manutenção (prevenção de recaída) do episódio depressivo (Trevino, McClintock, & Husain, 2010).

Não obstante, a ECT apresenta algumas limitações importantes. A aplicação da ECT necessita de indução anestésica e, portanto, apesar de um risco absoluto baixo, é necessário que haja aparato médico no local para eventual necessidade de suporte avançado de vida. Outra questão importante da ECT diz respeito aos seus efeitos cognitivos. Apesar de amnésia anterógrada e retrógrada peri-ictal serem efeito adversos relativamente comuns e descritos como auto-limitados, Sackeim e colegas (2007), em um estudo naturalístico, observacional, de 751 pacientes que realizaram ECT para depressão, mostraram que estes apresentavam prejuízo na quase totalidade dos testes neuropsicológicos realizados, como testes de memória e de atenção. Por isto, as pesquisas em ECT voltam-se para descobrir parâmetros que

diminuem a incidência destes efeitos cognitivos. Entre as possíveis aplicações mais seguras, temos: uso unilateral direito (vs. bilateral), pulso breve (vs. sinusoidal), pulso ultra-breve, uso de doses menores e limitação no número total de sessões (C. K. Loo, Sainsbury, Sheehan, & Lyndon, 2008; C. K. Loo, Schweitzer, & Pratt, 2006; Prudic, 2008).

Desta maneira, a ECT é uma alternativa biológica no tratamento do TDM, especialmente em casos muito graves, por apresentar uma eficácia bastante satisfatória (Pagnin, de Queiroz, Pini, & Cassano, 2004). Por outro lado, as dificuldades inerentes à aplicação da técnica (necessidade de sedação, aplicação de uma a três vezes por semana) e os efeitos cognitivos adversos limitam o uso da ECT para períodos curtos e em pacientes selecionados (Kennedy et al., 2009).

2.4.2.2 Estimulação magnética transcraniana

Os experimentos com EMT em humanos iniciam-se em 1985, quando Barker e Jalinous, em Sheffield, Inglaterra, demonstraram que era possível utilizar a indução eletromagnética para estimular o córtex motor humano de forma segura e controlada, utilizando uma bobina sobre esta área para induzir um potencial evocado motor (PEM) no dedo mínimo contralateral. Posteriormente, observou-se que a EMT, quando aplicada de forma repetitiva (EMTr), ou seja, em uma frequência de disparo de 0,5 a 20 pulsos por segundo (Hz), poderia induzir mudanças focais na atividade cortical. De maneira geral, a EMT lenta, ou de baixa-frequência (menor ou igual a 1 Hz) induz inibição cortical e a EMT rápida, ou de alta-frequência (acima de 5Hz) induz excitação cortical (Rosa & Lisanby, 2011).

O aparelho de EMT constitui-se de capacitores, que armazenam energia, e uma bobina, na qual uma corrente elétrica de alta intensidade (milhares de ampères) passa rapidamente (milissegundos). A energia disparada é da ordem de 500 J, gerando um campo magnético perpendicular à orientação da bobina de até 2 T, penetrando através da pele e do crânio até atingir o tecido cortical. O campo magnético tem forma cônica, decaindo rapidamente, atingindo uma profundidade de 2 a 3 cm a partir do centro da bobina. Finalmente, o campo magnético induz uma corrente elétrica no tecido cerebral de cerca de 10mA/cm², sendo que é esta corrente que ocasionará efeitos biológicos no tecido neuronal (Rosa & Lisanby, 2011).

Os primeiros estudos controlados com EMTr para o tratamento da depressão

ocorreram na 2ª metade da década de 1990. Nesta época, um estudo importante foi de Pascual-Leone e colegas (1996) que demonstraram efeitos específicos antidepressivos da EMTr de alta frequência sobre o córtex dorsolateral pré-frontal esquerdo, quando aplicada diariamente por 5 dias, em comparação a outras formas de estimulação (de baixa frequência, no córtex dorsolateral pré-frontal direito e no córtex motor), em uma amostra de 17 pacientes com depressão crônica e refratária, lançando a hipótese de que a EMTr de alta frequência seria capaz de induzir aumento de atividade de longo prazo sobre o córtex dorsolateral pré-frontal esquerdo, que estaria hipoativo no estado depressivo maior. Desde então, foram realizados quase 50 ensaios clínicos randomizados, sendo que duas meta-análises recentes demonstraram que a EMTr de alta frequência à esquerda ou de baixa frequência à direita apresentam eficácias similares no episódio depressivo maior (Schutter, 2009, 2010). Dentre estes estudos, dois se destacam: o primeiro, realizado por O'Reardon e colegas (2007) com 301 pacientes deprimidos sem antidepressivos, demonstrou que a EMTr de alta frequência (10Hz, 3000 pulsos por sessão, 4-6 semanas) foi significativamente mais eficaz que à EMTr simulada, porém apenas após ajuste estatístico em relação à gravidade inicial dos sintomas. Ainda, as taxas de resposta e remissão em 6 semanas foram superiores aos do grupo simulado (23,9% vs. 15,1% e 17,4% vs. 8,2%, respectivamente). Contudo, a análise planejada *a priori* não foi estatisticamente significativa, o que motivou a realização de outro ensaio clínico multicêntrico, em que foi observado, em 199 pacientes deprimidos, taxas de resposta e de remissão de 6 semanas de 15% vs. 5,1% e 14,1% vs. 5% para os grupos ativo e simulado, respectivamente, com um número necessário para tratar de 12 (George et al., 2010).

Desta maneira, apesar de um efeito terapêutico relativamente modesto, semelhante ao dos antidepressivos, a EMTr é virtualmente ausente de efeitos colaterais, não apresentando efeitos cognitivos como a ECT e os efeitos colaterais sistêmicos dos antidepressivos. Vale lembrar que há relatos de convulsões após o uso da EMTr (Rossi, Hallett, Rossini, & Pascual-Leone, 2009), porém a frequência é bastante baixa. Por outro lado, fatores limitantes desta modalidade terapêutica são os altos custos de tratamento, a necessidade de aplicação diária por várias semanas e o pouco número de estudos quanto a eficácia da EMTr para a fase de manutenção do episódio depressivo (Brunoni et al., 2010).

2.4.2.3 Estimulação de nervo vago

A técnica de estimulação do nervo vago (*vagus nerve stimulation, VNS*) é uma forma

minimamente invasiva de estimulação cerebral que consiste na implantação de um marca-passo na caixa torácica, do qual sai um eletrodo que envolve o nervo vago esquerdo na altura do pescoço. Acredita-se que a estimulação deste nervo leve a efeitos antidepressivos por estimulação retrógrada a outras regiões do tronco encefálico e, por último, a regiões do sistema límbico, com aumento da liberação de noradrenalina e serotonina (Rosa & Lisanby, 2011). O risco cirúrgico desta técnica é pequeno, porém pode haver alguns sintomas colaterais com a estimulação do nervo vago, como rouquidão, tosse e sensação de sufocamento na garganta, sendo mais raras as arritmias por estimulação cardíaca (Milby, Halpern, & Baltuch, 2008).

A técnica de estimulação vagal é utilizada há algum tempo no tratamento da epilepsia refratária, com resultados positivos (Milby, et al., 2008). Em 2005, ela foi aprovada nos EUA para utilização na depressão crônica e refratária, em pacientes que não mostraram resposta adequada a pelo menos quatro tratamentos antidepressivos prévios. Em uma revisão sistemática recente, observou-se que a maioria dos estudos eram abertos e não-controlados, de metodologia baixa (Daban, Martinez-Aran, Cruz, & Vieta, 2008). Na verdade, o único ensaio clínico duplo-cego teve um resultado inconclusivo. Uma característica interessante da VNS é que ela não produz efeitos terapêuticos imediatos, não sendo adequada para o tratamento do episódio depressivo agudo. A maioria dos estudos clínicos mostrou que o efeito máximo da VNS dá-se apenas 6 a 12 meses depois da implantação do aparelho. Assim, estudos em andamento avaliam se esta seria uma técnica eficaz nas fases de continuação e manutenção do tratamento do episódio depressivo (Mohr, Rodriguez, Slavickova, & Hanka, 2011).

2.4.2.4 Estimulação cerebral profunda

A estimulação cerebral profunda (DBS) é a opção mais invasiva para o tratamento da depressão. A mesma consiste na implantação de um eletrodo na região subgenua do cíngulo (área de Brodmann 25), na qual se aplica uma corrente elétrica de 130-180Hz, que funcionaria da mesma maneira como uma cirurgia ablativa na região (porém com reversão da “lesão” quando o eletrodo é desligado). Esta região é o alvo terapêutico preferencial da estimulação cerebral profunda pois achados de neuroimagem mostram que esta área está hiper-ativa na depressão, com normalização parcial de sua atividade após tratamento antidepressivo (Mohr, et al., 2011).

A DBS é uma técnica que começou a ser estudada para o tratamento da Doença de Parkinson e, na psiquiatria, investigações iniciais foram conduzidas para usá-la no Transtorno Obsessivo Compulsivo, recebendo em 2009 a aprovação do FDA para uso na forma grave e refratária desta condição (Mohr, et al., 2011). Poucos estudos com DBS para depressão foram conduzidos até o momento, porém vale destacar resultados recentes de 17 pacientes com depressão unipolar ou bipolar grave e refratária nos quais foi utilizada a DBS. Estes pacientes foram seguidos por 2 anos. Interessantemente, a remissão e resposta foram baixas em 6 meses (18% e 41%), porém melhoraram significativamente ao fim de 2 anos (58% e 92%). Este estudo foi aberto e teve uma taxa de atrito importante, mesmo assim, seus resultados foram promissores, o que certamente incentivará novos estudos com DBS na depressão (Holtzheimer et al., 2012).

2.4.3 Psicoterapias

Apesar das psicoterapias existirem há quase 100 anos e serem usualmente recomendadas na prática clínica como tratamentos (adjuvantes ou não) para condições psiquiátricas diversas, é difícil determinar o quanto (tamanho de efeito) estas técnicas são úteis no tratamento da depressão, por várias razões metodológicas. Entre elas, pode-se destacar: a heterogeneidade de técnicas psicoterápicas, a dificuldade na padronização de um grupo “ativo” e um de “terapia simulada” e a heterogeneidade do efeito terapêutico (variável, flutuante e normalmente ao longo de muitas semanas) (Laurenceau, Hayes, & Feldman, 2007). Na verdade, a maior facilidade de padronização da terapia cognitivo-comportamental (TCC) em relação às psicoterapias psicodinâmicas é comumente apontado como um motivo para a TCC ser mais estudada na literatura. No entanto, uma revisão recente viu que as diferenças qualitativas entre ensaios clínicos que usaram uma técnica ou outra não foi importante (Thoma et al., 2012). De fato, nos últimos anos muito das dificuldades metodológicas de ensaios clínicos com psicoterapia foram superadas, com ensaios clínicos recentes de qualidade satisfatória. Uma revisão recente apontou que diversas modalidades terapêuticas psicoterápicas são eficazes para o tratamento da depressão ou profilaxia de recorrência, tais como TCC, terapia cognitiva baseada em técnicas meditativas (*mindfulness*), terapia dinâmica breve, terapia focada nas emoções e terapia interpessoal (TIP) (Hollon & Ponniah, 2010). De acordo com os critérios do CANMAT (*Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*), a TCC e a TIP são as formas de psicoterapia mais eficazes no tratamento

do episódio depressivo, tanto na fase aguda quanto na de manutenção. A TCC teria ainda a vantagem de poder ser oferecida através de métodos à distância, como por telefone ou pela *internet*, e também através de programas de computador, o que é interessante do ponto de vista de saúde pública e redução de custos (Parikh et al., 2009).

Uma outra questão metodológica é como avaliar a eficácia combinada de psicoterapia com fármacos para depressão, uma associação comum no dia-a-dia da psiquiatria. Os efeitos dos antidepressivos tendem a ser mais rápidos do que os das psicoterapias, tornando difícil comparações pontuais. Ainda, o desenho fatorial seria o ideal para comparar estas duas técnicas (psicoterapia ativa e simulada com antidepressivo ativo e placebo), porém este desenho seria praticamente inviável pelo longo tempo de duração do ensaio. Interessantemente, uma meta-análise que verificou a vantagem de combinar psicoterapia com antidepressivos observou um tamanho de efeito pequeno (d de Cohen de 0,31) na terapia combinada vs. antidepressivos somente (Cuijpers, Dekker, Hollon, & Andersson, 2009), enquanto que outra meta-análise, que verificou a vantagem de combinar antidepressivos com psicoterapia também observou uma diferença pequena (d de Cohen de 0,25) a favor da terapia combinada vs. psicoterapia somente (Cuijpers, van Straten, Hollon, & Andersson, 2010). Estas meta-análises mostram que deve haver um “efeito teto” na combinação destas duas intervenções, o que reflete a dificuldade metodológica em desenhar ensaios eficientes para apreciar a vantagem da terapia combinada. Finalmente, outra meta-análise verificou a vantagem da combinação de psicoterapia após antidepressivos, ou seja, após o tratamento farmacológico bem sucedido. Nos apenas 8 estudos identificados, viu-se que o risco relativo de recorrência de novo episódio depressivo diminuía com psicoterapia (RR = 0,79), sendo mais robusto (RR= 0,65) nos pacientes que descontinuavam antidepressivos (ou seja, psicoterapia com placebo vs. placebo) (Guidi, Fava, Fava, & Papakostas, 2011), indicando que a descontinuação medicamentosa é uma estratégia possível na fase de manutenção se a psicoterapia for associada.

2.5 TRATAMENTOS PARA O EPISÓDIO DEPRESSIVO – FASE DE CONTINUAÇÃO E MANUTENÇÃO

De acordo com o modelo clássico de Kupfer (Prien, Carpenter, & Kupfer, 1991), reproduzido abaixo por Fleck e colaboradores (2009) (Figura 5), o tratamento da depressão

envolve 3 fases: (I) a fase aguda, que dura de 8 a 12 semanas e tem como objetivo atingir a melhora dos sintomas, ou mesmo a remissão, (II) a fase de continuação, que tem como objetivo impedir novas recaídas e manter o paciente livre de sintomas, com duração de 4 a 6 meses e (III) a fase de manutenção, que deve impedir a ocorrência de novos quadros depressivos e que tem uma duração indefinida, de acordo com a vulnerabilidade do paciente de apresentar recorrência do quadro.

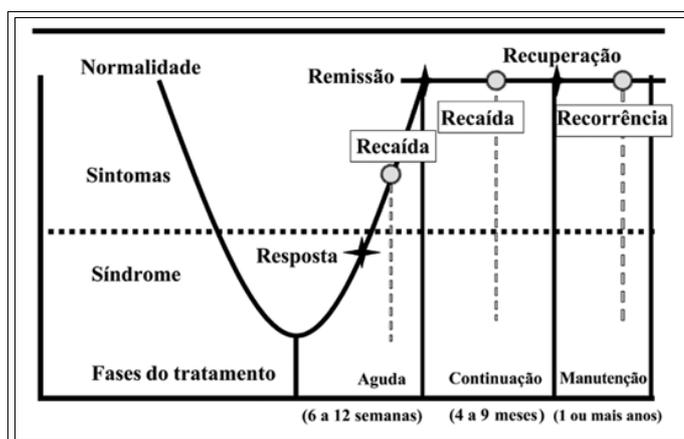


Figura 5. Fases do tratamento do episódio depressivo (aguda, continuação, manutenção). Extraído de Fleck et al. (2009).

Para os antidepressivos, apesar da duração da fase de manutenção do quadro não ser bem estabelecida, é consenso que, salvo situações especiais, sabe-se que $\frac{1}{4}$ a $\frac{1}{2}$ dos pacientes recorrem nos primeiros 12 meses após a remissão (principalmente aqueles com maior número de episódios depressivos prévios, duração maior do episódio índice, refratariedade etc.) e que o tratamento antidepressivo de continuação por 6 meses após a remissão reduz em 50% (Fleck, et al., 2009) a taxa de recaídas. Em pacientes com episódios depressivos recorrentes, o tratamento de manutenção também reduz a taxa de recorrência, por exemplo, Frank e colegas (1993) mostraram, em um estudo de seguimento, que 20% dos pacientes que mantiveram o uso de antidepressivos apresentaram recorrência, em comparação a 80% daqueles que usaram placebo. Tanto para a fase de continuação quanto para a de remissão a dose efetiva do tratamento antidepressivo é a mesma utilizada no tratamento agudo (Fleck, et al., 2009).

Apesar das diretrizes destas fases do tratamento estarem razoavelmente bem estabelecidas para os antidepressivos, o tratamento de manutenção é controverso para a EMTr

e a ECT. A ECT de manutenção é um assunto controverso uma vez que, por um lado, a ECT pode levar a efeitos cognitivos deletérios em alguns pacientes e, por outro, as taxas de recaída após interrupção da ECT são muito altas. Em uma revisão de literatura, Petrides e colegas (2011) observaram que, dos 32 estudos disponíveis na literatura que avaliaram ECT de manutenção na depressão, havia apenas 6 estudos prospectivos, sendo que destes apenas 2 eram ensaios clínicos randomizados, sendo muitos estudos relatos de caso de pacientes muito graves que mantinham resposta clínica apenas com ECT de manutenção. Os autores concluem que tanto ECT de manutenção quanto antidepressivos são igualmente eficazes em manter remissão após melhora clínica com ECT, mas que ainda faltam estudos que avaliem melhor algumas características da ECT de manutenção, como efeitos adversos e combinação com antidepressivos.

Poucos estudos usaram a EMTr além da fase aguda da depressão. Cohen e colaboradores (2009) seguiram 204 pacientes em um estudo naturalístico com EMTr a cada 15 dias, observando tempo médio de remissão de 120 dias. Demirtas-Tatlidede et al. (2008) acompanharam 16 pacientes por um período de 4 anos, realizando cursos repetitivos de EMTr quando estes apresentavam recaídas. O tempo médio de duração livre de doença foi de 5 meses, porém vários pacientes com novos episódios de depressão recuperavam-se com uma nova série de EMTr. Desta maneira, estes pacientes puderam ficar sem antidepressivos por anos. Fitzgerald et al. (2006) mostraram que o tempo entre recaídas era de 10 meses em uma amostra de 19 pacientes, os quais também apresentavam resposta clínica quando a EMTr era repetida. Ainda, O'Reardon e colegas (2005) seguiram 10 pacientes, por um período de 6 meses a 6 anos, realizando sessões de EMTr de manutenção em frequência semanal ou quinzenal. Ao final do período de seguimento, que variou entre os participantes, 4 de 10 apresentavam-se com resposta com associação farmacológica e 3 de 10 com resposta sem associação farmacológica (ou seja, apenas com EMTr de manutenção). Finalmente, Janicak e colegas (2010) seguiram 99 pacientes que apresentaram resposta clínica com EMTr e estavam em terapia antidepressiva de manutenção, observando que 13% recaíram e 38% apresentaram piora do sintomas. Porém, 84% tiveram melhora dos sintomas com novo curso de EMTr. Apesar do número restrito de estudos, pode-se concluir que há quatro estratégias possíveis para o paciente que melhorou com EMTr no episódio agudo: (I) realizar EMTr de repetição, em uma frequência por volta de 1x/semana; (II) permanecer sem remédios e realizar novo tratamento com EMTr quando houver recaída; (III) após o episódio agudo remitido com

EMTr, iniciar monoterapia antidepressiva e (IV) associação das estratégias anteriores. O nível de evidência para qualquer uma destas abordagens é baixo e o clínico deverá escolher a melhor alternativa junto com o paciente.

3. A ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA

3.1 ASPECTOS HISTÓRICOS

Pode-se dizer que a estimulação elétrica do cérebro é uma “nova técnica antiga”. Mesmo antes do ser humano ser capaz de controlar e armazenar eletricidade, há descrições do uso de descargas elétricas no cérebro para fins medicinais – por exemplo, Scribonius Largus, médico do imperador romano Claudius (43-48 DC) descreveu a aplicação da descarga elétrica do “peixe-torpedo” para aliviar dores de cabeça em seu livro *Compositiones Medicae* (Largus, 1529).

Na idade moderna, Luigi Galvani, professor da Universidade de Bolonha (Itália), publicou em seu livro *De Viribus Electricitatis in Motu Musculari Commentarius* diversos experimentos que realizou sobre eletricidade (Piccolino, 1998). Em um experimento famoso, demonstrou a ocorrência de contração muscular ao colocar dois metais em contato com o nervo interno da coxa de um sapo. No entanto, Galvani acreditou, erroneamente, que seu experimento provava a existência de uma “eletricidade animal” inerente (Boggio, 2006). Coube a outro professor italiano, Alessandro Volta, da Universidade de Pávia, a tarefa de repetir os experimentos de seu colega para demonstrar que não havia uma “eletricidade animal”, sendo o organismo do sapo uma mera estrutura condutora de corrente elétrica. Volta desenvolveu a primeira estrutura capaz de armazenar corrente elétrica de uma maneira estável, material batizado de pilha voltaica, que consistia em discos metálicos alternados e sucessivos de cobre e zinco. Os trabalhos de Volta foram seguidos por Aldini, sobrinho de Galvani, que utilizava correntes elétricas em cadáveres, aplicando a pilha voltaica diretamente no córtex cerebral e, assim, gerando contrações musculares de acordo com a área estimulada. Apesar de ter feito observações importantes do ponto de vista neurológico, por exemplo, que cada córtex motor comandava a hemiface contralateral, aparentemente Aldini não explorou de forma mais sistemática seus achados. Também não é possível saber, através dos relatos, se Aldini estava realizando uma estimulação nervosa periférica ou, de fato, era a estimulação cortical que levava à contração muscular daqueles corpos humanos (F Fregni, et al., 2012).

No século XIX, três médicos descreveram, de forma relativamente independente, o uso da estimulação elétrica em tecidos humanos. Um deles foi o prestigiado médico Roberts Bartholow, um dos fundadores da Associação Americana de Neurologia. Um de seus estudos teve um resultado particularmente dramático: Bartholow estimulou diretamente as meninges

de uma paciente (cujo crânio havia sido erodido por um tumor epitelial, expondo o tecido nervoso), o que levou a um estado de mal convulsivo na paciente, seguido de rebaixamento do nível de consciência e morte. Bartholow recebeu críticas da comunidade médica norte-americana e internacional científica e acabou por abandonar seus experimentos (Zago, Ferrucci, Fregni, & Priori, 2008). Também o neuropsiquiatra italiano Ézio Sciamanna, iminente professor e cientista, com mais de uma centena de trabalhos publicados em seu campo, realizou alguns experimentos com estimulação elétrica no tecido nervoso em humanos. Um dos seus casos era um paciente de 49 anos que tinha realizado uma trepanação após traumatismo crânio-encefálico, no qual Sciamanna realizou estimulação elétrica no mesmo. Interessantemente, o médico descreveu que o ânodo, porém não o cátodo, levava a respostas motoras, sendo este o primeiro relato de efeitos polaridade-dependentes da estimulação elétrica (Zago, et al., 2008). Finalmente, o neurocirurgião ítalo-argentino Alberto Alberti realizou alguns experimentos em que estimulava uma paciente com epilepsia diretamente no cérebro através de um pequeno orifício no crânio (aberto por um tumor erosivo de pele) levando a contrações musculares e também a crises convulsivas de alguns minutos de duração (Zago, et al., 2008).

Além das observações pouco sistemáticas e que certamente não seriam aprovadas pelos conselhos de ética atuais, a estimulação elétrica transcraniana era utilizada, no final do século XIX, com indicações terapêuticas pouco imprecisas, por charlatães e curandeiros, como exemplificado na figura abaixo, extraída do jornal “ The Boston Globe”, em que se anuncia, a respeito do “eletrificador farádico”:

“todos os casos de reumatismo, doenças hepáticas, gástricas, renais, problemas pulmonares, paralisia, perda de vitalidade, incapacidade nervosa, queixas femininas etc. etc. etc. são curados pelo eletrificador”. (Figura 6)



Figura 6. “O Eletrificador Farádico, uma das mais maravilhosas invenções do século!” Extraído do jornal The Boston Globe, 1872.

Na verdade, os experimentos em relação à estimulação elétrica cerebral e transcraniana tornam-se verdadeiramente científicos apenas na segunda metade do século XX, quando, na década de 1960, Purpura e McMurtry (1965) realizam alguns estudos experimentais em tecido nervoso de gatos e Lippold e Redfearn (1964) usam a corrente elétrica transcraniana em voluntários saudáveis, além de outros autores que utilizaram em transtornos mentais, como se verá adiante. Com o avanço da psicofarmacologia e os resultados pouco expressivos nos estudos clínicos em humanos então realizados, contudo, o uso da estimulação elétrica transcraniana ficou praticamente esquecido entre 1970 e 2000. Foi apenas no final do século XX, com o interesse pelas técnicas de estimulação cerebral não-invasiva reacendido pela EMT, que ocorreu um “novo ressurgimento” da ETCC. Diferentemente dos demais períodos, contudo, a investigação dos dias atuais da ETCC tem se expandido. Prova disso é a observação, realizada na ocasião da tese de doutorado do Prof. Paulo Sérgio Boggio (2006), que notava a publicação de apenas 69 artigos sobre ETCC publicados na base de dados *Web of Science* em 2006, após 6 anos do primeiro estudo publicado por Nitsche e Paulus (2000). Utilizando os mesmos termos buscados por Boggio na época, observa-se que já há 702 artigos sobre ETCC (em busca realizada em 2/04/2012), um aumento verdadeiramente exponencial, de mais de dez vezes em um período semelhante de tempo de 6 anos. Ainda, o autor notava que o trabalho mais citado no campo (Nitsche & Paulus, 2000) possuía 70 citações – atualmente são mais de 420. Finalmente, é interessante notar que, em 2006, Boggio observou que a maioria destes estudos utilizavam a ETCC na avaliação da modificação das funções cognitivas, sensoriais e motoras com o uso da ETCC. Em 2012, observa-se que, além dos muitos estudos com este perfil, há estudos utilizando ETCC em animais, *in vitro*, em modelos computacionais, em conjunto com técnicas de neuroimagem e de eletroencefalografia, no tratamento de doenças neurológicas e psiquiátricas, na reabilitação motora e até mesmo na modulação de parâmetros cardiovasculares e neuroendocrinológicos, além de novos estudos e revisões tratando de questões de metodologia clínica para o uso da técnica, como aprimoramento dos métodos de cegamento e dos parâmetros para uso diário. Isto demonstra que a ETCC vai gradativamente se afirmando como uma ferramenta investigativa nas neurociências, integrando-se com outros

campos e com o desenvolvimento de novas possibilidades, entre elas, o uso clínico da ETCC na neuropsiquiatria.

3.2 ASPECTOS TÉCNICOS

O equipamento da ETCC é constituído basicamente por quatro componentes principais: eléctrodos (ânodo e cátodo), amperímetro (medidor de intensidade de corrente eléctrica), potenciômetro (resistor variável que controla a tensão entre os eléctrodos permitindo com isso a manipulação da intensidade da corrente aplicada) e um jogo de baterias. A Figura 7 demonstra esquematicamente o circuito básico do equipamento.

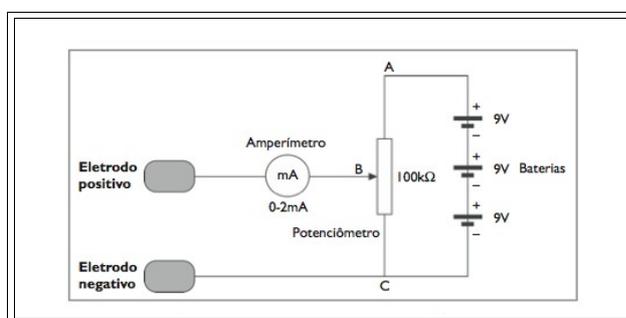


Figura 7. Circuito elétrico básico do aparelho de ETCC. Extraído de Boggio (2006).

O aparelho de ETCC pode ser utilizado para gerar uma corrente ativa ou simulada (“sham”). Na ativa, a intensidade de corrente é elevada gradativamente (rampa de subida) a uma taxa de aproximadamente $100\mu\text{A/s}$ até atingir a intensidade desejada, a qual permanece constante até o final da sessão, quando também é diminuída gradativamente (rampa de descida). Por outro lado, na estimulação simulada realiza-se a rampa de subida até atingir a intensidade de corrente desejada, mas em seguida a corrente é reduzida e o aparelho é então desligado. Com este procedimento, os efeitos iniciais de formigamento leve na área onde o eléctrodo está posicionado é percebido pelo voluntário, porém não ocorre a estimulação ativa propriamente dita.

Apesar de haver alguns protocolos que utilizam mais de dois eléctrodos - por exemplo, a ETCC de “alta definição” (*High-definition tDCS*), em que são usados um grande eléctrodo anódico e quatro pequenos eléctrodos catódicos adjacentes (Minhas et al., 2010) - a quase

totalidade dos protocolos utiliza um ânodo e um cátodo. Algumas nomenclaturas, algo confusas, são utilizadas em relação a estes elétrodos. Por exemplo, a maior parte dos artigos refere-se ao ânodo como elétrodo “ativo” e ao cátodo como elétrodo “referência”. Estes termos são incorretos, pois tanto o ânodo quanto o cátodo possuem efeitos neuromodulatórios, como se verá adiante. Outra nomenclatura pouco precisa diz respeito à estimulação “unipolar” (quando um elétrodo é posicionado em um membro) e “bipolar” (quando ambos são posicionados sobre o escalpe). Porém, a ETCC é sempre realizada entre dois polos, gerando, portanto, um dipolo elétrico entre os elétrodos (Brunoni, Nitsche, et al., 2011).

A forma de estimulação da ETCC pode ser ajustada de acordo com os parâmetros abaixo. A combinação destes elementos resulta em efeitos fisiológicos distintos – sem levar em consideração, ainda, parâmetros como uso de fármacos e características clínicas, aspectos que serão discutidos no próximo tópico.

(1) posicionamento dos elétrodos – apesar da ETCC ser relativamente pouco focal, o posicionamento dos elétrodos é um aspecto crítico desta técnica. Por exemplo, os efeitos antidepressivos da ETCC são observados quando o ânodo é colocado sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, mas não sobre o córtex occipital (Boggio et al., 2008), enquanto que a visualização de fosfenas ocorre unicamente com a estimulação do córtex visual (Antal, Kincses, Nitsche, & Paulus, 2003). A nomenclatura dos elétrodos é geralmente descrita de acordo com o sistema internacional de EEG 10/20. Por exemplo, os elétrodos, na estimulação do córtex motor, são geralmente colocados sobre C3 ou C4, do córtex pré-frontal dorsolateral, sobre F3 ou F4, e assim por diante. De uma maneira geral, a ETCC é uma técnica que gera efeitos neuromodulatórios polaridade-dependentes, ou seja, o ânodo é usualmente colocado sobre a área do córtex em que se deseja aumentar a excitabilidade/atividade cortical, enquanto o cátodo sobre a área em que efeitos contrários são desejados. Contudo, esta não é uma regra absoluta. Em uma revisão sistemática e meta-análise recente, Jacobson e colegas (2012) observaram que o efeito da ETCC ânodo-excitatório / cátodo-inibitório ocorria, de fato, em estudos que avaliavam o córtex motor, enquanto que para estudos em cognição os efeitos anódicos eram também excitatórios, porém a estimulação catódica não causava, de forma sistemática, inibição – possivelmente porque estas funções são geralmente mais complexas, recrutando diferentes redes cerebrais. Finalmente, outro fator é a distância entre os elétrodos: caso estes estejam muito próximos entre si, há o risco de haver um “shunt” através da pele (área de menor resistência) e a corrente não penetrar no tecido cerebral, teorizando-se que

com o aumento da distância entre eles doses maiores de corrente sejam injetadas no cérebro (Miranda, Faria, & Hallett, 2009; Sadleir, Vannorsdall, Schretlen, & Gordon, 2010). Por outro lado, estudos que utilizaram montagens com elétrodos extra-cefálicos mostraram efeitos geralmente menores (Mahmoudi et al., 2010; Moliadze, Antal, & Paulus, 2010), parecendo haver um ponto em que a distância entre os elétrodos seja ótima para que ocorra a injeção de corrente no cérebro.

(2) tamanho dos elétrodos – o tamanho dos elétrodos, em uma revisão sistemática recentemente realizada, é em média de $31,5 \text{ cm}^2$, sendo geralmente igual ou maior a 35 cm^2 (Brunoni, Amadera, et al., 2011). Quanto maior o tamanho dos elétrodos, menor a densidade de corrente (para a mesma corrente) e o estímulo é menos focal. Os elétrodos também podem variar de tamanho sendo que uma outra maneira de deixar o estímulo mais focal é utilizar elétrodos de tamanhos diferentes – este será mais focal sobre o menor eletrodo (Nitsche et al., 2007; Parazzini, Fiocchi, Rossi, Paglialonga, & Ravazzani, 2011).

(3) intensidade da corrente elétrica – os primeiros estudos com ETCC utilizavam pequenas intensidades de corrente de $0,5 \text{ mA}$ (Nitsche & Paulus, 2000; Priori, Berardelli, Rona, Accornero, & Manfredi, 1998), enquanto que a maioria dos estudos clínicos atuais utilizam doses entre 1 a 2 mA , o que faz com que a densidade de corrente (intensidade sobre área, de acordo com o tamanho do eletrodo) varie entre $0,4$ a $0,8 \text{ A/m}^2$, menor do que utilizada em estudos com animais (34 A/m^2) e menor do que a densidade observada de lesão (100 A/m^2) (Brunoni, Fregni, & Pagano, 2011). Enquanto intensidades menores de $0,5 \text{ mA}$ parecem não ser capazes de gerar efeitos neuromodulatórios consideráveis (Nitsche & Paulus, 2000), aquelas acima de $1,5 \text{ mA}$ já começam a ser percebidas pelo sujeito, embora efeitos desconfortáveis consigam ser evitados com o uso de esponjas embebidas em solução salina e umedecidas durante o experimento. Acima de 2 mA , e para o tamanho usual dos elétrodos, a intensidade já passa a ser desconfortável. Alguns autores sugerem o uso de cremes anestésicos para diminuir o desconforto (Nitsche et al., 2008), por outro lado, isto poderia aumentar o risco de lesões de pele. Finalmente, apesar de, teoricamente, doses maiores de corrente serem capazes de levar a efeitos fisiológicos maiores, e isto ter sido de fato observado em alguns estudos, por exemplo, aumento do potencial evocado motor gerado por EMT com o aumento da intensidade da corrente (Nitsche & Paulus, 2000), melhor desempenho em testes de fluência verbal e memória operacional com 2 mA vs. 1 mA (Boggio et al., 2006; Iyer et al., 2005), os efeitos de aumento ou diminuição de dose ainda não foram suficientemente

avaliados no mesmo estudo – Jacobson e colegas (2012), em uma meta-análise e revisão sistemática, não observaram efeitos intensidade-dependentes da ETCC, embora a maior parte dos estudos utilizou apenas uma intensidade de corrente, sem manipular este parâmetro. Por outro lado, em uma revisão sistemática de estudos com animais experimentais, observamos que estes estudos, em que se há maior controle na manipulação das variáveis, mostraram efeitos intensidade-dependentes (Brunoni, Fregni, et al., 2011). Ainda, de acordo com estudos que utilizam modelos computacionais para calcular o grau da injeção e dispersão de corrente, 20 a 30% da corrente elétrica aplicada sobre a cabeça efetivamente atinge o cérebro, pois a maior parte é dispersada ao atravessar a pele, a calota craniana e o espaço do líquido cefalorraquidiano. Porém esta proporção se mantém com intensidades maiores (Miranda, Lomarev, & Hallett, 2006).

(4) duração da estimulação – a duração de sessões de ETCC geralmente varia de 5 a 35 minutos (Brunoni, Nitsche, et al., 2011). Como a corrente injetada é constante na maior parte da sessão (com exceção das rápidas rampas de subida e descida) é possível calcular a carga elétrica dispensada de acordo com a fórmula:

$Q = i \cdot t$, sendo Q, carga em Coulombs (C); i, intensidade em amperes e t, tempo em segundos (s)

Portanto, para intensidades entre 0,5 – 2mA e tempo entre 5 a 40 minutos, a carga total é aproximadamente entre 0,1 e 2 C por sessão. Os limites do tempo total de sessão também foram avaliados de maneira empírica. No estudo seminal de Nitsche e Paulus (2000) um duração de sessão menor que 3 minutos não levou a efeitos neuromodulatórios logo após o término da estimulação. Posteriormente, estes autores mostraram que 9 minutos de ETCC levavam a mudanças efeitos pós-estimulatórios de uma hora; e 13 minutos, de uma hora e meia (Nitsche, et al., 2008), sugerindo que a ETCC teria efeitos biológicos mais duradouros (como se discute a seguir). O limite máximo da duração da sessão de ETCC foi, por outro lado, pouco explorado até o momento. Estudos realizados na década de 1960 utilizaram formas parecidas de estimulação às atuais (apenas com intensidades menores) por várias horas (Costain, Redfearn, & Lippold, 1964). Considera-se, no entanto, que sessões com duração maior de 30 minutos trazem poucos efeitos adicionais, além de serem cansativas ao sujeito (Nitsche, et al., 2008), podendo inclusive ser desvantajosas de acordo com o experimento – por exemplo, a avaliação de funções executivas poderia ser prejudicada por conta da fadiga do participante. Ainda, considerando que o uso clínico da ETCC geralmente ocorre de 5 a 15

sessões diárias consecutivas, sessões de estimulação mais prolongadas passam a ser logisticamente difíceis (Brunoni, Nitsche, et al., 2011).

(5) número total e intervalo entre as sessões – a maioria dos estudos em sujeitos saudáveis, que avaliam modificação de funções cognitivas, sensoriais e motoras em virtude da ETCC, utilizam duas a três sessões (anódica, catódica e simulada), não objetivando efeitos cumulativos entre elas, sendo estes, na verdade, indesejáveis. Assim, neste tipo de desenho, há um tempo de descanso entre as sessões que varia entre 2 a 7 dias (Brunoni, Nitsche, et al., 2011). Em ensaios clínicos, contudo, o objetivo é induzir efeitos cumulativos através de sessões diárias consecutivas ou, mesmo, mais de uma vez ao dia – como será discutido a seguir, os estudos em depressão variam bastante neste aspecto, de duas vezes ao dia por 5 dias, uma vez ao dia por 5 dias, por 10 dias e por 15 dias e dias alternados por 10 dias (Kalu, Sexton, Loo, & Ebmeier, 2012). Não obstante, além destas observações empíricas há poucos dados que indiquem qual seria o intervalo ótimo entre as sessões. Em um estudo interessante, Monte-Silva e colaboradores (2010) observaram que os efeitos da segunda sessão de ETCC são especialmente potencializados e prolongados caso esta ocorra após 120 minutos da primeira sessão. Por outro lado, quando a 2ª sessão foi realizada após 3 ou 24h da primeira sessão, os efeitos foram inicialmente abolidos, porém depois reestabelecidos, durando cerca de 120 minutos. Contrariamente, Fricke e colegas (2011) realizaram uma segunda sessão de ETCC três minutos após a primeira, mostrando que os efeitos gerados foram opostos. Ainda, Alonzo e colegas (2011) observaram, em um estudo randomizado, que estimulação diária levava a alterações maiores de excitabilidade cortical do que estimulações em dias alternados, sugerindo que, em protocolos clínicos, a estimulação a cada 24h é mais efetiva que aquela a cada 48h. Porém, este estudo tem algumas limitações importantes, uma delas é que todos os participantes foram avaliados ao fim de 5 dias, independentemente de terem recebido 3 ou 5 sessões de estimulação – assim os efeitos podem ter sido secundários ao número de sessões, e não ao intervalo entre elas.

3.3 MECANISMOS DE AÇÃO

A ETCC pode ser definida como uma técnica não-invasiva transcraniana de

neuromodulação cerebral que, apesar de não desencadear estimulação neuronal de maneira direta (ou seja, através da geração de potencial de ação), é capaz de modificar a atividade cortical da região que se situa abaixo dos elétrodos posicionados sobre a cabeça. Distingue-se, ainda, por apresentar efeitos polaridade-dependentes (ou seja, o ânodo tem uma atividade excitatória/facilitatória, e o cátodo tem efeitos contrários) e que perduram além do período de estimulação, podendo estes efeitos persistirem por algumas horas até, clinicamente, por várias semanas, de acordo com os parâmetros de estimulação utilizados (Brunoni, Nitsche, et al., 2011). Os mecanismos de ação da ETCC estão sendo evidenciados por uma série de estudos em neurofisiologia, farmacologia, neuropsicologia, neuroimagem e estudos em animais experimentais. Discuto, a seguir, os estudos principais em cada campo que contribuíram para um maior entendimento da ETCC.

3.3.1 Neurofisiologia motora

Nitsche e Paulus (2000), em um primeiro estudo seminal, mensuraram as alterações de excitabilidade cortical produzidas pela ETCC anódica e catódica utilizando pulsos magnéticos simples (produzidos por um aparelho de EMT) sobre o córtex motor esquerdo e medindo o potencial evocado motor (PEM) da região estimulada (músculo abductor do dedo mínimo direito). Este procedimento é uma forma segura de medir a excitabilidade cortical de maneira não-invasiva, e consiste em utilizar uma intensidade de estímulo eletromagnético constante para gerar um PEM de determinada voltagem (no caso, 2mV). Os autores se baseavam em estudos prévios em animais na década de 1960 que mostrava que correntes elétricas eram capazes de modular o potencial de repouso da membrana, levando à despolarização ou hiperpolarização neuronal de acordo com a polaridade aplicada (Purpura & McMurtry, 1965). A hipótese dos autores era que a estimulação anódica seria capaz de aumentar a excitabilidade cortical, o que refletiria, por conseguinte em PEM maiores (uma vez que a intensidade do estímulo eletromagnético permanece constante). Por outro lado, a estimulação catódica teria efeitos contrários, de diminuição da excitabilidade cortical e, portanto, produziria PEM menores. Nitsche e Paulus testaram alguns protocolos de ETCC, variando a polaridade dos elétrodos (colocados sobre o córtex motor esquerdo e região supra-orbital direita), tempo de estimulação (1 a 5 min) e intensidade (0,2 a 1 mA).

Com efeito, os autores observaram efeitos (ou seja, aumento / diminuição do PEM) que foram polaridade-dependentes (ânodo aumentava e cátodo diminuía PEM) e, para o

ânodo, intensidade-dependentes (quanto maior a intensidade, maior o PEM e maior a duração dos efeitos pós-estimulatórios) e duração-dependentes (quanto maior o tempo, maior o PEM e maior a duração dos efeitos pós-estimulatórios) (Figura 8)

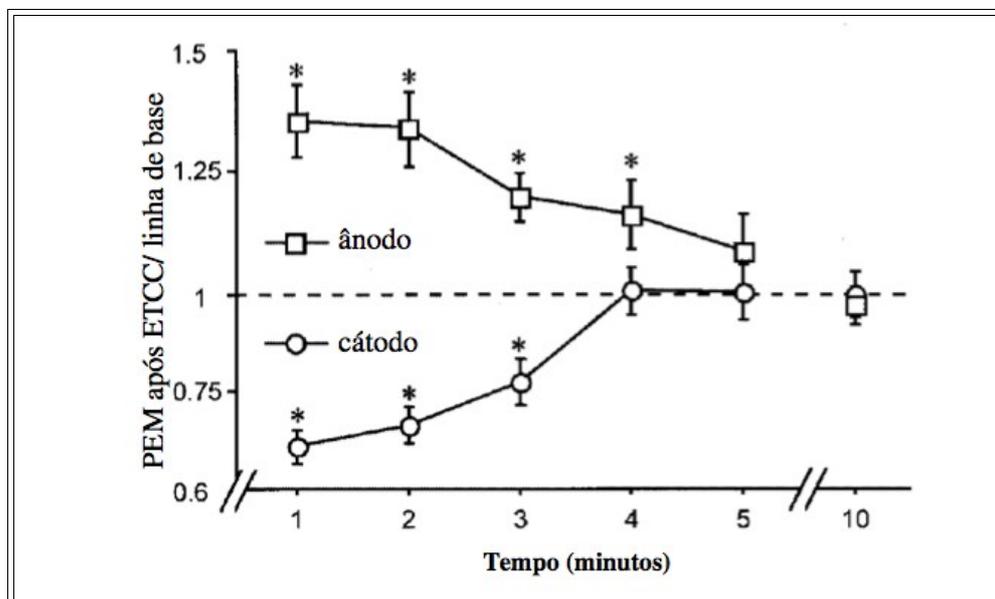


Figura 8. Efeitos pós-estimulatórios da ETCC anódica e catódica aplicada por 5 minutos a 1mA. Observa-se que houve redução do PEM após a estimulação catódica e aumento após a anódica. Os efeitos pós-estimulatórios duraram cerca de 5 minutos. Adaptado de Nitsche e Paulus (2000).

Estes mesmos autores (Nitsche, Nitsche, et al., 2003) verificaram os efeitos pós-estimulatórios decorrentes de uma estimulações catódicas mais prolongadas de 5, 7 e 9 minutos, usando uma corrente de 1mA. Utilizando também a técnica de mensuração de PEM com EMT de pulso simples, os autores mostraram que, apesar dos efeitos das estimulações de 5 a 7 minutos persistirem por apenas 10 minutos após o término da estimulação, a estimulação de 9 minutos gerou efeitos pós-estimulatórios por 60 minutos após o término da estimulação (Figura 9). Em outro estudo os autores demonstraram que tanto a estimulação anódica quanto catódica, quando aplicadas por 13 minutos, gerava efeitos pós-estimulatórios por 90 minutos (Nitsche, Liebetanz, et al., 2003).

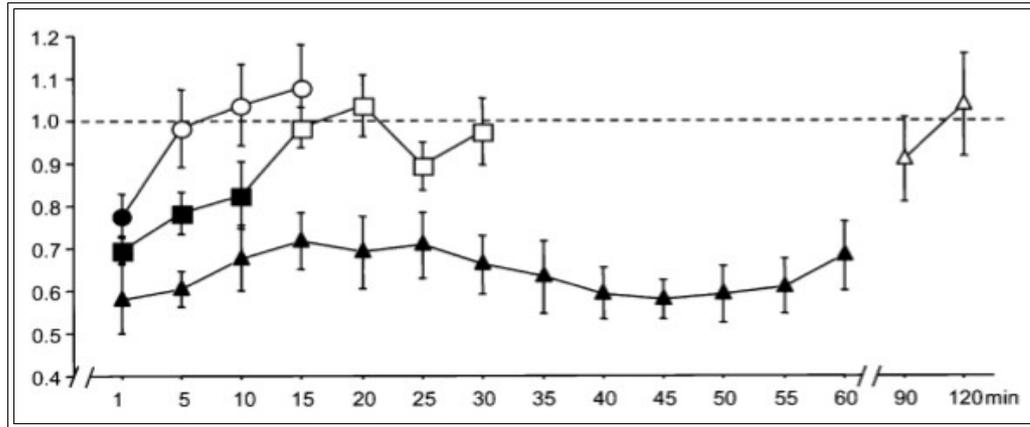


Figura 9. Efeitos pós-estimulatórios da ETCC catódica aplicada por 5 (círculo), 7 (quadrado) e 9 (triângulo) minutos a 1mA. Observa-se que houve redução do PEM após a estimulação catódica, redução esta que foi mantida por até 60 minutos após o término da estimulação de 9 minutos. Adaptado de Nitsche e Paulus (2003).

Por fim, estudos mais recentes deste mesmo grupo investigaram qual seria o efeitos de uma segunda estimulação catódica (após uma estimulação inicial) sobre o córtex motor. Nestes estudos, os autores procuram determinar como otimizar a ETCC para que a mesma tenha seus efeitos neuroplásticos de longo prazo potencializado. Em um destes estudos (K. K. Monte-Silva, et al., 2010), este grupo realizou duas sessões de ETCC catódica de 9 minutos cada com diferentes intervalos entre elas, sendo de 0, 3, 20 minutos e 3 e 24 horas. Na figura abaixo mostram-se os efeitos das segundas estimulações quando realizadas logo após a primeira (ou seja, 3 e 20 minutos) e 3 ou 24h após a primeira. Observa-se que quando a 2ª estimulação é logo após a primeira, os efeitos são potencializados a curto prazo e quando esta é realizada 3 ou 24h após, ocorre até mesmo uma atenuação dos efeitos. Na primeira situação, a 2ª estimulação ocorre quando os efeitos pós-estimulatórios da primeira ainda estão ativos, desta forma, deve haver uma combinação de ambos. Por outro lado, após os efeitos pós-estimulatórios, provavelmente há uma resposta neurofisiológica homeostática o que pode explicar os efeitos atenuados da 2ª situação. Finalmente, para as duas situações, as respostas ficam semelhantes após 30 minutos, ou seja, para a 2ª situação os efeitos da estimulação recuperam-se posteriormente. (Figura 10)

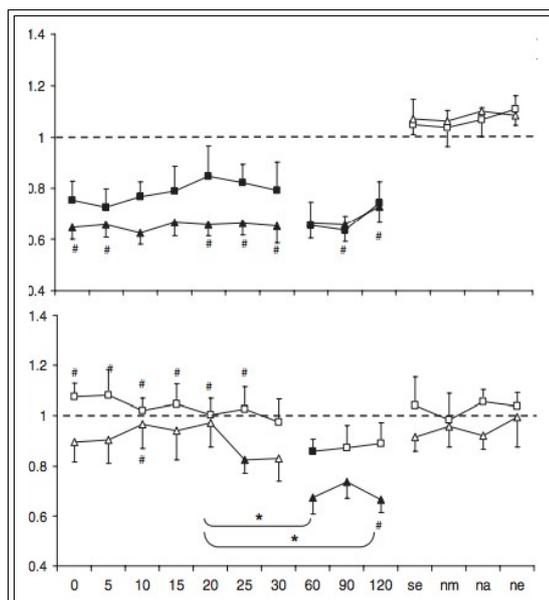


Figura 10. Efeitos da 2ª estimulação quando aplicada minutos (acima, quadrado 3 minutos, triângulo 20 minutos) ou horas (abaixo, quadrado 3h, triângulo 24h) após a primeira estimulação.

3.3.2 Farmacologia

Diversos estudos utilizaram técnicas de mensuração da excitabilidade cortical com EMT de pulso único ou pareado para verificar os efeitos da ETCC associados com fármacos do tipo antidepressivos, anticonvulsivantes, antipsicóticos, benzodiazepínicos e anticolinérgicos, elucidando de modo um pouco mais aprofundado os mecanismos de ação da ETCC. A tabela abaixo ilustra os principais efeitos de diferentes drogas na ETCC.

Tabela
3.1 -

Interações farmacológicas da ETCC

Metabolismo de aminas		
<i>Citalopram</i>	Inibidor SERT	Potencialização dos efeitos excitatórios anódicos, efeitos inibitórios catódicos tornaram-se facilitatórios (Nitsche et al., 2009)
<i>Anfetamina</i>	Inibidor competitivo NET / DAT	Aumento da duração dos efeitos excitatórios anódicos (Nitsche, Grundey, et al., 2004).
<i>L-Dopa</i>	Precursor da dopamina	Efeitos excitatórios anódicos tornaram-se inibitórios, potencialização dos efeitos inibitórios catódicos (Kuo, Paulus, & Nitsche, 2008)
<i>Sulpirida</i>	Bloqueador D2	Extinção da neuroplasticidade induzida por ETCC (Nitsche et al., 2006)
<i>Pergolida</i>	Agonista dopaminérgico	Aumento da duração dos efeitos catódicos (Nitsche, et al., 2006; Terney et al., 2008)

Metabolismo de monoaminas		
<i>Lorazepam</i>	Modulador GABA	Efeitos anódicos foram retardados, porém aumentados e prolongados (Nitsche, Liebetanz, et al., 2004)
<i>Rivastigmina</i>	Inibidor da colinesterase	Extinção dos efeitos anódicos, estabilização dos efeitos catódicos (Kuo, Grosch, Fregni, Paulus, & Nitsche, 2007)
<i>Dextromethorpan</i>	Antagonista NMDA	Extinção dos efeitos anódicos e catódicos (Liebetanz, Nitsche, Tergau, & Paulus, 2002; Nitsche, Fricke, et al., 2003).
<i>D-cycloserine</i>	Agonista NMDA	Aumento da duração dos efeitos anódicos (Nitsche, Jaussi, et al., 2004).
Bloqueadores dos canais dependentes de voltagem		
<i>Carbamazepina</i>	Bloqueador dos canais de Na ⁺	Abolição dos efeitos anódicos (Liebetanz, et al., 2002; Nitsche, Fricke, et al., 2003)
<i>Flunarizina</i>	Bloqueador dos canais de Ca ⁺²	Efeitos similares às da carbamazepina.

SERT, NET, DAT = transportador da serotonina, noradrenalina e dopamina (respectivamente), NMDA = Ácido n-metil-d-aspartico, GABA = ácido gama-amino-butírico.

A partir destes estudos, pode-se concluir que os efeitos anódicos são complexos, envolvendo não só a despolarização da membrana neuronal mas também a modulação sináptica e a atuação de interneurônios inibitórios (GABAérgicos). Por exemplo, bloqueadores dos canais dependentes de voltagem (carbamazepina, flunarizina) levam à abolição dos efeitos da ETCC anódica (Nitsche, Fricke, et al., 2003), mostrando que o efeito anódico deve, em parte, estar relacionado à ação destes canais (possivelmente através da despolarização neuronal por atração de cátions para fora da membrana, levando à despolarização do micro-ambiente o que, ao atingir um determinado potencial de voltagem, abre os canais de Na⁺, levando a um processo de retro-alimentação que culmina na deflagração do potencial de ação). Além disto, pelo menos os neurotransmissores glutamato, serotonina e dopamina também estão envolvidos na ação da ETCC anódica. O bloqueio dos canais de NMDA (dextrometorfano) e o uso de agonistas NMDA (d-cycloserina) diminui e aumenta, respectivamente, os efeitos da ETCC (Liebetanz, et al., 2002; Nitsche, Fricke, et al., 2003). O canal NMDA é um receptor pós-sináptico inotrópico e voltagem-dependente de glutamato envolvido na potenciação sináptica de longo prazo. Isto sugere, assim, que os efeitos da ETCC anódica sejam também dependentes de condições favoráveis na sinapse. Ainda, os efeitos pró-estimatórios relacionados ao aumento da atividade serotoninérgica sugere que esta catecolamina esteja especificamente envolvida na plasticidade sináptica induzida pela ETCC (Nitsche, Kuo, et al., 2009). A interação da ETCC com a dopamina, contudo, é mais complexa, sendo inclusive observado um efeito dose-dependente, em forma de U, entre o grau de atividade dopaminérgica e os efeitos da ETCC anódica: por exemplo,

Monte-Silva e colegas (2009) mostraram que doses baixas e altas do agonista D2 ropinerol aboliram os efeitos da ETCC anódica, mas não doses médias. Por fim, o uso de drogas GABAérgicas, as quais atuam em interneurônios inibitórios, também interfere na atividade da ETCC (Nitsche, Liebetanz, et al., 2004). O padrão de diminuição dos pós-efeitos iniciais mas não tardios da ETCC anódica poderia indicar que o aumento da atividade GABAérgica, em um primeiro momento, pode ter hiperpolarizado a membrana de tal forma a abolir o potencial de disparo. Não está claro o porquê dos pós-efeitos mais tardios terem sido mantidos (e ainda prolongados) mas isto poderia indicar relativa depleção GABAérgica, levando a uma facilitação paradoxal. De fato, um estudo de espectroscopia mostrou redução GABAérgica após estimulação anódica (Stagg et al., 2009).

Os efeitos catódicos, por sua vez, estão relacionados com o potencial de membrana de forma diferente: por exemplo, não há extinção dos seus efeitos com o uso de bloqueadores de canais Na^+ e Ca^{+2} voltagem-dependentes, o que vai de acordo com a hipótese de que a estimulação catódica leva à hiperpolarização neuronal (que não depende destes canais). Por outro lado, o bloqueio NMDA, de maneira similar à estimulação anódica, também abole os efeitos catódicos posteriores. Finalmente, os pós-efeitos da ETCC catódica também podem envolver o sistema GABAérgico: apesar de lorazepam não ter interferido nos pós-efeitos catódicos (Nitsche, Liebetanz, et al., 2004), um estudo de espectroscopia (Stagg, et al., 2009) mostrou diminuição da concentração de GABA após estimulação catódica.

3.3.3 Neuroimagem

Os efeitos estimulatórios e polaridade-dependentes da ETCC também foram demonstrados em diversas técnicas de neuroimagem. Rango et al. (2008) em um estudo com espectroscopia de prótons avaliando mioinositol, um marcador de atividade neuronal, mostraram aumento na concentração deste marcador após 30 minutos de estimulação anódica na região estimulada (lobo frontal direito), mas não em áreas mais distantes. Em outro estudo de espectroscopia, Clark e colegas (2011) realizaram 30 minutos de estimulação anódica no lobo parietal direito, observando um aumento nos níveis de glutamato e glutamina nestas regiões. Também utilizando espectroscopia, em um desenho *cross-over* em 15 voluntários saudáveis, um outro estudo verificou que estimulação anódica causava depleção dos níveis de fósforo³¹, indicando depleção energética e, portanto, aumento de atividade neuronal (Binkofski et al., 2011). Finalmente, Stagg e colegas (2009), também utilizando

espectroscopia, verificaram que a estimulação anódica levava a uma diminuição de níveis de GABA, enquanto que a estimulação catódica levava a redução de atividade glutamatérgica, acompanhada de uma redução de GABA.

De maneira geral, os estudos com RM funcional também corroboram os efeitos polaridade-dependentes da ETCC, porém de forma mais modesta. Em um primeiro estudo, Baudewig e colegas (2001) investigaram 6 voluntários saudáveis, em um desenho randomizado, intra-sujeitos em que estes faziam RM funcional antes e após ETCC catódica e anódica no córtex motor esquerdo, concomitante a uma tarefa de movimentação de polegar. Os autores observaram diminuição da resposta BOLD (*blood oxygenation level dependent*) com estimulação catódica, porém sem aumento com a estimulação anódica. Resultados semelhantes foram obtidos por Antal et al. (2012) que compararam estimulação catódica vs. simulada no córtex visual e também por Kim et al. (2011) que mostraram aumento da resposta BOLD na região correspondente ao membro inferior após estimulação anódica. Ainda, Peña-Gómez et al (2011) realizaram RM funcional em repouso antes e após 20 minutos de estimulação anódica ou simulada, em dias diferentes, sobre córtex dorsolateral pré-frontal. Eles mostraram, comparando estimulação ativa vs. simulada, aumento na sincronia e conectividade nas áreas relacionadas ao sistema AN (*anticorrelated network*, ativo durante a atenção voluntária) e diminuição na sincronia do sistema DMN (*default-mode network*, que teoricamente seria o “funcionamento basal” do cérebro na ausência de tarefas). A ativação do AN / desativação do DMN vai de acordo com os efeitos esperados para estimulação anódica do córtex dorsolateral pré-frontal esquerda e subsequente desativação de sistemas anti-correlatos. Com o recém-desenvolvimento de aparelhos de ETCC para uso no interior do aparelho de RM, simultaneamente à aquisição de imagens, esperam-se novos estudos que possam contribuir tanto para a ETCC, ao aprofundar o entendimento de seus mecanismos de ação, quanto para a RM funcional, ao realizar-se uma estimulação cortical direta na área que é investigada, o que pode ser útil de acordo com a proposta da pesquisa.

3.3.4 Estudos em animais experimentais

Na década de 1960, Purpura & McMurtry (1965) realizaram um dos primeiros estudos em animais experimentais verificando os efeitos da polarização elétrica no tecido neuronal. Estudando células do trato piramidal de gatos, os pesquisadores observaram que a estimulação anódica levava a um aumento na frequência de disparos (potenciais de ação) no

tecido neuronal, enquanto que a estimulação catódica tinha efeito oposto, de diminuição da frequência de disparos, mostrando assim, os efeitos polaridade-dependentes da técnica, como ilustrado na figura abaixo.

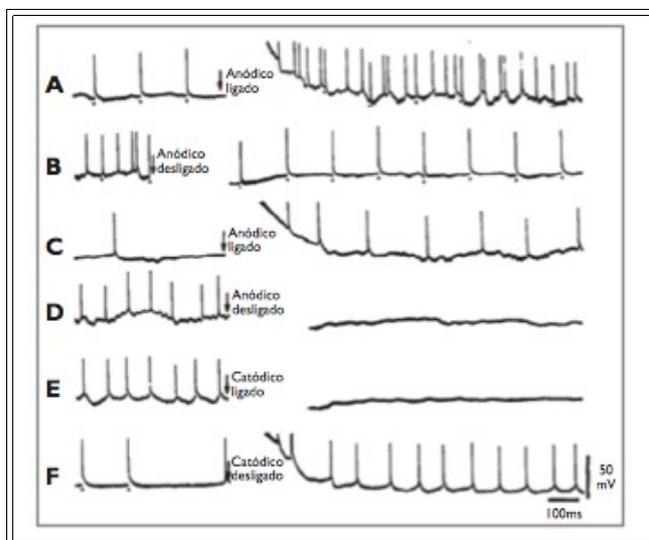


Figura 11. Efeitos anódicos e catódicos da estimulação do tecido nervoso de gatos.

Realizamos uma revisão sistemática (Brunoni, Fregni, et al., 2011) de estudos mais atuais com animais experimentais usando técnicas de estimulação elétrica transcraniana relativamente comparáveis às usadas em humanos (ou seja, com um eletrodo colocado sobre a cabeça e outro colocado em outro local do corpo, com a passagem de uma corrente elétrica entre eles). Os estudos arrolados estão na Tabela abaixo (Tabela 3.2).

Tabela 3.2- Estimulação elétrica transcraniana em animais experimentais.

Autor (ano)	Medida de desfecho	Espécime / Gênero	Localização	Ativo		Referência		Duração (min)
				Área (mm ²)	Densidade de corrente (A/m ²)	Localização	Área (mm ²)	
Takano et al. (2011)	RM funcional	12 machos SD	Córtex frontal	25	16	Pescoço	100 π	10
Wachter et al. (2011)	Fluxo sanguíneo cerebral	8 machos SD	Território da ACM	3,5	28,5	Tórax ventral	1050	15
Cambiaghi et al. (2010)	Excitabilidade e cortical	18 camundongos	Córtex motor	4,5	55,5	Tórax ventral	520	10
Kamida et al. (2011)	Frequência de convulsões	18 machos Wistar	1,5mm D / 2mm A ao bregma	3,5	57,1	Pescoço	25 π	2 sem, 30min/dia

Kim et al. (2010)	Histologia após oclusão da ACM	61 ratos SD	3mm E / 2mm A linha interaurea 1	78,5	1,27	Pescoço	900	2 sem, 30min/dia
Liebetanz et al. (2006)	DCA	29 machos Wistar	Córtex parietal	7	28,5	Tórax ventral	1050	20
Fregni et al. (2007)	DCA	32 machos Wistar	Córtex parietal	7	28,5	Tórax ventral	1050	20
Nekhendzy et al. (2004)	Dor	31 machos SD	Córtex frontal	N/A	N/A	Bi-mastóide	N/A	45
Ben Taib & Manto (2009)	Excitabilidade cortical	9 machos Wistar	Córtex motor	7,1	56,3	Região SO	0,16π	20
Liebetanz et al. (2006)	Limiar convulsivo	65 machos Wistar	3mm D / 3mm A do vertex	3,5	57,1	Tórax ventral	1050	15, 30 or 60
Liebetanz et al. (2009)	Histologia (estudo de segurança)	62 ratos Wistar	Córtex frontal	3,5	142,9 (máximo sem lesão)	Tórax ventral	1050	15 to 270
Schweid et al. (2008)	Atenção visual	3 gatos machos	Córtex occipito-parietal	400	5	Contralateral	400	20

SD = Sprague Dawley, ACM = artéria cerebral média, SO = supra-orbital, D= direito, E= esquerdo, A = anterior, RM = ressonância magnética, DCA = depressão cortical alaistrante.

Como demonstra-se na tabela, os 12 estudos realizados até o momento estimularam regiões diferentes do córtex cerebral, de acordo com os objetivos de cada estudo. No entanto, todos tinham em comum utilizar modelos experimentais para verificar os efeitos fisiológicos e comportamentais induzidos pela estimulação elétrica transcraniana. Na tabela abaixo (3.3) observa-se que estes estudos, em sua maioria, mostraram que a estimulação elétrica do cérebro esteve relacionada a efeitos polaridade-dependentes. Por exemplo, após estimulação anódica houve aumento da atividade cerebral (medida por RM funcional) (Takano et al., 2011), do fluxo sanguíneo cerebral (Wachter et al., 2011), da velocidade da depressão cortical alaistrante (F. Fregni et al., 2007; Liebetanz, Fregni, et al., 2006) e da excitabilidade cortical motora (Cambiaghi et al., 2010). Na verdade, apenas um estudo (F. Fregni, et al., 2007) observou efeitos inesperados de aumento da velocidade de DCA (e não diminuição) após ETCC catódica. Contudo, isso pode ser explicado pelos efeitos pós-estimulatórios hiperpolarizantes da estimulação catódica, facilitando a depotenciação de longo prazo, que estaria envolvida na gênese da depressão cortical alaistrante. Ainda, todos os estudos mostraram efeitos intensidade-dependentes e pós-estimulatórios, corroborando muitos estudos em humanos que também observaram estes efeitos.

Tabela
3.3 -

Efeitos da estimulação elétrica transcraniana em animais experimentais.

Efeitos polaridade-dependentes		
<i>Estimulação anódica (pró-despolarizante)</i>	<i>Estimulação catódica (pró-hiperpolarizante)</i>	<i>Efeitos divergentes / mistos</i>
↑ da atividade cerebral (Takano, et al., 2011)	↓ da dor (Nekhendzy et al., 2004)	(A) Sem efeitos no limiar convulsivo (Liebetanz, Klinker, et al., 2006)
↑ do FSC (Wachter, et al., 2011)	↓ do fluxo sanguíneo cerebral (Wachter, et al., 2011)	(C) Sem efeitos na velocidade da DCA (Liebetanz, Fregni, et al., 2006)
↑ da velocidade da DCA (F. Fregni, et al., 2007; Liebetanz, Fregni, et al., 2006)	↓ do limiar convulsivo (Liebetanz, Klinker, et al., 2006)	(C) ↑ velocidade DCA (F. Fregni, et al., 2007)
↑ da excitabilidade cortical motora (Ben Taib & Manto, 2009; Cambiaghi, et al., 2010)	↓ da excitabilidade cortical motora (Cambiaghi, et al., 2010)	(A,C) Sem efeitos na recuperação da lesão cerebral (S. J. Kim et al., 2010)
	↓ convulsões (Kamida et al., 2011)	
	↓ da atenção (Schweid, Rushmore, & Valero-Cabre, 2008)	
Efeitos intensidade-dependentes		
<i>Observados</i>	<i>Não-observados</i>	
↑ o limiar convulsivo (Liebetanz, Klinker, et al., 2006)	N/A	
↑ o dano cerebral (Liebetanz et al., 2009)		
↑ efeitos anti-nociceptivos (Nekhendzy, et al., 2004)		
↑ fluxo sanguíneo cerebral (Wachter, et al., 2011)		
Efeitos pós-estimulatórios		
<i>Observados</i>	<i>Não-observados</i>	
Efeitos anti-nociceptivos duraram por 50 min (Nekhendzy, et al., 2004)	Velocidade da DCA retorna aos níveis normais após 5 minutos (Liebetanz, Fregni, et al., 2006)	
Diminuição do limiar convulsivo durou por 60 min (Liebetanz, Klinker, et al., 2006)		
Mudanças no FSC evidentes por 30min (Wachter, et al., 2011)		
Mudança na excitabilidade persistiu por 10min (Cambiaghi, et al., 2010)		

DCA= depressão cortical alastrante, FSC= fluxo sanguíneo cerebral, A = ânodo, C= cátodo.

3.3.5 Principais diferenças entre EMT e ETCC

Finalmente, é interessante ressaltar as diferenças entre a EMTr e a ETCC, duas técnicas de neuromodulação não-invasivas. A EMTr, conforme descrito, é uma técnica de

geração de corrente via indução eletromagnética – ou seja, através de uma corrente elétrica que percorre uma bobina em forma de 8, gera-se um campo magnético e, por conseguinte, uma corrente elétrica abaixo da bobina. Esta corrente leva aos efeitos biológicos da EMTr, como se ilustra na figura 12, abaixo.

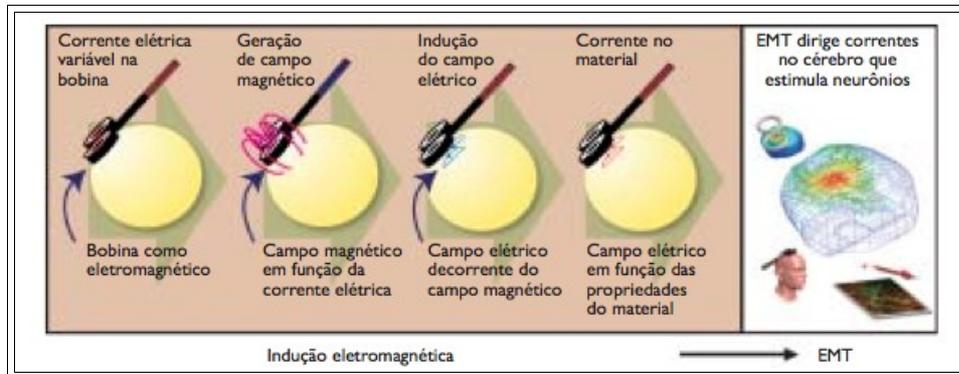


Figura 12. Indução eletromagnética na EMT. Extraído de Fregni, Boggio, Brunoni (2012).

A ETCC, por outro lado, é uma técnica de *injeção* de corrente – não há geração de corrente *per se* como na EMTr – e sim a formação de um dipolo entre dois eléctrodos de polaridades diferentes, levando a um gradiente eletro-químico entre estes polos. Como o tecido neuronal é eletricamente excitável via movimentação iônica através da membrana plasmática, há consequente despolarização/hiperpolarização neuronal. A diferença de potencial (voltagem) destes polos é mantida através de uma fonte (Figura 13).

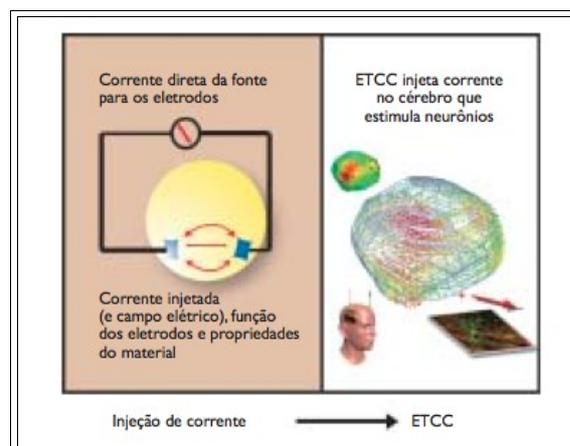


Figura 13. Injeção de corrente na ETCC. Extraído de Fregni, Boggio, Brunoni (2012).

Assim, as correntes elétricas na ETCC e EMTr são geradas por mecanismos distintos. Isto se reflete também na penetração e distribuição da densidade da corrente. Quanto à penetração, a maior parte da corrente da ETCC concentra-se na pele, área de maior impedância. Por outro lado, a corrente induzida da EMTr concentra-se no centro da bobina, atingindo diretamente o líquido cefalorraquidiano com pouca corrente dispersa na pele, como se vê abaixo. (Figura 14)

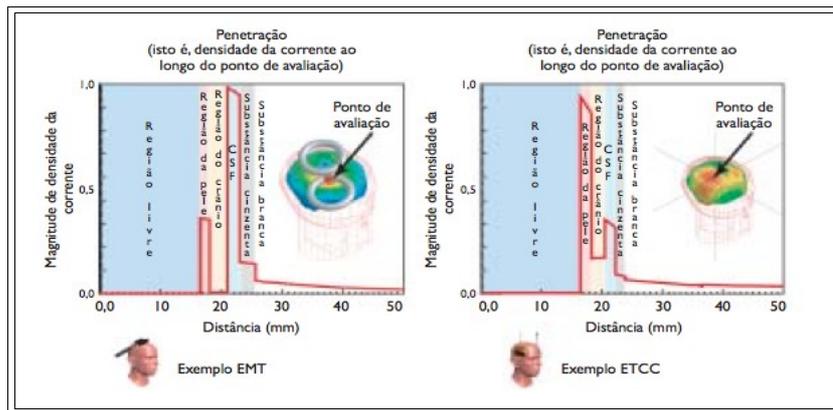


Figura 14. Penetração (densidade de corrente) nas diferentes regiões da cabeça para EMT e ETCC. Extraído de Fregni, Boggio, Brunoni (2012).

Quanto à distribuição (focalidade espacial) dos métodos, a ETCC é menos focal do que a EMTr: esta última gera um campo elétrico cônico que, conforme penetra, dirige-se à ponta do cone, local em que atinge densidade máxima. A ETCC, por sua vez, apresenta maior densidade logo abaixo dos elétrodos, havendo, portanto, uma densidade maior de corrente próxima dos elétrodos (que são relativamente grandes, entre 20 -35 cm²). No entanto, cabe destacar que a EMTr não é uma técnica que necessariamente estimula regiões mais profundas, pois a “altura” do cone não é muito profunda (a intensidade da corrente decai de acordo com o quadrado da distância). (Figura 15)

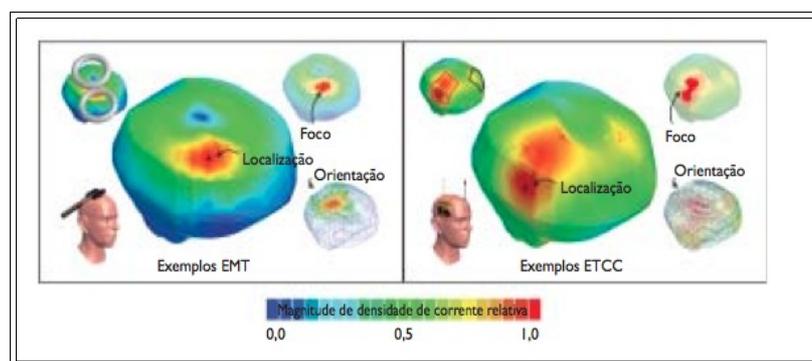


Figura 15. Distribuição da corrente nas diferentes regiões da cabeça para EMT e ETCC. Extraído de Fregni, Boggio, Brunoni (2012).

Estas características fazem com que estas técnicas sejam distintas, e de diferentes aplicações para estudos em neuromodulação básica e aplicada (clínica). Nas tabelas abaixo (3.4 e 3.5) a EMT(r) e ETCC são comparadas de acordo com estas funcionalidades. Nota-se que, para neuromodulação básica (estudos em neuropsicologia, neurofisiologia, investigação sensorial e motora) a EMT parece ser uma técnica mais completa, possuindo maior versatilidade e utilidade mais ampla, principalmente por ter características como possibilidade de investigação direta do córtex motor, resolução espacial moderada e temporal alta, além de poder induzir ressonância estocástica (também chamada de “lesão cerebral virtual” – a capacidade de diminuir transitoriamente a funcionalidade de uma área específica, por exemplo, linguagem) – no entanto, a possibilidade recente de combinação da ETCC dentro de aparelhos de RM pode abrir um novo campo de investigação básica que combine as duas técnicas. Por outro lado, a ETCC parece ter diversas vantagens sobre a EMTr na clínica, por sua portabilidade, baixo custo, facilidade e conforto na aplicação.

Tabela 3.4 - Diferenças entre ETCC e EMT na neuromodulação básica

	ETCC	EMT
Resolução espacial	Baixa	Moderada
Resolução temporal	Moderada	Alta
Modulação cortical	Sim	Sim
Pós-efeitos	Sim, minutos a horas	Sim, minutos a horas
Despolarização cortical	Sim (ETCC anódica)	Sim (alta frequência)
Hiperpolarização cortical	Sim (ETCC catódica)	Sim (baixa frequência)
Modulação subcortical	Sim, indiretamente	Sim, indiretamente
Deflagra PA?	Não (ou indiretamente)	Sim, diretamente
Efeitos polaridade-dependentes?	Sim	Não
Ressonância estocástica ("Lesão virtual")?	Pouco investigado	Sim
Neurofisiologia motora	Apenas em conjunto com EMTr	Funcionalidade diagnóstica
Neuroimagem	Pode ser usada simultaneamente com RM	Usada antes/depois RM

Tabela 3.5 - Diferenças entre ETCC e EMT na neuromodulação clínica

	ETCC	EMT
Portabilidade	Alta	Baixa
Custo	Baixo	Alto
"Curva de aprendizado"	Algumas horas	Dias a semanas
Estimulação placebo	Sim, confiável	Sim, porém não ideal
Indução de neuroplasticidade	Sim, documentada	Sim, bem documentada
Efeitos adversos	Mínimos	Mínimos
Sensação durante a estimulação	Leve parestesia e prurido, silenciosa	Contração muscular, dor eventual e estimulação sonora incômoda (é recomendado uso de tampões de ouvido)
Segurança	Bastante segura	Bastante segura e documentada
Uso na depressão	Fase II	Fase IV

3.4 SEGURANÇA

Em uma revisão realizada recentemente sobre estudos com ETCC em animais, observamos que, em 12 estudos realizados da primeira data disponível até fevereiro de 2011, foi observado apenas um relato inesperado de dano cerebral, em um animal que recebeu seis altas doses de corrente elétrica alternada (ânodo e cátodo), em densidades que variaram de 7-28 A/m² (Brunoni, Fregni, et al., 2011; Wachter, et al., 2011). Liebetanz et al. (2009) investigaram especificamente o uso de correntes elétricas em altas doses com o objetivo de provocar lesão tecidual, observando que estas ocorriam apenas a partir de estimulação catodal acima de 100 A/m², duas ordens de magnitude, portanto, acima daquelas usadas em seres humanos (sempre abaixo de 1 A/m², com densidades médias entre 0,4 a 0,8 A/m²).

Em relação a estudos em humanos, realizamos uma revisão sistemática de todos os estudos originais em humanos utilizando ETCC publicados entre 1998 a agosto de 2010 (Brunoni, Amadera, et al., 2011). De um total de 209 estudos (172 artigos), 56% descreveram efeitos adversos e destes, 63% relataram ao menos um efeito adverso (ou seja, 35% do total). Porém, apenas 8 estudos relataram efeitos adversos de maneira sistemática. Todos estes estudos eram randomizados e placebo-controlados, sendo que taxas semelhantes de parestesia

(39,3% vs. 32,9%), cefaleia (14,8% vs. 16,2%), sensação de esquentar/queimar (8,7% vs. 10%) e desconforto (10,4% vs. 13,4%) foram observadas nos grupos ativo e simulado, respectivamente, sendo que para todos estes não houve diferença estatisticamente significativa. A tabela abaixo mostra a frequência das diferentes sensações geradas pela ETCC ativa e simulada, observadas em nossa revisão.(Tabela 3.6)

Tabela 3.6 - Efeitos adversos da ETCC ativa vs. simulada

Sensação	ETCC	
	Ativa	Simulada
Coceira	46 (39%)	27 (33%)
Formigamento	26 (22%)	15 (18%)
Cefaleia	17 (15%)	13 (16%)
Queimação	10 (9%)	8 (10%)
Desconforto	12 (10%)	11 (13,5%)
Número de estudos	117	82

Desta maneira, pode-se dizer que há uma taxa baixa de efeitos adversos associados a ETCC, porém quase metade dos estudos sequer mencionaram efeitos adversos, o que pode indicar que haja algum grau de viés no relato de efeitos associados a técnica. Um efeito mais grave foi descrito por Palm e colegas (2008) que consiste na queimadura da pele abaixo da lesão estimulada, o que pode de fato ocorrer caso haja alta impedância e/ou distribuição da corrente de maneira não-uniforme sob a superfície do eletrodo, levando a regiões de alta densidade de corrente – estes problemas, contudo, são evitados caso utilize-se os procedimentos-padrão de ETCC, que consiste em envolver os eletrodos em esponjas umidificadas com solução salina a 140 mM. Ainda, há o relato antigo, descrito por Lippold e Redfearn (apud (Nitsche, et al., 2008)) que teria ocorrido um episódio de paralisia respiratória e motora súbita após uma estimulação bifrontal com eletrodo de referência na perna, sem ter havido, contudo, perda de consciência e o episódio durado apenas poucos segundos. Na época, a causa do episódio teria sido o fato do sujeito ter recebido, acidentalmente, uma dose de corrente 10 vezes maiores do que o inicialmente almejado. Contudo, vale lembrar que nenhum caso semelhante foi relatado em nossa revisão sistemática em que foram estudados quase 4000 sujeitos (Brunoni, Amadera, et al., 2011).

No entanto, quase a totalidade dos estudos com ETCC foram realizados em sujeitos saudáveis (sem condições neuropsiquiátricas), jovens, que receberam poucas sessões de estimulação (geralmente 1 a 2, em experimentos de desenho intra-sujeitos, placebo-

controlados) sendo difícil extrapolar a questão de segurança para sujeitos com doenças neurológicas, psiquiátricas, com problemas anatômicos de crânio, áreas de isquemia cerebral e outras patologias e/ou para protocolos de estimulação em que se realiza a ETCC diariamente, por algumas semanas. Por exemplo, alguns casos de indução (hipo)maníaca tem sido descritos após o uso de ETCC em pacientes com depressão (Arul-Anandam, Loo, & Mitchell, 2010; Baccaro, Brunoni, Bensenor, & Fregni, 2010a; Brunoni, Valiengo, Zanao, et al., 2011; C.K. Loo et al., 2012). Assim, a segurança da ETCC deve ser avaliada, também, especificamente para cada transtorno estudado.

3.5 ETCC NO TDM

3.5.1 Mecanismos de ação

De acordo com as teorias biológicas para a depressão discutidas anteriormente, aquelas que são particularmente interessantes para explicar o ação da ETCC são as da hipoatividade cortical / hiperatividade subcortical (Koenigs & Grafman, 2009) e a do desbalanceamento inter-hemisférico, ou seja, relativa hipoatividade do hemisfério esquerdo e hiperatividade do hemisfério direito (Vanderhasselt, De Raedt, Leyman, & Baeken, 2009).

Em relação a alterações estruturais, em uma meta-análise recente, Sacher et al. (2011) revisaram estudos que utilizaram ressonância magnética (RM) em pacientes com depressão, mostrando diminuição do volume de substância cinzenta na amígdala, córtex paracingulado direito e córtex dorsal frontomedial. Outra meta-análise (Kempton et al., 2011) comparou pacientes com depressão em relação a saudáveis, demonstrando maior alargamento ventricular lateral e menor volume de estruturas como tálamo, hipocampo, lobo frontal, núcleos da base e córtex orbito-frontal. Ainda, Bora e colegas (2012), revendo apenas estudos de alterações estruturais de RM que utilizaram a técnica VBM (*voxel-based morphometry*) observaram que o achado mais consistente na TDM foi redução da porção rostral do giro cingulado anterior, além de achados de redução de áreas límbicas e frontais. Desta maneira, observa-se que, apesar dos achados de neuroimagem na depressão não corroborarem completamente o racional de uso da ETCC na depressão (uma vez que não há correspondência exata entre alterações anatômicas e área estimulada), este transtorno é relativamente focal e delimitado para estruturas corticais e subcorticais frontais e anteriores, de certa forma delimitando um eixo anterior, que vai das regiões frontais e pré-frontais do

cérebro, passando pelo córtex cingulado anterior até chegar em estruturas mais profundas como o hipocampo e núcleos da base. Notadamente, a ETCC utilizada em estudos neuropsicológicos mostrou ser capaz de modular direta ou indiretamente a maioria destas áreas.

Além das alterações estruturais observadas na depressão, há também evidências de alterações funcionais. Um estudo de eletroencefalografia (EEG) realizado por Stewart e colaboradores (2011) comparou a assimetria-alfa (ou seja, foi quantificado a faixa de banda espectral alfa – correspondente a 8-13 Hz – nos hemisférios esquerdo e direito, e depois calculado o grau de assimetria entre estes valores) de indivíduos deprimidos e nunca-deprimidos em uma série de tarefas de reconhecimento emocional de faces (alegria, raiva, medo e tristeza), demonstrando que indivíduos com depressão apresentavam maior grau de assimetria e menor grau de atividade à esquerda. Também é descrito o viés “afetivo-atencional” em pacientes com depressão. Em experimentos do tipo go/no-go afetivo, em que os participantes devem responder a certos estímulos (por exemplo, figuras de afeto positivo) solicitado mas não responder (exercer controle inibitório) a outros (por ex., figuras negativas), indivíduos com depressão apresentam um tempo de reação menor para valências negativas do que controles e, inversamente, um tempo de reação maior para valências positivas (L. Clark, et al., 2009), indicando, assim, um viés para processamento de conteúdos negativos.

A estimulação anódica do córtex dorsolateral pré-frontal esquerdo é capaz de aumentar o desempenho de sujeitos saudáveis e com condições neuropsiquiátricas em testes de memória operacional (F. Fregni et al., 2005). Esta também é capaz de modificar o processamento afetivo em indivíduos deprimidos. Boggio e colaboradores utilizaram um teste go/no-go afetivo em pacientes deprimidos antes e após estimulação anódica ou simulada do córtex dorsolateral pré-frontal esquerdo, levando a um aumento de desempenho no número de respostas corretas para figuras de conteúdo emocional positivo (Boggio, Rocha, da Silva, & Fregni, 2008). Ainda, há evidências preliminares que a ETCC também é capaz de realizar uma modulação “top-down”, ou seja, através da estimulação do córtex pré-frontal, interferir no funcionamento de funções primariamente subcorticais e do sistema nervoso autônomo. Por exemplo, Beeli e colegas (2008) utilizaram estimulação catódica sobre o córtex dorsolateral pré-frontal direito em um teste de realidade virtual (em que os participantes estariam “dentro” de uma montanha-russa), observando que houve diminuição da condutância de pele, um parâmetro psicofisiológico que indica menor ativação simpática e, portanto, indicando que

houve modulação do sistema nervoso autonômico cujos centro regulador se encontra em núcleos do tronco encefálico. Ainda, em um ensaio experimental com sujeitos saudáveis, mostramos que o uso da ETCC anódica sobre o córtex dorsolateral pré-frontal esquerdo / catódica sobre o córtex dorsolateral pré-frontal direito, durante a visualização de imagens de conteúdo emocional negativo, foi capaz de diminuir a produção de cortisol salivar e de aumentar o balanço vagal sobre a variabilidade da frequência cardíaca – duas medidas que indicam uma desativação transitória do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal e do sistema simpato-adreno-medular, respectivamente (Brunoni et al., 2012).

Finalmente, uma boa parte do racional teórico do uso da ETCC no tratamento da depressão provém dos estudos clínicos com EMTr. Estes mostram que a estimulação diária de alta-frequência no córtex dorsolateral pré-frontal esquerdo e a de baixa frequência no córtex dorsolateral pré-frontal direito (Schutter, 2009, 2010) possuem efeitos antidepressivos. Apesar da comparação não ser direta, por analogia, a ETCC anódica poderia exercer efeitos semelhantes à EMTr de alta-frequência (uma vez que ambas aumentam a excitabilidade cortical) e a catódica, à EMTr de baixa-frequência, já que as duas possuem efeitos finais de diminuição da excitabilidade cortical.

3.5.2 Ensaios clínicos

Em uma revisão realizada por Nitsche e colaboradores (2009), 8 estudos clínicos em pacientes com depressão foram realizados entre 1964 e 1974 utilizando uma técnica então chamada de “polarização cerebral”, que consistia na aplicação de dois elétrodos frontais anódicos e o cátodo no tornozelo (e variações desta montagem) com correntes pequenas (<0,5mA) e aplicação por cerca de 6 horas diárias ao longo de uma semana. Apesar de alguns estudos terem apresentado resultados positivos, a metodologia na avaliação do quadro depressivo usada nestes estudos foi pobre, bem como a descrição dos parâmetros de estimulação, o que limita uma avaliação mais aprofundada destes protocolos antigos da ETCC.

O primeiro ensaio clínico para o tratamento da depressão realizado na “era atual” da ETCC foi feito por Fregni et al. (2006), os quais realizaram um ensaio piloto, randomizado, duplo-cego em que 10 pacientes com depressão foram randomizados para receber 5 dias de estimulação ativa ou simulada. Os autores relataram uma melhora de 60% na depressão do grupo ativo vs. 10% no grupo simulada. Logo após, Boggio et al. (2008) recrutaram 40 pacientes com depressão com diferentes graus de refratariedade (mas sem uso de drogas

antidepressivas) e randomizaram para 10 sessões de estimulação ativa no córtex dorsolateral pré-frontal esquerdo, occipital ou *sham*, demonstrando melhora de 40% apenas no primeiro grupo, enquanto que a estimulação occipital ou simulada mostraram a mesma resposta (por volta de 10%). Rigonatti et al. (2008) realizaram um estudo aberto em pacientes utilizando fluoxetina 20mg/dia e observaram que as respostas dos tratamentos foram semelhantes após 6 semanas; porém a ETCC apresentou efeitos mais rápidos em relação a melhora do quadro depressivo comparativamente a fluoxetina dentro das primeiras duas semanas. Por outro lado, Loo et al. (2010) não demonstraram efeitos terapêuticos significativos da técnica em 40 pacientes com depressão, em um ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, sendo que a ETCC só foi mais efetiva na fase aberta do estudo em que os pacientes receberam 5 sessões adicionais. Contudo, o estudo tinha algumas limitações: a dose aplicada era relativamente pequena (1mA) e apenas 5 sessões de estimulação, em dias alternados, foram realizadas. Além disso, pacientes com transtornos de personalidade não foram excluídos. Ainda, Palm et al. (2011) randomizaram 22 pacientes para receber 1 ou 2 mA por 20 minutos por dia por 2 semanas, em um estudo controlado, observando que ambos os grupos não foram superiores à estimulação simulada. Por fim, um estudo bastante recente (C.K. Loo, et al., 2012) avaliou 64 pacientes com depressão refratária, com medicação antidepressiva em dose estável por pelo menos 4 semanas, que foram randomizados para receber estimulação ativa ou simulada por 3 semanas, com doses diárias de 2mA por 20 minutos. Este estudo, o maior até o momento, demonstrou melhora dos sintomas depressivos no grupo ativo vs. sham, porém não na taxa de resposta (13% nos dois grupos). No início de 2012, Kalu et al. (2012) realizaram uma meta-análise destes estudos, observando um tamanho de efeito clínico e estatisticamente significativo para a ETCC ativa comparada com a simulada (*g* de Hedges de 0,743, IC 95% entre 0,21 a 1,27), porém os resultados dos estudos variaram mais do que o esperado pelo acaso, possivelmente em decorrência da heterogeneidade dos mesmos.

Alguns estudos abertos (sem estimulação simulada) com ETCC na depressão também demonstraram resultados interessantes. Ferrucci e colegas (2009) estimularam 14 pacientes com depressão grave utilizando 2mA por dia, duas vezes ao dia, por 5 dias consecutivos, demonstrando uma melhora de cerca de 20% nos sintomas depressivos. Brunoni et al., em um estudo com 31 pacientes, verificaram que o mesmo protocolo também era eficaz para pacientes com depressão bipolar (Brunoni, Ferrucci, et al., 2011), com uma redução de cerca de 18% nos sintomas. Outro estudo aberto recente (Dell'osso et al., 2011) demonstrou eficácia

deste mesmo protocolo em um grupo de 23 pacientes com depressão refratária, com uma redução média dos sintomas de 25%. Estes três protocolos, além da estimulação duas vezes ao dia, diferenciam-se dos demais por utilizar uma estimulação bifrontal (ânodo no córtex dorsolateral pré-frontal esquerdo, cátodo no direito), enquanto que os ensaios clínicos supramencionados utilizavam o cátodo na região supra-orbital direita. Por fim, Martin et al. (2011) realizaram estimulação consecutiva por 20 dias, com 2mA por 20 minutos, em 11 pacientes com depressão. Neste estudo aberto, que posicionou o cátodo sobre o músculo deltoide direito, foi observada uma importante redução dos sintomas de 44%.

A Tabela 3.7 resume os ensaios clínicos, abertos e relatos de caso utilizando a ETCC para o tratamento da depressão até a meta-análise de Kalu e colaboradores (2012).

Tabela 3.7 - Estudos clínicos com ETCC para depressão até maio de 2012.

<i>Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado</i>											
Autor	Protocolo					Melhora (mudança nas escalas)					
	Tamanho da amostra	Escala de avaliação	A	C	Densidade de corrente (A/m ²)	Duração da sessão (min)	Número de sessões	Frequência (dias da semana)	Ativo	Controle	Tempo do desfecho primário (em semanas)
<i>Fregni et al. (2006a)</i>	10	HDRS	F3	SO D	0,28	20	5	Dias alternados	60%	12%	2
<i>Fregni et al. (2006b)</i>	18	HDRS	F3	SO D	0,28	20	5	Dias alternados	58,50%	13,10%	2
<i>Boggio et al. (2008a)</i>	40	HDRS	F3	SO D	0,28	20	10	Dias consecutivos	40,40%	10,40%	6
<i>Loo et al. (2010)</i>	40	MADRS	F3	SO D	0,28	20	5	Dias alternados	19,50%	19,20%	2
<i>Palm et al. (2011)</i>	22	HDRS	F3	SO D	0,28/0,57	20	10	Dias consecutivos	14,6% / 16,7%	9%	2
<i>Loo et al. (2012)</i>	64	MADRS	F3	SO D	0,57	20	15	Dias consecutivos	28,40%	15,90%	2
<i>Ensaio não-controlado</i>											
<i>Ferrucci et al. (2009b)</i>	14	HDRS/B DI	F3	F4	0,57	20	10	2x/dia	32,10%	--	5
<i>Ferrucci et al. (2009a)</i>	32	HDRS/B DI	F3	F4	0,57	20	10	2x/dia	27,70%	--	5
<i>Brunoni et al. (2011b)</i>	31	HDRS/B DI	F3	F4	0,57	20	10	2x/dia	45,2%(*)	--	5
<i>Dell'Osso et al. (2011)</i>	23	HDRS/MADRS	F3	F4	0,57	20	10	2x/dia	31,30%	--	2
<i>Martin et al. (2011)</i>	11	MADRS	F3	Braço D	0,57	20	20	2x/dia	43,80%	--	4

Relatos de caso									
									Comentário
<i>Palm et al. (2009)</i>	1	HDRS/B DI	F3	SO D	0,28	20	16	Dias consecutivos	Melhora modesta dos sintomas de uma depressão refratária
<i>Arul-Anandam et al. (2010)</i>	1	MADRS	F3	SO D	0,28	20	5	Dias consecutivos	Hipomania transitória de resolução espontânea
<i>Baccaro et al. (2010)</i>	1	YMRS	F3	F4	0,8	30	10	Dias consecutivos	Hipomania transitória de resolução espontânea
<i>Brunoni et al. (2011f)</i>	1	YMRS	F3	F4	0,8	30	6	Dias consecutivos	Mania psicótica que necessitou de intervenção
<i>Bueno et al. (2011)</i>	1	MADRS	F3	F4	0,8	30	10	Dias consecutivos	Melhora importante da depressão e cognição em depressão pós-AVC
<i>Gálvez et al. (2011)</i>	1	MADRS	F3	Braço D	0,57	20	20	2x/dia	Hipomania transitória em paciente bipolar
Outros									
<i>Rigonatti et al. (2008)</i>	11	HDRS	F3	SO D	0,57	20	10	Dias consecutivos	ETCC e fluoxetina tiveram efeitos semelhantes em 6 semanas, porém ETCC foi mais rápida.
<i>Kalu et al. (2012)</i>	176	Tamanh o de Efeito	F3	SO D	0,28 / 0,57	20	5/10/15	-	Tamanho de Efeito de 0,74 favorecendo o grupo ativo

HDRS, escala de depressão de Hamilton, MADRS, escala de depressão de Montgomery-Asberg; YMRS, escala de mania de Young; BDI, inventário de depressão de Beck; A, ânodo; C, cátodo; F3, córtex dorsolateral pré-frontal esquerdo; F4, córtex dorsolateral pré-frontal direito; SO D, área supraorbital direita, Braço D, braço direito (deltoide).

3.5.3 Técnica

Descreve-se abaixo como utilizar a ETCC em protocolos experimentais para depressão. Há também uma versão *online*, em forma de vídeo, que pode ser vista em www.jove.com/video/2744/

Na figura abaixo está representado um dos equipamentos que pode ser utilizado para as sessões de ETCC. Além do aparelho, são necessários: baterias e cabos, para utilizar o sistema, elétrodos envoltos em esponjas umedecidas com soro fisiológico, para condução da corrente, fita métrica, para identificar os parâmetros cefálicos, e prendedores de borracha para fixar os elétrodos. (Figura 16)

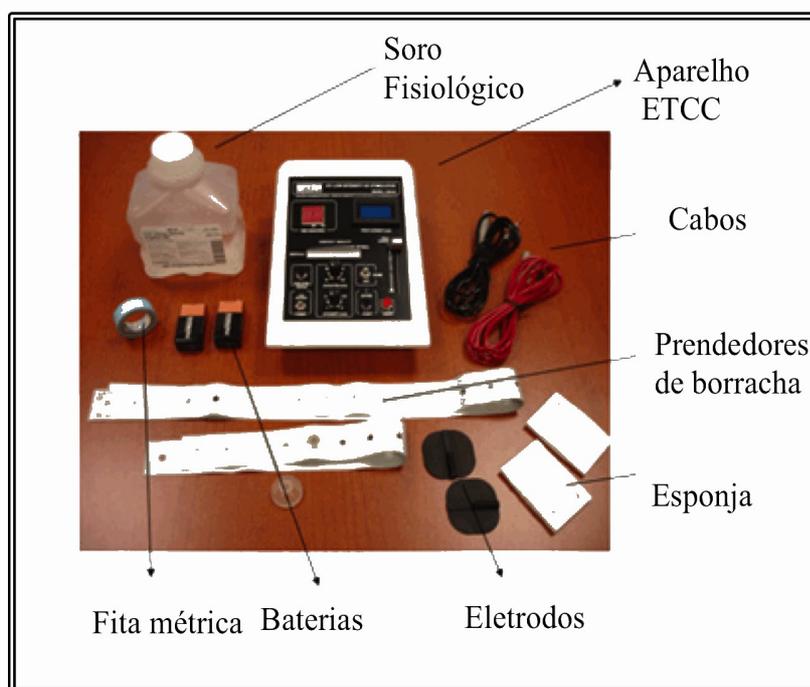


Figura 16. Equipamento usado para ETCC.

Utilizam-se referências anatômicas para posicionar os elétrodos na cabeça do sujeito, como representado nas figuras abaixo. O vértex é identificado na intersecção de dois eixos, um destes é identificado como a menor linha entre o “nasum” e o “occipicum”, o outro como a menor linha que conecta os lobos das orelhas. Pode-se utilizar uma fita métrica simples para identificar o vértex.

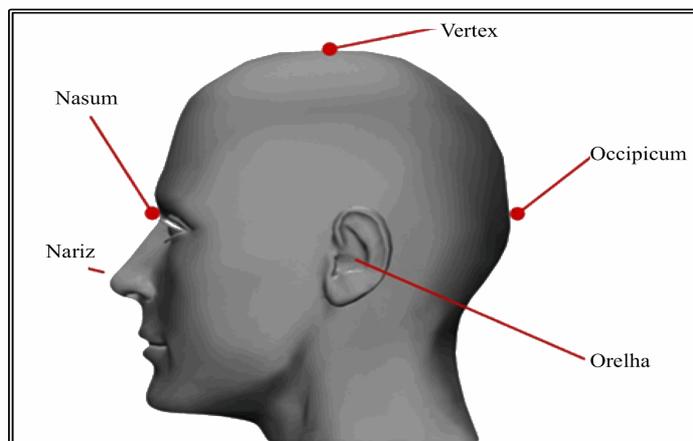


Figura 17. Referências anatômicas para colocação dos elétrodos.

Após a identificação do vértex, identificam-se as áreas C3 e C4, que correspondem às áreas sob as quais se encontram os córtex motores esquerdo e direito, respectivamente. Este local corresponde à 20% da distância de um lobo da orelha até o vértex, partindo do vértex. Para identificar as áreas correspondentes ao córtex dorsolateral pré-frontal (F3 e F4), medimos cinco centímetros na direção frontal, em relação às áreas C3 e C4. Considerando o tamanho relativamente grande dos elétrodos (por volta de 35 cm²), esta mensuração é suficiente para estimular a área desejada. Caso utilizássemos elétrodos menores, outros métodos para identificação destas áreas seriam necessários. (Figura 18)

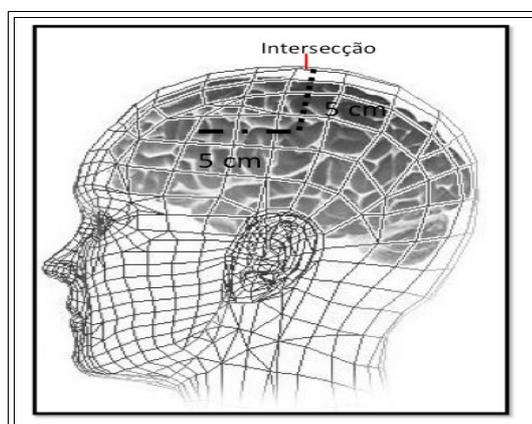


Figura 18. Localização do córtex dorsolateral pré-frontal esquerdo.

Finalmente, em nosso estudo, posicionamos o ânodo sobre a região F3 e o cátodo sobre a região F4. Estudos com ETCC para depressão também utilizam outros locais para o posicionamento do cátodo, notadamente a região supra-orbital contralateral (Fp2) e o braço direito (estimulação fronto-extracefálica). Os posicionamentos bi-cefálicos da ETCC na depressão estão representados na figura 19.

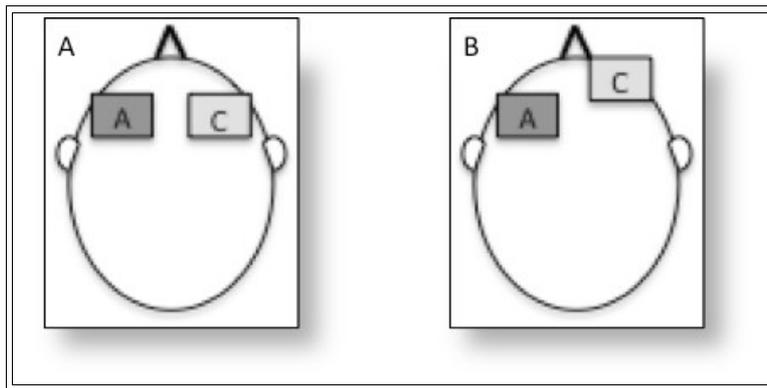


Figura 19. (A) Ânodo colocado sobre área F3 e cátodo sobre F4, usado em nosso estudo. (B) Ânodo colocado sobre F3 e cátodo sobre Fp2, posicionamento usado em muitos estudos de ETCC.

4. DO MÉTODO

4.1 INTRODUÇÃO

O objetivo deste tópico é discutir sobre alguns aspectos específicos da metodologia dos ensaios clínicos, haja visto que esta tese tem como hipótese testar a eficácia da ETCC utilizando um estudo deste tipo. Aqui, procura-se apresentar algumas das dificuldades específicas na realização de ensaios clínicos com ETCC para depressão e as soluções possíveis para as mesmas.

4.2 AVALIAÇÃO DA DEPRESSÃO

A avaliação do diagnóstico de depressão diz respeito à validade interna do estudo. O diagnóstico pode ser feito de acordo com entrevistas clínicas, que podem ou não ser auxiliadas por questionários estruturados, dos quais os dois mais comumente utilizados são o SCID (*Structured Clinical Interview for DSM disorders*), um questionário baseado no manual DSM-IV-TR, utilizável mediante pagamento de direitos autorais, para uso por psiquiatras ou profissionais treinados e que contém módulos específicos para o diagnóstico de todas as condições do DSM (APA, 2000; Spitzer, Williams, Gibbon, & First, 1992). O outro questionário semi-estruturado existente é o MINI (*Mini International Neuropsychiatric Interview*), validado para uso tanto para o DSM-IV-TR quando para o CID-10, de uso livre e com tempo de entrevista consideravelmente menor do que o SCID, porém contendo menos módulos do que o SCID (Sheehan et al., 1998). Em uma revisão que realizamos de ensaios clínicos para depressão com neuromodulação não-invasiva realizados entre 2002 a 2008, observamos que apenas 35% das entrevistas foram estruturadas, enquanto que 65% basearam-se unicamente em entrevistas clínicas livres (Brunoni & Fregni, 2011). Deve-se dar preferência às entrevistas estruturadas pois as mesmas apresentam maior confiabilidade entre entrevistadores do que as não-estruturadas (Williams, Noel, Cordes, Ramirez, & Pignone, 2002), possivelmente por as últimas possuírem menor precisão em diagnósticos diferenciais próximos à da depressão, como transtornos bipolares e de personalidade (Zimmerman & Mattia, 1999).

Outra questão importante diz respeito ao diagnóstico de transtorno depressivo refratário. Nesta revisão realizada (Brunoni & Fregni, 2011) observamos que ensaios clínicos

de neuromodulação não-invasiva definiam este transtorno como falência a pelo menos um antidepressivo (55%), a pelo menos dois antidepressivos (15%) e 30% não deixaram claro o critério utilizado. Berlim e Turecki (2007), em uma revisão de ensaios clínico que usavam o conceito de depressão refratária, também mostraram que pelo menos cinco critérios diagnósticos são utilizados para definir este subgrupo de pacientes. Esta é uma definição importante para estudos de neuromodulação não-invasiva pois, na prática clínica, esta técnica seria utilizada preferencialmente naqueles pacientes que não respondem inicialmente aos antidepressivos. Considerando isto, podem ser adotadas algumas estratégias metodológicas: uma delas seria incluir apenas aqueles pacientes que são refratários, porém isto poderia levar a um aumento do tamanho da amostra já que estes pacientes apresentam taxas de resposta menores, como mostrado, por exemplo, no estudo STAR*D (Rush, Trivedi, Wisniewski, Stewart, et al., 2006). Outra alternativa é controlar a refratariedade na análise estatística, seja através da categorização dicotômica em presença ou ausência de transtorno depressivo refratário, seja através do estadiamento do grau da refratariedade utilizando escalas clínicas especialmente definidas para este fim, como, por exemplo, o sistema de estadiamento do Massachusetts General Hospital (Cassem, Papakostas, Fava, & Stern, 2004).

Finalmente, a gravidade da depressão é avaliada de acordo com escalas de depressão, dentre as quais as mais utilizadas são a de depressão de Hamilton (HDRS), de Montgomery-Asberg (MADRS), que são feitas por um entrevistador treinado, ou, ainda, através de questionários auto-aplicáveis, como o inventário de sintomas depressivos (IDS) ou o questionário de Beck (BDI). A gravidade de depressão avaliada pelo entrevistador é geralmente considerada mais confiável do que aquela proveniente de escalas auto-aplicáveis (Williams, et al., 2002). Quanto ao significado clínico desta avaliação, as escalas podem ser utilizadas diretamente em sua forma contínua, avaliando, portanto, os escores finais de cada grupo ou, alternativamente, utilizando percentagem de melhora dos sintomas por grupo. As escalas também podem ser dicotomizadas em função da resposta (geralmente definida como melhora de 50% ou mais na escala de desfecho primário) e de remissão (definida como escore abaixo de um determinado ponto de corte, por exemplo, menor ou igual a 7 para HDRS, 17 itens, e menor ou igual a 10 para MADRS).

4.3 USO DE WASH-OUT

Outra questão que deve ser considerada é quanto a opção ou não de descontinuar medicamentos antidepressivos antes do início do ensaio clínico, ou seja, realização de *wash-out*. Retirar as medicações antidepressivas é interessante para minimizar o viés de uma possível melhora clínica não em função da intervenção, mas sim por causa dos medicamentos em uso. Caso opte-se pelo *wash-out*, recomenda-se que se utilize um período mínimo de 5 meia-vidas da droga (Leucht, Heres, Hamann, & Kane, 2008), o que na prática será entre uma a duas semanas (com exceção da fluoxetina, que são 5 semanas devido a meia-vida prolongada deste fármaco). Por outro lado, a realização de um *wash-out* traz maior complexidade ao ensaio clínico e pode ser questionável do ponto de vista ético, uma vez que serão retiradas medicações de um paciente que apresenta sintomas depressivos ativos – por isto recomenda-se não prolongar o *wash-out* desnecessariamente. Pela dificuldade em retirar benzodiazepínicos, muitos ensaios também permitem que estas drogas permaneçam em uso, porém até um limite máximo ou, alternativamente, realiza-se a troca por medicações sedativas não-benzodiazepínicas. Caso opte-se por manter antidepressivos em uso, estes devem estar em doses estáveis há pelo menos 6 semanas, para que o viés de uma possível ação dos mesmos contribuindo para uma melhora clínica seja minimizado.

4.4 CEGAMENTO DAS INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS E NÃO-FARMACOLÓGICAS

Boutron e colegas (2007) revisaram sistematicamente a metodologia de cegamento das intervenções não-farmacológicas dos ensaios clínicos randomizados considerando, por exemplo, procedimentos cirúrgicos, psicoterapias, uso de próteses, intervenções de reabilitação etc. Os autores, que partiram da hipótese que os métodos de cegamento de ensaios clínicos com intervenções farmacológicas já se encontravam razoavelmente padronizados e descritos (Boutron, et al., 2007), porém esta situação seria diferente para as intervenções não-farmacológicas, que frequentemente adotavam medidas “criativas” para realizar o procedimento simulado e, assim, cegar adequadamente o participante e/ou o pesquisador. Nesta revisão, os autores observaram que o grupo de intervenções do tipo “aparelhos médicos” (*medical devices*), na qual a ETCC se inclui, usavam estratégias do tipo realização da intervenção em outro ponto do corpo (por ex., acupuntura em um outro ponto), uso de aparelhos idênticos aos originais porém sem produzir efeitos e/ou produzindo efeitos

apenas sonoros/sensoriais (bloqueando a intervenção em si). Outras formas de garantir o cegamento incluíam: não explicar ao participante a natureza exata do tratamento simulado (ou seja, como era feito), realizar um estudo “duplo simples-cego” (usando avaliadores não envolvidos com o uso do aparelho), esconder o aparelho do participante, evitar contato entre os participantes (para que os mesmos não comentem sobre possíveis efeitos diferentes dos aparelhos), não incluir sujeitos que já usaram previamente o aparelho e, finalmente, usar desenhos do tipo “Zelen”, em que se realiza a randomização do sujeito antes do consentimento informado, e depois se questiona ao mesmo se este aceita permanecer no grupo no qual foi alocado. Outros pontos são a realização de treinos constantes da equipe de forma a minimizar e identificar falhas no cegamento e avaliação do cegamento ao fim do estudo, o que pode ser feito através de escalas em que se pergunta ao participante e/ou ao avaliador que “adivinhem” qual o grupo que o participante estava inicialmente alocado – cabe a ressalva que, no entanto, “acertar” o grupo pode estar relacionado à eficácia da intervenção e não ao cegamento em si (Sackett, 2001), portanto a verificação do processo de cegamento também é limitada.

Especificamente para as técnicas de neuromodulação, devem ser consideradas a EMT e as diferentes formas de estimulação elétrica transcraniana, na qual a ETCC se inclui. A EMT é um aparelho que gera um barulho característico e também estimula músculos da face periféricos, sendo prontamente perceptível pelo voluntário e aplicador. A bobina dos aparelhos de EMT mais antigos também costumam superaquecer em estimulações mais prolongadas, obrigando o aplicador a trocar a bobina durante a estimulação (aparelhos mais modernos utilizam bobinas com “resfriadores” internos). Tais características metodológicas tornam o cegamento especialmente difícil e, esta é, na verdade, uma crítica constantemente apontada em ensaios clínicos randomizados utilizando EMT (Herrmann & Ebmeier, 2006). A maior parte dos estudos já realizados na área utiliza duas estratégias para este problema, que seriam desenhos do tipo “duplo simples-cego” e utilização de uma bobina falsa ou inclinada para mascarar o paciente da intervenção. Esta última opção, conseguida através da inclinação da bobina de forma que não fique transversal ao local da estimulação, gera o barulho do aparelho e pode conferir algum grau de estimulação tátil no paciente, porém há o receio de que haja uma estimulação cortical ativa, verdadeira (Brunoni, Lopes, Kaptchuk, & Fregni, 2009). A bobina falsa consiste em uma idêntica à original, mas simulando alguns efeitos da bobina verdadeira e é uma opção mais interessante. Na verdade, as primeiras bobinas

simulavam apenas o som característico da EMT ativa, porém estudos mais recentes tem usado bobinas falsas bastante semelhantes às ativas (George & Aston-Jones, 2010; O'Reardon, et al., 2007). Mesmo assim, não são todos os centros que dispõem desta bobina, e o cegamento em estudos controlados com EMT ainda é uma questão que merece cuidado ao se desenhar o protocolo de pesquisa.

Por sua vez, a ETCC utiliza um aparelho silencioso e que gera uma percepção tátil pouco característica no voluntário. Na verdade, esta percepção tátil (que consiste em uma sensação que os pacientes podem descrever como “desconforto”, “pinicação”, “ardência” ou “queimação” (Brunoni, Amadera, et al., 2011), resultante da estimulação de terminações periféricas livres na pele) pode ser bastante atenuada aumentando a intensidade da estimulação lentamente, utilizando, para embeber a esponja, soluções de NaCl entre 14 e 140mM¹ ou aplicando cremes anestésicos na região da pele a ser estimulada (Nitsche, et al., 2008). Esta sensação também desaparece muitas vezes após o primeiro minuto da estimulação (por habituação das terminações nervosas) e, por isto, um método eficaz de estimulação simulada é desligar o aparelho após este período inicial (Gandiga, Hummel, & Cohen, 2006). Caso o aparelho permita que a lista de randomização e demais parâmetros sejam gravados eletronicamente, o mesmo pode fazer a estimulação simulada de maneira automática, mantendo cegado o próprio aplicador. A maioria dos aparelhos, porém, não conta com esta opção, e normalmente o aplicador desliga manualmente o aparelho – neste caso, um outro pesquisador deve realizar a avaliação do paciente a fim de garantir o cegamento do estudo. Esta também é o caso quando são comparadas estimulações em locais diferentes do crânio (por exemplo, occipital vs. dorsolateral pré-frontal esquerdo), em que o aplicador não estará cegado, uma vez que o mesmo posiciona manualmente os eletrodos sobre a cabeça do sujeito.

4.5 RESPOSTA PLACEBO

Outra questão importante é se o efeito placebo das intervenções farmacológicas e não-farmacológicas seriam semelhantes, ou caso contrário, qual destas apresentaria maior efeito no grupo placebo (“resposta placebo”). Especificamente para a neuromodulação não-invasiva, o efeito placebo pode ser aumentado pois trata-se de uma intervenção nova, sofisticada e que exige que o participante receba-a diariamente. O fato da intervenção ser um aparelho

¹ O “Soro Fisiológico”, solução salina de NaCl a 0,9%, tem 154mM.

colocado sobre a cabeça do indivíduo favorece o contato próximo entre o aplicador e o sujeito, possivelmente contribuindo para um efeito placebo maior. Por outro lado, o tratamento farmacológico é uma intervenção mais conhecida e aceita na Medicina, enquanto que a neuromodulação pode ser vista como algo “alternativo”. Além disso, o comparecimento diário pode ser um aspecto negativo por ser algo laborioso, especialmente durante períodos prolongados.

Realizamos uma meta-análise (Brunoni, et al., 2009) comparando as respostas placebo de ensaios clínicos com escitalopram vs. de EMTr (o escitalopram foi escolhido por terem sido realizados ensaios na mesma época que a EMT, evitando vieses metodológicos deste tipo). Observamos que a resposta placebo foi maior, na verdade, para a pílula-placebo (tamanho de efeito 1,48; IC 95% = 1,26 a 1,6) do que para a estimulação simulada (0,82; IC 95% = 0,63 a 1) porém isto foi explicado por uma maior presença de pacientes com depressão refratária no grupo de estimulação simulada, parecendo, portanto, que a resposta placebo esteja mais relacionada com a população e desenho do estudo do que a intervenção em si.

4.6 ATRITO

A aderência e a perda de pacientes (atrito) são problemas importantes em ensaios clínicos com neuromodulação. Isto porque os ensaios clínicos exigem a estimulação diária, consecutiva, por 10 a 30 dias (George & Aston-Jones, 2010), obrigando o deslocamento diário dos pacientes para o centro de pesquisa, o que pode ser difícil em grandes centros urbanos. O atrito em estudos de neuromodulação pode ser minimizado com algumas medidas específicas: (1) agenda flexível, permitindo que o participante escolha o melhor horário para realizar a estimulação; (2) permitir até 10-15% de faltas não consecutivas, que podem ser repostas ao fim do estudo; (3) uso de *run-in* (ver acima) para identificar pacientes pouco-aderentes; (4) ressarcir os voluntários pelos custos de deslocamento; (5) reforçar com todos os voluntários a importância da estimulação diária no estudo e (6) contatar os pacientes (contato telefônico, correio eletrônico, mensagens de texto) para lembrá-los do compromisso agendado.

Outra maneira de abordar a não-aderência é utilizar um período de *run-in*, ou seja, uma fase inicial, simples-cega, apenas com estimulação simulada (ou ausência de tratamento)

de duração rápida (aproximadamente por 1 semana). Estudos farmacológicos usam o *run-in* especialmente para identificar os respondedores-placebo, que podem ser excluídos antes da entrada no estudo propriamente dito. Contudo, esta prática não é comumente realizada pois não se sabe se ela aumenta a relação sinal-ruído do ensaio. Para a neuromodulação, contudo, a função do *run-in* seria de identificar aqueles participantes que não conseguem aderir ao protocolo de pesquisa (por ex., por questões de transporte ao local da pesquisa) e que eventualmente abandonariam a pesquisa nos primeiros dias de tratamento.

Finalmente, vale lembrar que, para fins de análise estatística, as perdas ao longo da pesquisa produzirão dados perdidos, que devem ser imputados segundo o princípio da última observação trazida a termo (*last observation carried forward*). Considerando que haja perdas precoces no início da pesquisa com neuromodulação, é prudente realizar uma segunda avaliação relativamente no início do ensaio.

SELECT-TDCS, fase I

5.Objetivos, Sujeitos e Métodos

5.1 RACIONAL E OBJETIVOS DO ESTUDO SELECT-TDCS

Como visto nas seções anteriores, os estudos clínicos realizados até o momento mostraram que a ETCC pode ser uma técnica promissora para o tratamento da depressão, porém todos os realizados até o momento tinham algumas limitações importantes, por exemplo, amostras pequenas e uso de populações relativamente específicas (como, depressão refratária, pacientes hospitalizados e/ou com ideação suicida), o que limita a validade externa dos mesmos. Além disso, poucos estudos foram placebo-controlados e duplo-cegos. Assim, ainda havia necessidade de avaliar a eficácia da ETCC ativa em relação à condição simulada.

A consideração mais importante para realizar nosso estudo foi, contudo, avaliar qual seria o papel da ETCC em um contexto clínico. Consideramos, na época do desenho do estudo, que a ETCC apresentava algumas características muito promissoras para um uso mais disseminado, como a relativa ausência de efeitos adversos sérios e/ou importantes, a portabilidade da técnica, a facilidade de uso e o baixo custo do aparelho. Porém tais características seriam de pouco valia caso a eficácia da ETCC fosse pequena, devendo, portanto não ser estatisticamente superior ao placebo, mas significativa também do ponto de vista clínico. Ainda, tanto do ponto de vista clínico ou metodológico, a comparação entre ETCC com um tratamento antidepressivo padrão seria crucial. Por exemplo, Rigonatti e colegas (2008) observaram que a fluoxetina 20mg/dia por 6 semanas tinha eficácia semelhante à ETCC aplicada diariamente por 10 dias, ao final de 6 semanas, porém a ETCC apresentava uma resposta maior ao fim de 2 semanas. Porém, este achado foi um braço aberto do estudo de Boggio e colaboradores (2008), não sendo uma comparação proveniente de uma amostra randomizada e a comparação foi apenas simples-cega – portanto este achado comparativo de ETCC vs. fluoxetina é criticável do ponto de vista metodológico. Assim, consideramos que seria interessante comparar diretamente a ETCC vs. um antidepressivo através de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego em que outras questões como aderência, número de perdas no seguimento, efeitos colaterais e validade do cegamento pudessem ser avaliadas. Além disso, esta comparação direta poderia servir como um índice para se avaliar a eficácia da ETCC em relação a uma droga antidepressiva, dando ao clínico uma ideia pragmática do tamanho de efeito da estimulação.

Um outro aspecto clinicamente relevante é qual estratégia adotar quando a depressão é

grave ou refratária. No primeiro caso, há a necessidade de uma melhora sintomática aguda para evitar que haja necessidade de internação hospitalar, prejuízo funcional intenso e risco de suicídio. No segundo caso, há dúvidas quanto ao balanço entre eficácia, efeitos colaterais e custos ao se associar vários antidepressivos, ou fármacos de potenciação de outras classes, ao regime terapêutico. Consideramos que a ETCC associada ao antidepressivo poderia ser interessante para estes quadros (depressão grave e/ou refratária), de maneira semelhante ao que é observado com outras técnicas de neuromodulação, por exemplo, Rossini et al. (2005) mostraram que a EMTr ativa vs. simulada acelera os efeitos clínicos da venlafaxina, escitalopram e sertralina, enquanto que uma meta-análise (Pagnin, et al., 2004) mostrou que a ECT é uma técnica de potenciação para a depressão refratária. Do ponto de vista neurobiológico, as técnicas de neuromodulação podem, também, atuar de maneira distinta das terapias farmacológicas – como visto por Quidé e colegas (2012) em uma meta-análise comparativa entre psicoterapias e farmacoterapias na depressão, as primeiras atuam no aumento da atividade cortical e as últimas, na diminuição da atividade subcortical. Como a ETCC aumenta a atividade neuronal abaixo do eletrodo, seus efeitos antidepressivos devem ocorrer primeiramente por uma modulação cortical que levará secundariamente a uma modulação de cima para baixo (“*top-down*”), enquanto que os fármacos atuam primeiramente nos núcleos dos neurônios monoaminérgicos que se situam no tronco encefálico, secundariamente aumentando a atividade cortical, em uma modulação de baixo para cima (“*bottom-up*”).

A droga antidepressiva escolhida foi a sertralina 50 mg/dia. A sertralina foi escolhida de acordo com as meta-análises de Cipriani e colegas (2009; 2010) que, em uma comparação entre 12 antidepressivos de nova geração, demonstraram que sertralina e escitalopram eram as drogas que melhor combinavam alta eficácia com poucos efeitos colaterais – aqui, a questão de uma droga com perfil de poucos efeitos adversos foi considerada crítica pois não queríamos que houvesse o risco de quebra de cegamento. A dose de 50 mg/dia foi escolhida pois esta é a dose inicial terapeuticamente empregada na prática clínica, sendo que usualmente se planeja um aumento de dose caso não haja resposta terapêutica dentro de 6 semanas. Como o desfecho final do estudo seria apenas após 6 semanas, consideramos não haver necessidade de aumento de dose durante o ensaio. Além disso, havia, no momento em que desenhávamos o estudo, alguns relatos de indução (hipo)maníaca durante ou após sessões continuadas de ETCC em pacientes com depressão, sendo inclusive um caso observado

durante a fase piloto de nosso estudo (Arul-Anandam, Loo, Martin, & Mitchell, 2009; Baccaro, et al., 2010a). Assim, consideramos o risco de indução (hipo)maníaca aumentado no grupo ETCC ativa/sertralina e por isso decidimos por não utilizar doses mais elevadas de sertralina.

Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos terapêuticos da ETCC no Transtorno Depressivo Maior através da realização de um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego fase II/III. O desenho escolhido foi o fatorial (Tabela 5.1), permitindo que testássemos três hipóteses principais: (a) que a eficácia da ETCC ativa é superior a da ETCC simulada; (b) que a eficácia da ETCC ativa é semelhante a da sertralina; (c) que a eficácia do tratamento combinado (ETCC + sertralina) é superior às demais intervenções. Desta maneira, os resultados do estudo são importantes não apenas do ponto de vista metodológico (uma vez que compara ETCC ativa vs. sham) mas também clinicamente, colocando a ETCC no contexto dos tratamentos clínicos para a depressão.

Tabela 5.1 – Desenho do estudo SELECT-TDCS

Antidepressivo	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua	
	Simulada	Ativa
Placebo	Simulada - Placebo	Ativa - Placebo
Sertralina	Simulada - Sertralina	Ativa - Sertralina

5.2 SUJEITOS

5.2.1 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos participantes de ambos gêneros entre 18 e 65 anos que apresentavam diagnóstico de episódio depressivo maior, unipolar, de acordo com os critérios da 4ª edição do *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders* (DSM-IV). Todos os diagnósticos foram confirmados por psiquiatras, que utilizaram o questionário estruturado M.I.N.I. (*Mini-International Neuropsychiatric Interview*). Apenas participantes com uma pontuação de 18 pontos ou mais na escala de Depressão de Hamilton (HDRS), 17 itens foram incluídos. Além disto, os sujeitos deveriam apresentar um baixo risco de suicídio (verificado por escala) e ser

capazes de ler e entender português.

Foram excluídos participantes que apresentavam outros diagnósticos de eixo I, tais como presença ou relato prévio de episódios (hipo)maníacos (caracterizando um Transtorno Afetivo Bipolar tipo I ou II), esquizofrenia, dependência química e outros. Por outro lado, não excluímos todos os casos de transtornos de ansiedade generalizada, fobia social e transtorno de pânico devido a sua alta co-prevalência com episódios depressivos, porém neste caso o transtorno depressivo e não o ansioso deveria ser o principal diagnóstico psiquiátrico. Da mesma maneira, não foram excluídos participantes com distímia, desde que houvesse um diagnóstico claro de episódio depressivo maior sobreposto ao de distímia. Excluímos também participantes que apresentavam transtornos de personalidade e, por fim, aqueles que apresentavam condições neurológicas ou médicas graves, tais como doenças neurodegenerativas, acidente vascular cerebral, neoplasias em atividade, insuficiência cardíaca congestiva ou doença pulmonar obstrutiva crônica muito graves.

Em relação aos tratamentos farmacológicos, não incluímos pacientes em uso de sertralina no episódio depressivo atual, uma vez que a inclusão destes pacientes poderia gerar um viés de resposta, já que estaria caracterizada a falência terapêutica deste antidepressivo. Por outro lado, uso de sertralina somente no episódio depressivo prévio (e não atual) não foi um critério de exclusão. Todos os participantes iniciaram o ensaio clínico sem antidepressivos, já que passaram por um período de descontinuação (*wash-out*) das medicações por um tempo mínimo a 5 meia-vidas da droga (geralmente de uma a duas semanas para todas, com exceção de fluoxetina, cujo período é de cinco semanas). Este tempo foi mais prolongado para venlafaxina e paroxetina, uma vez que pacientes costumam apresentar sintomas de descontinuação graves quando a retirada é súbita. Da mesma maneira, outras drogas como anticonvulsivantes, lítio, antipsicóticos, psicoestimulantes etc. foram descontinuadas. Na verdade, foi permitido apenas a manutenção do uso de benzodiazepínicos, porém em uma dose máxima de 20mg/dia de diazepam (ou equivalente).

5.2.2 Estratégias de recrutamento

Os participantes foram recrutados seguindo uma estratégia “específica” e uma “inespecífica”. No primeiro caso, os sujeitos foram encaminhados dos ambulatórios de Clínica Médica e de Psiquiatria do HU-USP. Esta estratégia de recrutamento é vantajosa por

ser relativamente barata e com uma taxa de retorno alta (ou seja, a percentagem dos participantes encaminhados que atendem aos critérios de elegibilidade é relativamente alta). A outra estratégia de recrutamento foi a divulgação da pesquisa na Cidade Universitária, através de e-mails e jornais internos, bem como através de um *website* criado especificamente para este fim (www.etcc.com.br). Esta estratégia é mais cara e com menor taxa de retorno (pois o participante procura a pesquisa de maneira espontânea), porém é relativamente mais rápida que a estratégia “específica”, pois atinge uma população maior e não está limitada ao fluxo de atendimento dos serviços de saúde mental.

Os participantes que demonstravam interesse em participar de nossa pesquisa respondiam inicialmente a um e-mail de “pré-triagem”, em que era perguntado, além de nome e endereço, alguns critérios de elegibilidade básicos (por exemplo, idade, uso atual de sertralina e disponibilidade de comparecer ao HU-USP por dez dias consecutivos e depois retornar em outras duas ocasiões). Caso o participante atendesse a estes critérios, era agendado uma entrevista de triagem, geralmente às 2as feiras, ocasião em que era feita uma entrevista completa e verificava-se se o mesmo era elegível para a pesquisa.

5.2.3 Estratégias de aderência

Neste protocolo, a ETCC foi realizada diariamente por dez dias consecutivos nas primeiras duas semanas. O retorno diário por dez dias (excluindo finais de semana) ao HU-USP, especialmente na cidade de São Paulo foi considerado um problema importante para manutenção da aderência dos participantes, uma vez que a cidade apresenta graves problemas de locomoção (alagamento de grandes avenidas no verão, trânsito intenso na maior parte do ano),. Para minimizar esta questão, foi definido que os participantes poderiam escolher períodos flexíveis para retornar ao HU (durante todo o período da tarde), além de serem concedidas duas faltas não consecutivas. Após a primeira falta, o participante era contatado por telefone, perguntando ao mesmo o motivo da falta e incentivando-o a retornar ao HU e completar o tratamento.

5.3 MATERIAIS

Realizamos uma intervenção farmacológica e uma não-farmacológica. Na ETCC, dois

elétrodos foram posicionados sobre a cabeça do participante, sendo o ânodo posicionado sobre a área do córtex dorsolateral pré-frontal esquerdo (posição F3 de acordo com o sistema de EEG 10/20), e o cátodo sobre a mesma área no hemisfério direito (posição F4). O córtex dorsolateral é localizado de acordo com referências anatômicas: primeiro, identifica-se o centro do crânio, na intersecção dos planos sagitais e horizontais medianos. Logo após, identifica-se o córtex motor, que localiza-se 5 cm desta referência, na direção lateral. Finalmente, localiza-se o córtex dorsolateral pré-frontal a 5 cm da última referência, na direção frontal. (Figuras 17, 18 e 19)

O protocolo utilizado foi de 30 minutos de estimulação por dia, por dez dias consecutivos (excluindo-se finais de semana e feriados) e mais duas estimulações, na 4ª semana e na 6ª semana após o início do estudo. Utilizamos elétrodos envoltos por esponjas de 5 x 5 cm, que foram umedecidas com água e soro fisiológico (NaCl 0,9%). A corrente aplicada foi de 2mA. Portanto, a densidade de corrente aplicada foi de 0,8 A/m² e a carga total, de 1728 C/m². Como discutido anteriormente, Liebetanz et al. (2009) mostraram, em animais experimentais, lesões em tecido cerebral a partir de 143 A/m², portanto mais de 100 vezes maior do que neste protocolo. Em um revisão recente de todos os estudos com ETCC em humanos (Brunoni, Amadera, et al., 2011), também demonstramos ausência de efeitos colaterais graves nos protocolos comumente utilizados, que são análogos ao nosso. O protocolo para estimulação *sham* é idêntico, porém o aparelho é desligado após 30 segundos do início da estimulação. Desta maneira, simulam-se os efeitos da estimulação ativa (leve sensação de formigamento e coceira), porém, pelo curto período de estimulação, não são induzidos efeitos clínicos (Gandiga, et al., 2006).

A intervenção farmacológica utilizada foi a sertralina, em dose fixa de 50mg/dia por 42 dias consecutivos. A sertralina é um antidepressivo com excelente eficácia e poucos efeitos colaterais, segundo meta-análises recentes (Cipriani, et al., 2009; Cipriani, et al., 2010). A pílula placebo possuía as mesmas características da pílula de sertralina (cor, tamanho, gosto), porém sem qualquer princípio ativo em seu interior.

5.4 DESENHO DO ESTUDO

Como descrito na introdução desta tese, o ensaio clínico descrito aqui corresponde à

fase I de um estudo batizado de SELECT-TDCS que conta com outras duas fases (as fase II, ensaio aberto tipo *cross-over* e fase III, estudo de seguimento, serão discutidas a seguir). O identificador da fase I no site *clinicaltrials.gov* é NCT01033084. O desenho deste também foi publicado previamente (Brunoni, Valiengo, Baccaro, et al., 2011) e seguimos as análises inicialmente planejadas naquele protocolo. Ainda, o estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do HU-USP (protocolo 873/08), ligado diretamente ao Sistema Nacional de Ética em Pesquisa (SISNEP). Todos os participantes leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, concordando, portanto, em participar do estudo. O estudo foi unicêntrico, sendo realizado no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP), sendo que o período de recrutamento ativo foi de 1º de março de 2010 até 23 de setembro de 2011.

Foi realizado um ensaio clínico, randomizado, fatorial, duplo-cego, controlado. A randomização foi feita através de programa estatístico presente no endereço eletrônico www.randomization.com, sendo programado uma randomização 1:1:1:1, em blocos, com permuta e alternando-se o tamanho dos blocos. Os sujeitos, portanto, tinham igual probabilidade de ser alocado para os grupos: (1) sertralina e estimulação ativa, (2) sertralina e estimulação simulada, (3) placebo e estimulação ativa e (4) placebo e estimulação simulada (Tabela 5.1)

A ocultação da alocação foi feita através de uma central de randomização, em que a assistente de pesquisa informava o código que o sujeito fora alocado. O assistente de pesquisa revelava apenas à pessoa que aplicaria a ETCC se esta deveria realizar a estimulação verdadeira ou *sham*. Quanto ao cegamento, os avaliadores (psiquiatras e psicólogos) não foram as mesmas pessoas que aplicam a estimulação. Desta maneira, o estudo é um “duplo simples-cego”, o qual é considerado uma forma tão eficiente quanto o estudo duplo-cego.

Entre a triagem e o início do estudo os participantes que utilizavam qualquer fármaco específico para depressão tinham os mesmos descontinuados (*washout*), com exceção de benzodiazepínicos. O estudo se iniciava preferencialmente às segundas-feiras e tinha uma fase inicial em que os participantes retornavam ao centro de pesquisa por dez dias da semana consecutivos (portanto, até a 6ª feira seguinte). Caso houvesse faltas, feriados ou outras razões que não possibilitassem o término dos dias na 6ª feira, as sessões eram repostas até completar 10 dias de estimulação. Em nenhum dos casos a reposição ultrapassou uma semana. Depois desta fase, os participantes retornavam ao HU-USP ao fim de 4 semanas e ao fim de 6

semanas do início do estudo, ocasião em que recebiam sessões de estimulação (ativa ou simulada). O estudo terminava ao final da 6ª semana.

5.4.1 Cálculo do tamanho da amostra no desenho fatorial

De acordo com nossas hipóteses e desenho de estudo proposto, o tamanho da amostra foi obtido para verificar a presença de uma interação estatística entre os dois fatores (droga e ETCC). Desta maneira, podemos expressar, em um modelo estatístico do tipo GLM (*Generalized Linear Model*) os efeitos principais da droga e da ETCC como, respectivamente:

$$\beta_D = (Y_D - Y_P) \text{ e } \beta_E = (Y_E - Y_P) \text{ } ^{(2)}$$

e, portanto a interação entre estes dois fatores como:

$$\beta_{D|E} = \beta_D \times \beta_E$$

Neste modelo, caso não haja interação ($\beta_{D|E} = 0$) o modelo pode ser considerado aditivo, ou seja, ambos os fatores operam de maneira independente e a presença de ambos não modifica o efeito individual. Por outro lado, caso haja interação ($\beta_{D|E} \neq 0$), o modelo é considerado sinérgico, ou seja, quando ambos os fatores estão presentes o efeito combinado é diferente da soma do efeito de cada um. Vale notar que o termo sinérgico vale para situações em que a combinação dos dois fatores diminui o efeito de cada um ($\beta_{D|E} < 0$, também chamada de antagonística) ou aumenta ($\beta_{D|E} > 0$, ou agonística).

Com base neste modelo, estimamos uma pontuação inicial de 25 na escala MADRS com um desvio padrão (DP) de 5 (de acordo com ensaios clínicos recentes, os valores de MADRS são entre 25-35 para depressões graves, sendo que utilizamos o menor valor de maneira conservadora). De acordo com meta-análises recentes (Brunoni, et al., 2009) o tamanho de efeito da resposta placebo é de 1 DP e o tamanho de efeito dos antidepressivos é por volta de 0,4 DP além do efeito placebo (Kirsch, 2008). O efeito da ETCC também foi estimado por volta de 0,4 DP, de acordo com meta-análises recentes demonstrando este tamanho de efeito com a estimulação magnética transcraniana (Schutter, 2010) e também de ensaios piloto com ETCC (Boggio, Rigonatti, et al., 2008; F. Fregni, Boggio, et al., 2006).

Desta maneira, para um DP de 5, a pontuação final dos grupos sham – placebo, sham

² Sendo β_D e β_E a inclinação (*slope*) do fator droga e estimulação, respectivamente (ambos com dois níveis: presente ou ausente). Y_D , Y_E e Y_P representam o tamanho de efeito em cada grupo.

– sertralina, estimulação ativa – placebo e estimulação ativa e sertralina seriam 20, 18, 18 e 16, respectivamente. Com base nestes valores e para um erro alfa de 5%, simulamos diferentes cenários para verificar como o tamanho da amostra varia de acordo com o poder (1 – erro beta) e o efeito a ser demonstrado. Inicialmente, fizemos esta análise sem interação ($\beta_{DE} = 0$), como demonstrado na Figura 20. Também consideramos, de acordo com os critérios do manual britânico do NHS (*National Health System*), um efeito terapêutico clinicamente relevante equivale a 0,5 DP ou 3 pontos.

Em seguida, estimamos o tamanho de amostra considerando a presença de interação (Figura 21).

Desta maneira, com base nas Figuras 20 e 21, um tamanho de amostra adequado seria por volta de 90 participantes. Contudo, consideramos que a falta de aderência poderia ser um problema no estudo (ver discussão acima) e, estimando estas perdas em 33%, calculamos um tamanho de amostra final de 120 participantes.

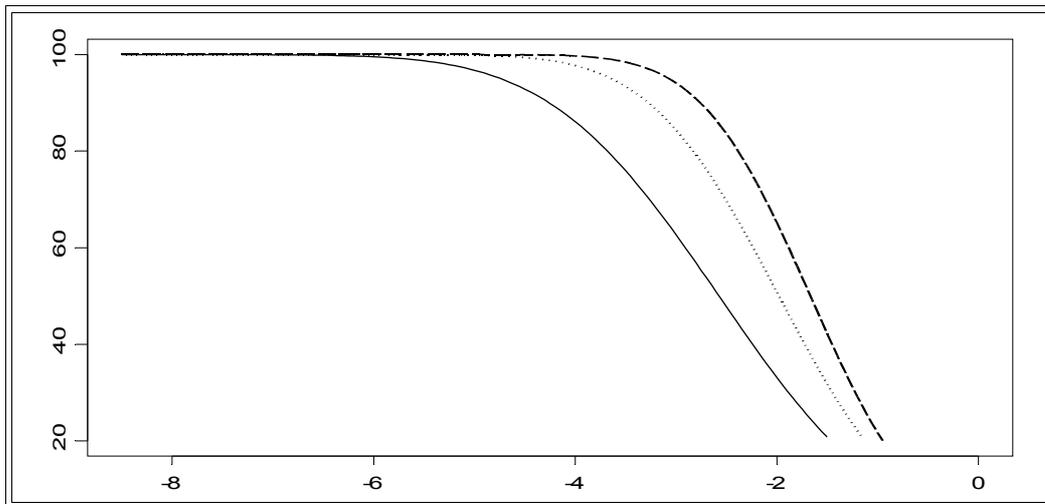


Figura 20. Cálculo do poder do estudo, sem interação. Este gráfico representa, no eixo x, redução média na pontuação na comparação ETCC x não-ETCC – ou seja, análise “nas margens” (do fator), na ausência de interação. No eixo y encontra-se o poder do estudo, e as linhas cheias, pontilhadas e tracejadas representam amostras de 60, 100 e 140 participantes, respectivamente. Para um poder de 80%, o tamanho da amostra para identificar um efeito de 3 pontos seria de aproximadamente 90 participantes.

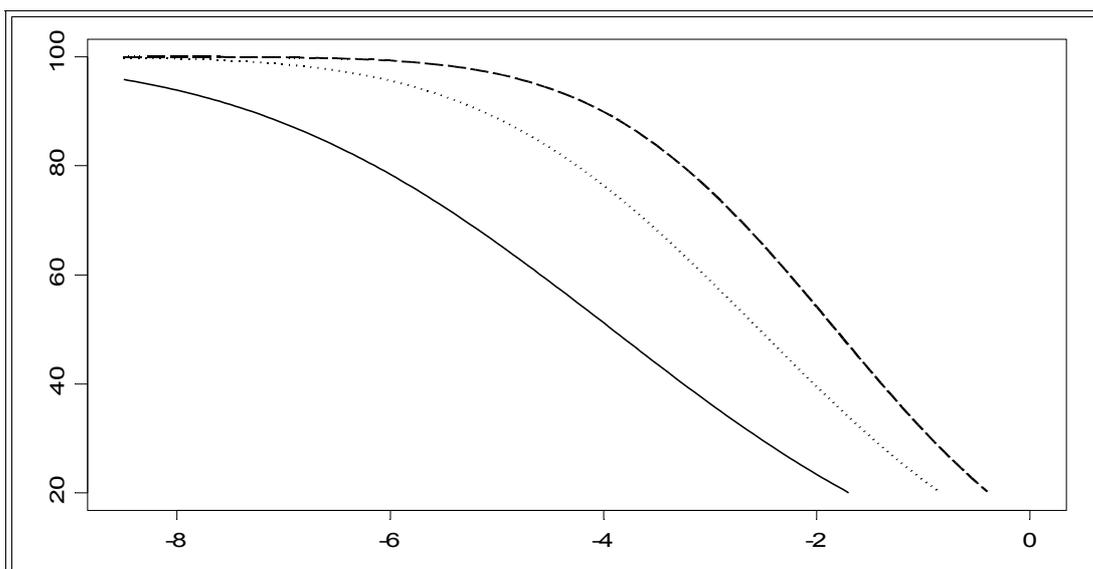


Figura 21. Cálculo do poder do estudo, com interação. No gráfico acima, representamos agora no eixo “x” a diferença de efeito entre o grupo estimulação ativa – sertralina e “sham” – placebo. Vale notar que, de acordo com o apresentado, uma diferença de 6 pontos equivale a uma ausência de interação, sendo que valores abaixo de 6 representam uma interação antagonística ($\beta_{DIE} < 0$) e acima de 6 uma interação agonística ($\beta_{DIE} > 0$).

5.5 PROCEDIMENTOS

5.5.1 Variáveis e desfechos clínicos

Foram coletados dados clínicos e demográficos gerais no início do estudo, como gênero, idade, estado civil, renda familiar, número de filhos em casa, escolaridade, doenças clínicas e co-morbidades e antecedentes familiares psiquiátricos. Também foi avaliada a cronicidade do *transtorno* depressivo maior (período de tempo desde a primeira vez que apresentou sintomas compatíveis com depressão) e do *episódio* depressivo maior (duração do episódio índice), o número de episódios depressivos já apresentados e a refratariedade do episódio depressivo atual. A refratariedade foi avaliada através de um critério dicotômico (mais de dois episódios depressivos que falharam no episódio índice) e através do sistema de estagiamento do Hospital Geral de Massachusetts, que gradua 1 ponto para cada tratamento antidepressivo que falhou, 0,5 ponto para cada tratamento não-antidepressivo (de “otimização”) que falhou e 3 pontos para ECT que falhou no episódio depressivo atual. Outras variáveis, como uso concomitante de benzodiazepínicos, necessidade de *washout* (retirada de remédios), número de dias de washout antes do início do estudo, gravidade inicial, depressão melancólica, depressão atípica, co-morbidades psiquiátricas, entre outras, também foram coletadas e usadas nas análises e na descrição dos dados.

O desfecho primário do estudo foi a escala de depressão de Montgomery-Asberg (MADRS). Esta é uma escala de 10 itens em que o examinador gradua clinicamente sintomas como humor deprimido, anedonia, insônia, desinteresse e assim por diante. A graduação de cada item vai de 0 a 6 pontos (Gorenstein, Andrade, & Zuardi, 2000), atingindo, portanto um máximo de 60 pontos. Escores de depressão acima de 30 são considerados indicativos de depressão grave.

Como desfechos secundários utilizamos a escala de depressão de Hamilton, 17 itens (HDRS) (M. Hamilton, 1960), a escala de auto-avaliação de Beck (BDI) (Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961) e a escala de impressão clínica global (CGI). A primeira é uma escala contínua de 0 a 51 pontos que, como a escala de MADRS, é sensível à mudança na sintomatologia de humor observada durante uma intervenção clínica. Esta é a uma das escalas clínicas mais antigas usadas para depressão e a mais utilizada. Contudo, optamos por usar a escala MADRS pois esta é menos “desbalanceada” do que a escala HDRS, a qual questiona muitos outros sintomas que não fazem parte do “núcleo” depressivo (Demyttenaere & De Fruyt, 2003).

O questionário de Beck é um conjunto de 21 questões auto-aplicáveis (Gorenstein & Andrade, 1996), sendo também um questionário bastante utilizado em pesquisas clínicas. Finalmente, a escala CGI é, na verdade, uma nota sumária de 1 a 7 que reflete o julgamento do avaliador em relação à condição clínica do paciente (de 1- “normal” até 7-“um dos pacientes mais graves que já vi”).

As taxas de resposta (melhora superior a 50% na escala MADRS) e de remissão (escore final na escala MADRS \leq 10) foram desfechos secundários categóricos, que refletem parâmetros clínicos comumente usados e que também são úteis para fazer análises comparativas entre respondedores vs. não-respondedores e/ou remitidos vs. não-remitidos.

5.5.2 Eventos adversos e segurança

Para avaliação de eventos adversos utilizamos o questionário SAFTEE (*Systematic Assessment for Treatment Emergent Events*), para a sertralina, e o questionário de eventos adversos relacionados a ETCC. Este questionário, desenvolvido por nosso grupo e baseado nos resultados de uma meta-análise (Brunoni, Amadera, et al., 2011), pergunta ao participante se o mesmo experimentou efeitos como “formigamento”, “queimação”, “dor de cabeça”, “sedação” e outros, para então questionar o mesmo qual a intensidade desta sensação (1- nenhum, 2- leve, 3- moderada, 4- grave) e se este efeito estava relacionado ou não com a estimulação, em uma escala Likert que ia de 1 (nenhuma relação com a intervenção) a 5 (efeito totalmente relacionado com a intervenção).

Em relação à segurança, avaliamos a ocorrência de efeitos cognitivos deletérios, como é observado na ECT (Semkovska & McLoughlin, 2010). Os seguintes desfechos clínicos foram avaliados, ao início e ao fim do ensaio: “span” de dígitos (direto e inverso), teste da trilha (A e B), testes de Stroop (cor, palavra e interferência), Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) e avaliação cognitiva de Montreal (MoCA).

Os testes MEEM e MoCA fazem uma avaliação global da função cognitiva, avaliando itens variados como fluência verbal, memória, atenção, funções executivas etc. Os demais testes são principalmente relacionados às funções executivas. O “span” de dígitos pede ao participante que repita uma sequência de números ditos pelo entrevistador, tanto na ordem direta, quanto na ordem inversa, avaliando atenção, memória operacional e funções executivas. O teste da trilha pede ao participante para que ligue os pontos de acordo com uma

sequência numérica ascendente (trilhas A) e de acordo com uma sequência de números e letras, alternando-os (trilhas B), avaliando, assim, atenção, praxia e controle inibitório. Os testes de Stroop pediam ao participante que dissesse 4 cores (verde, azul, vermelho, amarelo) na velocidade mais rápida que conseguisse (Stroop cor), depois que dissesse a cor da palavra, sendo que as palavras não eram distratoras, por exemplo, casa (Stroop palavra) e, por último, pedia-se ao participante, na velocidade mais rápida que conseguisse, dissesse a cor de uma palavra que, na verdade, era o nome de uma outra palavra, por exemplo, a palavra “verde” estava escrita em vermelho – o sujeito teria de dizer vermelho. Estes testes também avaliavam atenção, funções executivas e controle inibitório.

Vale lembrar que estes desfechos cognitivos possuem baixa sensibilidade para detectar lesões cerebrais pequenas, porém são comumente utilizados para verificar a segurança da intervenção – notadamente estudos com eletroconvulsoterapia utilizam estes testes (Semkowska & McLoughlin, 2010).

Finalmente, também verificamos o risco de indução hipomaníaca e/ou maníaca utilizando a escala de avaliação de mania de Young (YMRS) (Gorenstein, et al., 2000), uma vez que observamos na fase piloto de nosso estudo (Baccaro, Brunoni, Bensenor, & Fregni, 2010b) uma indução hipomaníaca em um paciente utilizando sertralina que recebeu ETCC.

5.5.3 Confiabilidade do cegamento

Pedimos que o participante, ao final da 6ª semana do estudo, tentasse “adivinhar” qual intervenção que recebeu (através de duas perguntas: “O sr.(a) acha que recebeu a estimulação de verdade ou de “mentira”? // “e sobre o remédio, recebeu o antidepressivo de verdade ou o de “mentira”?”). Em seguida, o participante também era inquirido para que graduasse a sua certeza quanto à avaliação em uma escala Likert de 1 a 5 (1- nenhuma confiança na adivinhação; 5 – confiança total na avaliação). Este procedimento é costumeiramente utilizado em ensaios clínicos randomizados para avaliar se o cegamento do estudo foi confiável. É controverso, contudo, se a avaliação deve ser feita ao final do estudo somente e/ou durante o estudo – múltiplos questionamentos deste tipo durante o estudo poderiam, paradoxalmente, piorar a qualidade do cegamento, fazendo com que o participante prestasse mais atenção aos efeitos colaterais das intervenções e na intervenção em si (por exemplo, examinar a pílula, prestar atenção ao procedimento para “descobrir” se é simulado ou real

etc.). Ainda, o julgamento a respeito da intervenção pode variar ao longo do ensaio, portanto é praticamente obrigatório uma avaliação ao final do mesmo. Por outro lado, a avaliação final pode estar contaminada com o grau de resposta terapêutica – em outras palavras, o participante pode achar que recebeu a intervenção real porque melhorou e vice-versa. Em nosso estudo, optamos por realizar uma única avaliação ao final do estudo, para evitar que este questionamento durante o ensaio não prejudicasse o cegamento em si, além de utilizarmos alguns métodos estatísticos para avaliar o quanto de resposta clínica influenciou no julgamento, como se verá adiante.

5.5.4 Momentos de avaliação durante o estudo

Conforme ilustrado na Tabela 5.2, os participantes que completaram o estudo realizaram 5 avaliações: durante a triagem, foi realizada uma entrevista estruturada usando o questionário M.I.N.I. e também se verificou se o paciente atendia aos critérios de elegibilidade, se poderia comparecer ao HU-USP pelo período de tratamento, se, caso em uso de antidepressivos, aceitaria retirá-los, se entendia que poderia ser randomizado para 4 grupos de intervenção e, finalmente, se entendia e aceitava o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Em caso afirmativo, era programado o *washout* medicamentoso, se estivesse em uso de antidepressivos e outros psicofármacos que não benzodiazepínicos. O período de *washout* variou de um a cinco semanas, sendo no mínimo de 5 meia-vidas da droga.

No primeiro dia do ensaio, geralmente às 2^{as} feiras, verificava-se novamente se o participante ainda atendia aos critérios de elegibilidade para então iniciar o ensaio, em que eram aplicados os questionários para avaliação clínica e de gravidade de depressão, além da bateria cognitiva. Neste primeiro dia também realizava-se a variabilidade da frequência cardíaca e a coleta de sangue para genotipagem do BDNF e 5HTTLPR, além dos níveis séricos do BDNF (os procedimentos destas técnicas e o resultado destas análises estão descritos em outras seções desta tese). O participante também recebia a primeira sessão de estimulação (ativa ou simulada) e era orientado a iniciar o remédio (sertralina ou placebo), dispensado pela enfermeira, no mesmo dia (imediatamente ou assim que voltasse para sua casa) e posteriormente tomasse diariamente, preferencialmente no mesmo horário. Neste primeiro dia o participante permanecia entre 2 a 4 horas no HU-USP, sendo que este período diminuiu bastante ao longo do ensaio, conforme os procedimentos tornavam-se mais automatizados pela equipe.

A segunda avaliação do participante ocorria após o término das 10 sessões diárias,

consecutivas de ETCC. De maneira ideal, isto ocorria na 6ª feira, considerando que o participante iniciou o estudo na 2ª feira e não apresentou faltas. Em várias ocasiões, contudo, isto não ocorria, devido tanto a faltas dos participantes mas, principalmente, por conta de feriados, greves do transporte público da cidade de São Paulo ou da USP, manifestações na USP, alagamentos e enchentes na cidade durante o verão e jogos do Brasil na copa do mundo de 2010, no período da tarde. Em todos estes casos, mantinha-se o compromisso de estimular o paciente por 10 dias e os dados da segunda avaliação eram coletados após o término da 10ª estimulação, sendo que não ocorreu desta avaliação se prolongar além de uma semana. Vale lembrar que duas faltas não-consecutivas que o participante apresentasse, sem justificativa, era considerado um motivo de *drop-out* (saída do estudo). A segunda avaliação era semelhante à primeira, porém sem a bateria neurocognitiva e os questionários clínicos e acrescentando-se o questionário de eventos adversos. Também coletava-se amostra de sangue para nível sérico de BDNF.

As avaliações da 4ª e da 6ª semana ocorriam 4 e 6 semanas após o início do estudo. Desta maneira, mesmo que os participantes atrasassem na 2ª avaliação, a data inicialmente planejada para as próximas avaliações eram mantidas (considerando também que o uso de sertralina seria por exatamente 42 dias). A avaliação de 4ª semana era idêntica à da 2ª semana. A avaliação da 6ª semana era idêntica à da 2ª semana (questionários de depressão, efeitos adversos), acrescentando-se a bateria neurocognitiva e avaliação da integridade do cegamento. Por fim, na 6ª semana realizava-se novamente a variabilidade da frequência cardíaca e nova coleta de sangue para BDNF sérico e abria-se o cegamento, informando o participante qual estimulação e remédio o mesmo havia recebido. Os participantes que apresentavam resposta (melhora igual ou superior a 50% no MADRS) com ETCC ativa eram convidados para a fase III (*follow-up*) do estudo, aqueles que não apresentavam resposta e que não receberam ETCC ativa eram convidados para a fase II (*cross-over*) do estudo e, caso apresentassem resposta, eram convidados para a fase III. Os critérios de elegibilidade e desenho do estudo estão descritos em seção posterior desta tese.

Tabela 5.2 - Fluxograma do estudo SELECT-TDCS.

Visita	Triagem	Início (Semana 0)	Semana 2	Semana 4	Semana 6 (Desfecho)
Critérios de Inclusão e Exclusão	X				
Entrevista estruturada (M.I.N.I.)	X				
Retirada de medicações	X				
Termo de Consentimento	X				
<i>Escalas Clínicas</i>					
MADRS		X	X	X	X
HDRS		X	X	X	X
BDI		X	X	X	X
CGI		X	X	X	X
YMRS		X	X	X	X
<i>Eventos adversos</i>					
SAFTEE			X	X	X
Questionário ETCC			X	X	X
<i>Segurança / Efeitos cognitivos</i>					
MEEM / MOCA		X			X
Testes de Stroop		X			X
“Span” de dígitos		X			X
Testes da trilha		X			X

Escala de depressão de Hamilton (HDRS) e de Montgomery-Asberg (MADRS), questionário auto-aplicável de Beck (BDI), escala de avaliação de mania de Young (YMRS), escala de impressão clínica global (CGI), Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), Avaliação cognitiva de Montreal (MoCA).

5.6 PLANEJAMENTO ESTATÍSTICO

A análise estatística foi feita no programa Stata 12 SE para Macintosh (Statacorp, EUA). Todos os dados incompletos foram considerados perdidos ao acaso (“*missing at random*”). Para as variáveis de desfecho, valores perdidos foram imputados de acordo com a última observação realizada (“*last observation carried forward*”). Desta maneira, todos os participantes, inclusive aqueles que abandonaram o estudo antes de seu término, foram incluídos na análise. Todas as análises foram consideradas significativas para um $p \leq 0,05$.

Comparamos as variáveis clínicas e demográficas entre os grupos, no início do estudo, através de uma análise de variância (ANOVA) simples, para dados contínuos, ou de um teste de χ^2 para dados categóricos ou ordinais.

Para a análise do desfecho principal, nós primeiramente verificamos a existência de interação entre os fatores ETCC (dois níveis: ativa e simulada) e sertralina (dois níveis: ativa e placebo). Para isto, foi feita uma ANOVA fatorial com uma variável dependente (pontuação em 6 semanas na escala MADRS), duas variáveis independentes (sertralina e ETCC, cada qual com dois níveis) e a interação condicional, hierarquicamente superior sertralina x ETCC. Podemos esquematizar esta análise na fórmula:

$$Y_{\text{MADRS}} = a + b \beta_{\text{ETCC}} + c \beta_{\text{SERTRALINA}} + d \beta_{\text{ETCC|SERTRALINA}}$$

Conforme os resultados da interação, duas análises são possíveis: (i) caso a interação não fosse significativa, isto significaria que os efeitos são aditivos e portanto uma análise “nas margens” é possível (ou seja, é possível considerar que os fatores são independentes), além de uma análise “nas células” (ou seja, poder-se-ia considerar o fator grupo em 4 níveis); (ii) caso a interação seja significativa, então os fatores não são independentes (possuem efeitos sinérgicos ou antagônicos) e portanto apenas análises “dentro das células” são possíveis.

Em outras palavras, na situação (i) teríamos que, para o grupo ETCC ativa/sertralina, $\beta_{\text{ETCC|SERTRALINA}} = 0$, portanto o escore na pontuação de MADRS (Y_{MADRS}), seria simplesmente $a + b + c$ (já que, no caso do grupo de tratamento combinado, $\beta_{\text{ETCC}} = \beta_{\text{SERTRALINA}} = 1$), ou seja, uma interação aditiva entre os fatores ETCC e sertralina.

Por outro lado, na situação (ii) teríamos que para o grupo ETCC ativa/sertralina, $\beta_{ETCC|SERTRALINA}=1$, portanto o escore na pontuação de MADRS (Y_{MADRS}), seria simplesmente $a + b + c + d$. Aqui, vale notar que “d” (que pode ter um valor positivo ou negativo) estaria presente apenas quando $\beta_{ETCC} = \beta_{SERTRALINA} = 1$, ou seja, além dos escores deste grupo serem modificados pela presença de ETCC e sertralina, a interação entre ambas teria um efeito modificador no resultado final, podendo ser uma interação sinérgica ou antagônica de acordo com a direção deste efeito.

É importante ressaltar que os termos “aditivos”, “sinérgicos” ou “antagônicos” são utilizados do ponto de vista estatístico, e podem remeter a outro significado do ponto de vista biológico. Por exemplo, mesmo uma interação antagônica estatisticamente poderia ser “potencializadora” do ponto de vista clínico. Por exemplo: caso uma intervenção farmacológica tenha efeito de 25% em uma condição clínica e outra tenha efeito de 30%, mesmo um efeito combinado de ambas de, por exemplo, 45%, já poderia ser denominado de “sinérgico ou aditivo”, apesar de estatisticamente antagônico (uma vez que o efeito esperado na ausência de interação seria de 55%). De fato, como as doenças clínicas são multifatoriais, é pouco provável observar, na prática clínica, interações verdadeiramente sinérgicas do ponto de vista estatístico.

Vale adiantar que foi observada uma interação não significativa entre os fatores ETCC e sertralina, permitindo, assim, avaliar uma de nossas hipóteses (ETCC ativa vs. sham) através da análise individual do fator ETCC, ou seja, uma interação aditiva.

Para avaliar nossas demais hipóteses (superioridade do tratamento combinado em relação aos demais, eficácia semelhante da ETCC com em relação à ETCC), utilizamos um modelo misto de ANOVA de medidas repetidas, com uma variável dependente (pontuação no MADRS), uma variável independente intra-grupos (tempo, em 4 níveis – início, 2ª semana, 4ª semana e 6ª semana) e uma variável independente entre-grupos (grupo, em 4 níveis, ETCC simulada/placebo; ETCC simulada/sertralina; ETCC ativa/placebo; ETCC ativa/sertralina). *A priori*, definimos que, caso fosse identificada uma interação tempo x grupo, realizaríamos uma sequência de três contrastes: (1) grupo ETCC ativa – sertralina vs. grupo ETCC sham – placebo, (2) grupo ETCC ativa – sertralina vs. demais grupos, (3) grupo ETCC ativa – placebo vs. ETCC sham – sertralina.

As análises dos desfechos secundários contínuos (escalas de depressão HDRS, CGI e

BDI) foram feitas usando um modelo misto de ANOVA de medidas repetidas, com uma variável dependente (pontuação em cada escala), uma variável independente intra-grupos (tempo, 4 níveis) e uma variável independente entre-grupos (grupo, 4 níveis), porém, para reduzirmos o erro tipo I proveniente de múltiplas comparações, todas as comparações entre-grupos foram consideradas *post hoc* e corrigidas pelo método de Bonferroni. Também com o intuito de diminuir o erro tipo I não realizamos a análise fatorial para estes desfechos.

Para o desfecho secundário escore de MADRS na 2ª semana (que avaliou resposta precoce) utilizamos uma análise de covariância (ANCOVA), sendo que o escore de depressão na 2ª semana era a variável dependente, “grupo” era a variável independente e escores iniciais de MADRS eram a co-variável. As comparações entre-grupos foram consideradas *post hoc* e corrigidas pelo método de Bonferroni.

Para a análise dos desfechos categóricos (resposta e remissão) realizamos, para cada desfecho, um modelo de regressão logística considerando “grupo” como variável independente.

Para avaliar efeitos adversos dos questionários SAFTEE e do questionário de ETCC, descrevemos a percentagem de cada evento adverso para os participantes que usaram sertralina vs. placebo e ETCC ativa vs. simulada, comparando a taxa de cada evento utilizando o teste de χ^2 . Realizamos uma análise conservadora em que a presença de qualquer sintoma (mesmo classificado como leve e/ou pouco relacionado com a ETCC) foi considerada como um evento adverso para cálculo da frequência. Aqui, o aumento do erro tipo I (falso-positivo) devido a múltiplas comparações e a este procedimento não foi considerado um problema pois, como estavam sendo avaliados efeitos adversos, superestimar a diferença entre grupos dos eventos é aceitável. Para comparar a taxa de (hipo)mania entre os grupos utilizamos o teste exato de Fisher. Hipomania foi considerada como um YMRS>8 ou clinicamente compatível de acordo com avaliação psiquiátrica. Mania foi diagnosticada de acordo com avaliação psiquiátrica.

Para os efeitos cognitivos, inicialmente realizamos testes *t* pareados comparando os escores iniciais vs. finais de cada teste cognitivo, para cada grupo (todos os testes apresentam dados contínuos e não foram categorizados). Em seguida, para avaliar se uma possível mudança nos escores estaria relacionada com grupo de tratamento e/ou melhora dos sintomas depressivos, realizamos várias ANOVAs utilizando para cada uma, como variável

dependente, a diferença entre os escores iniciais e finais de cada teste. Como variáveis independentes foram usadas as variáveis grupo (4 níveis) e resposta clínica na 6ª semana (2 níveis), ou seja, a melhora acima de 50% nos escores MADRS finais em relação aos iniciais.

Ainda, realizamos modelos lineares gerais para identificar preditores de resposta. Como variável dependente foi utilizada a diferença entre os escores de MADRS iniciais e finais. As variáveis independentes foram os fatores ETCC, sertralina, a variável preditor avaliada (uma por vez) e todas as interações possíveis entre estas variáveis.

Finalmente, foi avaliada a integridade do cegamento através do teste de χ^2 . Em uma primeira análise, comparamos se a proporção de adivinhações corretas vs. incorretas foi além do esperado pelo acaso. A seguir, comparamos a proporção apenas para aqueles participantes que manifestaram certeza total ou quase total (notas 4 e 5 na escala Likert) no julgamento deles. Por fim, fizemos sub-análises para os respondedores vs. não-respondedores. A avaliação da integridade do cegamento foi feita separadamente para a ETCC e sertralina.

SELECT-TDCS, fase I

6. RESULTADOS

6.1 SUJEITOS

Aproximadamente 850 potenciais participantes entraram em contato através de encaminhamento de colegas, telefone ou e-mail. Destes, 506 agendaram e compareceram à triagem agendada (Figura 22). As principais razões de exclusão foram episódios depressivos que não atendiam aos critérios de inclusão (HDRS < 18, episódios remitidos ou distímia), episódios depressivos bipolares ou mistos, transtornos ansiosos, transtornos de personalidade e impossibilidade ou recusa em atender aos critérios da pesquisa (principalmente interromper uso de antidepressivos, comparecer ao hospital por dez dias e possibilidade de receber placebo) (Figura 22).

Nove participantes abandonaram o estudo nas duas primeiras semanas de estimulação, sendo que 103 (87%) participantes terminaram o estudo. A perda de seguimento foi maior no grupo ETCC sham – sertralina e menor no grupo ETCC ativa – sertralina, porém esta diferença não foi estatisticamente significativa. As razões para *dropout* foram: virada maníaca (n=2 no grupo ETCC ativa - sertralina), ideação suicida (n=1 no grupo ETCC simulada – placebo e n=1 no grupo ETCC ativa – placebo), mais de duas faltas nas duas primeiras semanas (n=2 no grupo ETCC simulada – placebo, n=3 no grupo ETCC simulada – sertralina, n=1 no grupo ETCC ativa – placebo), condições clínicas agudas que se desenvolveram durante o estudo (um caso de nefrolitíase aguda no grupo ETCC simulada – sertralina, um caso de pneumonia no grupo ETCC ativa – placebo e um caso de acidente traumático no grupo no grupo ETCC ativa – sertralina), além de outras razões diversas.

Os participantes nos quatro grupos apresentaram características semelhantes em relação às variáveis clínicas e demográficas, inclusive para a média de idade (42 anos, desvio padrão = 12), percentagem de mulheres (68%), escolaridade (13,7 anos, desvio padrão = 4,22), depressão atípica (52%), depressão melancólica (26%), depressão refratária ao tratamento (42%), episódios depressivos prévios (mediana de 3), duração do episódio depressivo índice (mediana de 11,5 semanas, média de 16 semanas), história familiar positiva para depressão (36%), co-morbidade com distímia (26%), transtorno de ansiedade generalizada (50%), fobia social (12%), transtorno de pânico (14%), escores iniciais de MADRS (30,6, desvio-padrão de 6,1), HDRS (21,8, desvio padrão de 3,8), BDI (32,7, desvio

padrão de 9) e impressão clínica global de gravidade (4,4, desvio padrão de 0,9). Vale ressaltar que o grau de refratariedade também não foi diferente entre os grupos, sendo que 56% dos participantes tinham falência terapêutica prévia a 0-1 tratamentos antidepressivos e 21% tinham falência a mais de dois tratamentos antidepressivos: a amostra, portanto, era pouco refratária. A média do episódio depressivo índice em 16 semanas também indica que a maior parte dos participantes estavam na fase aguda do episódio depressivo. (Tabela 6.1)

Em relação ao *wash-out*, a duração média foi de 18 dias para os 88 participantes que realizaram (os 32 restantes não usavam medicamentos antidepressivos e portanto a descontinuação medicamentosa não foi necessária). 35 participantes usavam apenas um regime farmacológico (n=16 para fluoxetina, n=4 para venlafaxina e citalopram; n=3 para paroxetina e tricíclicos, n=2 para escitalopram e outras drogas e n=1 para bupropiona). Para venlafaxina e paroxetina o *washout* foi na mediana de 2 semanas, para fluoxetina foi de 5 e para as demais drogas foi de uma semana. Os demais 53 pacientes usavam combinações medicamentosas variadas (dois ou mais antidepressivos, com ou sem associação com drogas de potenciação), sendo que o número mediano de semanas de *washout* foi de 2. Desta maneira, no momento do início do ensaio os participantes não usavam nenhum regime terapêutico com exceção de 23 (19%) que usavam benzodiazepínicos, na dose média de 12,5 mg/dia de diazepam ou equivalente, além de medicamentos para condições clínicas.

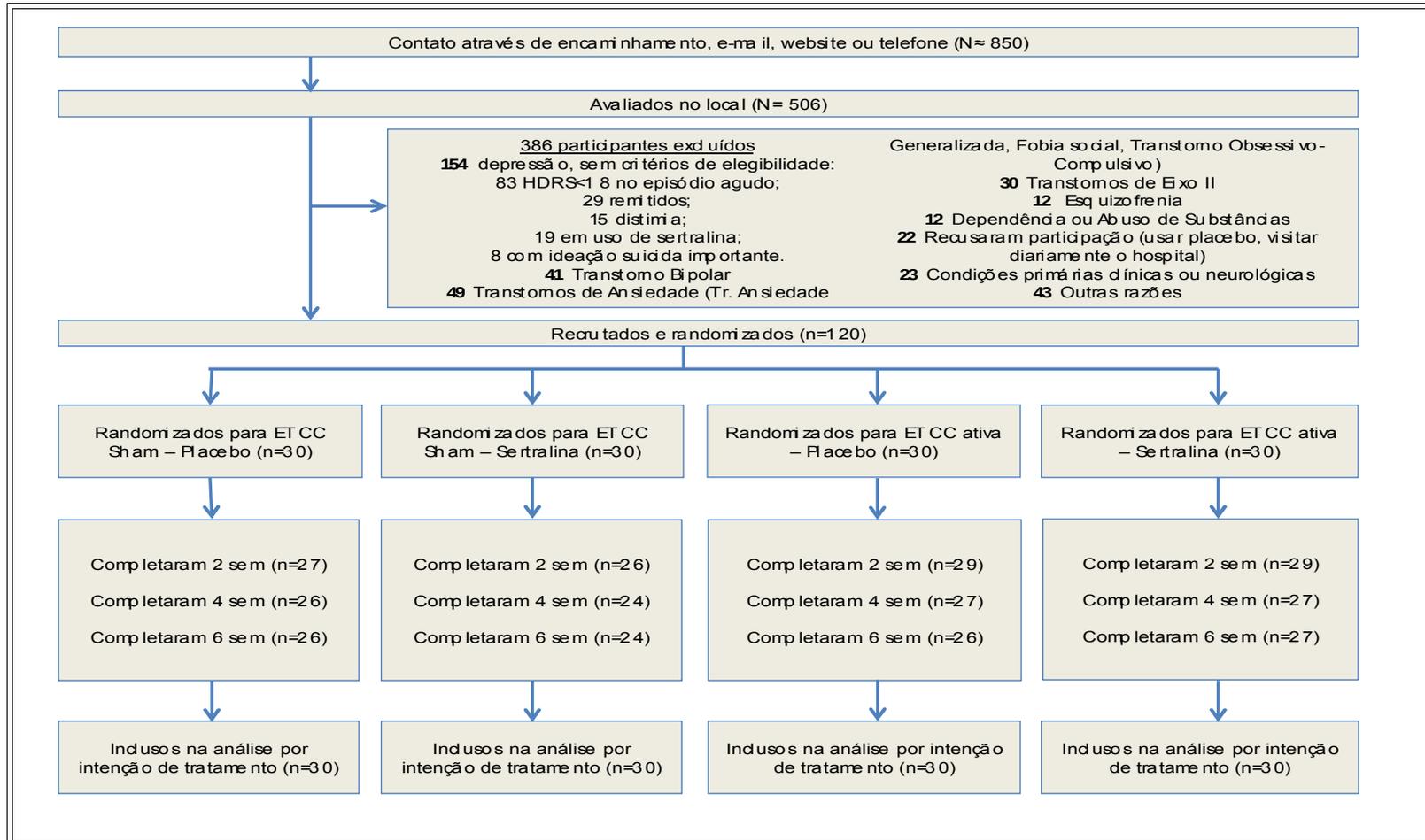


Figura 22. Fluxograma do estudo.

Tabela 6.1 - Características da amostra ao início do estudo.

	ETCC simulada - Placebo	ETCC simulada- Sertralina	ETCC ativa - Placebo	ETCC Ativa- Sertralina	<i>p</i>	Total
<i>Dados demográficos</i>						
Idade, média (DP)	46,4 (14)	41 (12)	41 (12)	41 (13)	0.24	42 (12)
Mulheres, n (%)	20 (67)	17 (56)	21 (70)	24 (80)	0.28	82 (68)
Escolaridade, média (DP)	13 (4)	14,6 (4)	13,5 (3)	14 (4)	0.51	13,7 (4)
<i>Subtipos de depressão, n(%)</i>						
Atípica	13 (43)	14 (46)	17(57)	19(63)	0.38	63 (52)
Melancólica	7 (23)	10 (30)	8 (26)	6 (20)	0.76	31 (26)
Refratária	11 (37)	14 (48)	13 (43)	12 (40)	0.83	50 (42)
<i>Características do episódio depressivo, mediana (IQR)</i>						
Episódios prévios	3(2-5,5)	3 (2-5)	3 (2-5)	2 (2-5)	0.45	3 (2-5)
Duração do episódio	6 (3-20)	12 (5-24)	13(8-24)	9 (6-12)	0.34	11(5-20)
<i>Comorbidades, n (%)</i>						
Distímia	9 (30)	9 (30)	7 (23)	6 (20)	0.76	31 (26)
TAG	11 (36)	15 (50)	15 (50)	18 (62)	0.28	60 (50)
Fobia Social	4 (13)	5 (17)	3 (10)	3 (10)	0.85	15 (12)
Transtorno de Pânico	7 (23)	3 (10)	5 (16)	2 (7)	0.27	17 (14)
<i>Escores basais, média (DP)</i>						
MADRS	31 (5,3)	30.5 (6)	31 (5,8)	30,7 (7)	0.99	30,6 (6)
HDRS	22 (4,2)	22 (3,8)	21(3,8)	22,3 (3)	0.5	21,8 (4)
BDI	33 (7,5)	34 (9,5)	31 (8,6)	33(10,3)	0.39	32,7 (9)
CGI	4,5 (0,7)	4 (1,1)	4,5 (1)	4,5 (0,9)	0.13	4,4 (1)

DP, desvio padrão; IQR, intervalo interquartil; MADRS, escala de Depressão de Montgomery-Asberg; HDRS, escala de depressão de Hamilton; BDI, inventário de depressão de Beck; CGI, impressão clínica global de gravidade; TAG, transtorno de ansiedade generalizada.

6.2 OBJETIVO PRIMÁRIO: MADRS

Inicialmente foi realizada a análise fatorial, com o objetivo de identificar a interação entre os fatores ETCC e sertralina. Nesta análise, escore de MADRS na 6ª semana foi a variável dependente. As variáveis independentes foram os fatores ETCC, sertralina e a interação de ambos. Observou-se que os fatores ETCC ($F_{116,1}=12,85$; $p<0,01$) e sertralina ($F_{116,1}=5,15$; $p<0,02$) estiveram associados ao desfecho, porém não a interação ($F_{116,1}=0,51$; $p=0,47$). Desta maneira, pode-se concluir que os efeitos da sertralina e da ETCC são, do ponto de vista estatístico, aditivos e não sinérgicos. Em outras palavras, o nível de um fator não se altera de acordo com o nível do outro fator. Isto é importante pois torna possível uma análise de cada fator “nas margens”, ou seja, utilizar dois modelos independentes, cada qual examinando separadamente a influência de um fator (ETCC ou sertralina) no resultado.

Assim sendo, examinamos primeiro a influência do fator ETCC na depressão. Como se observa na figura abaixo, o uso de ETCC associou-se a escores de depressão significativamente menores. Este padrão foi observado logo na primeira avaliação (2ª semana), sendo que a diferença entre os grupos acentuou-se até o desfecho primário, com uma diferença média de 7,08 pontos (IC 95% 3,16 a 11, $p<0,01$) (Figura 23). A seguir, examinou-se a influência do fator sertralina na melhora da depressão. De acordo com a Figura 24, o grupo de participantes em uso de sertralina esteve associado a uma redução nos escores de depressão significativamente superior àqueles que não estavam em uso de sertralina. Porém, diferentemente do que ocorreu com o fator ETCC, esta diferença só foi estatisticamente significativa na 6ª semana do estudo – diferença média de 4,48 pontos (IC 95% de 0,57 a 8,39; $p=0,02$) (Figura 24).

Na Tabela 6.2 encontram-se os valores da média e DP para cada grupo e para cada fator, a cada momento do estudo. Também pode-se visualizar a porcentagem de mudança nestes escores, em relação aos valores iniciais. (Tabela 6.2).

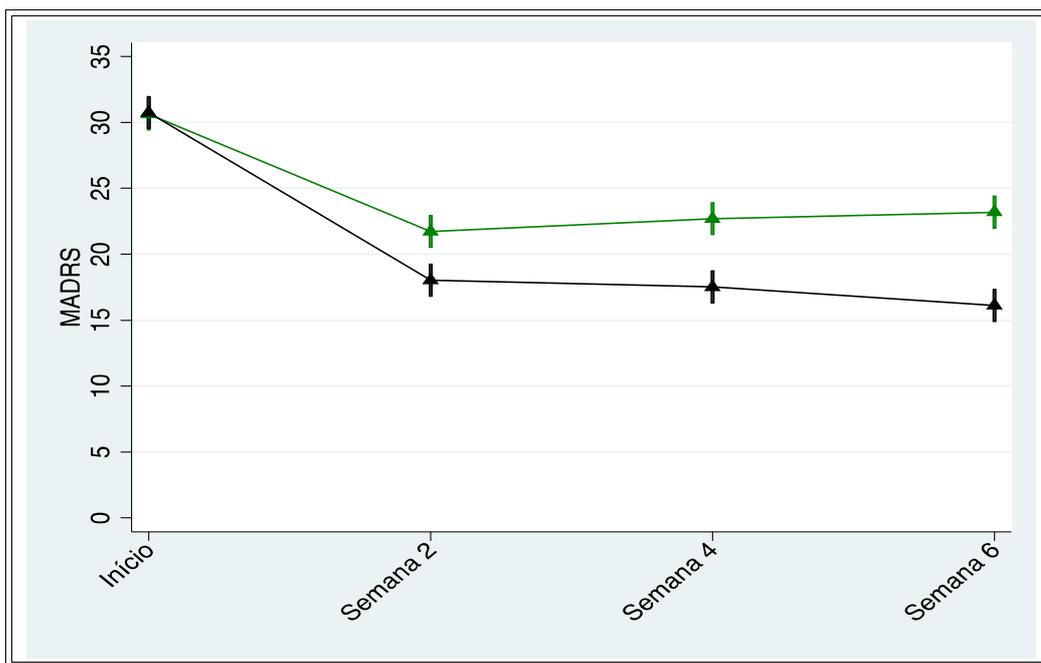


Figura 23. Escores na escala Montgomery-Asberg de acordo com o fator ETCC, ao longo do tempo. Triângulos representam as médias em cada grupo, barras representam ± 1 desvio-padrão em relação à média. Em preto, participantes em uso de ETCC; em verde participantes que não estão em uso de ETCC. No eixo x estão indicados os valores em cada momento da avaliação (linha de base, 2ª semana, 4ª semana e 6ª semana).

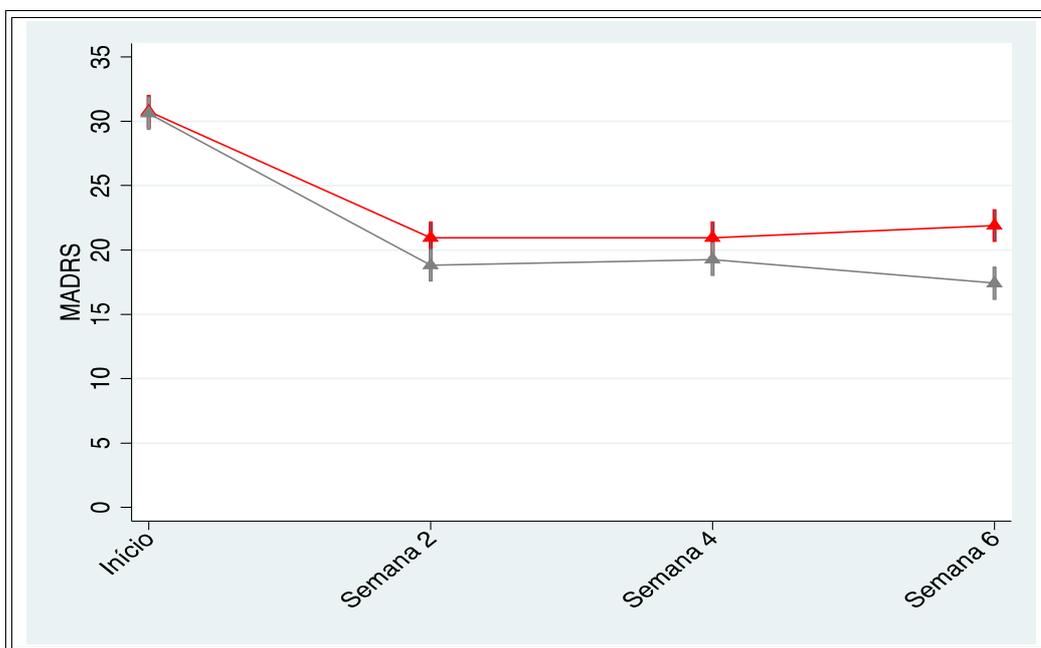


Figura 24. Escores na escala Montgomery-Asberg de acordo com o fator sertralina, ao longo do tempo. Triângulos representam as médias em cada grupo, barras representam ± 1 desvio-padrão em relação à média. Em cinza, participantes em uso de sertralina; em vermelho participantes que não estão em uso de sertralina. No eixo x estão indicados os valores em cada momento da avaliação (linha de base, 2ª semana, 4ª semana e 6ª semana).

De acordo com o modelo principal (ANOVA de medidas repetidas mista, com escore de MADRS como variável dependente e tempo e grupo como variáveis independentes, cada

qual com quatro níveis), verificou-se uma interação da variável de desfecho com tempo ($F_{479,3} = 95,86$; $p < 0,01$), grupo ($F_{479,3} = 2,55$; $p = 0,05$) e de tempo x grupo ($F_{479,9} = 3,85$; $p < 0,01$). Em outras palavras, os escores de depressão na escala de MADRS se modificaram de maneira significativa ao longo do tempo, nos diferentes grupos e também considerando cada grupo a cada momento do tempo (Figura 25).

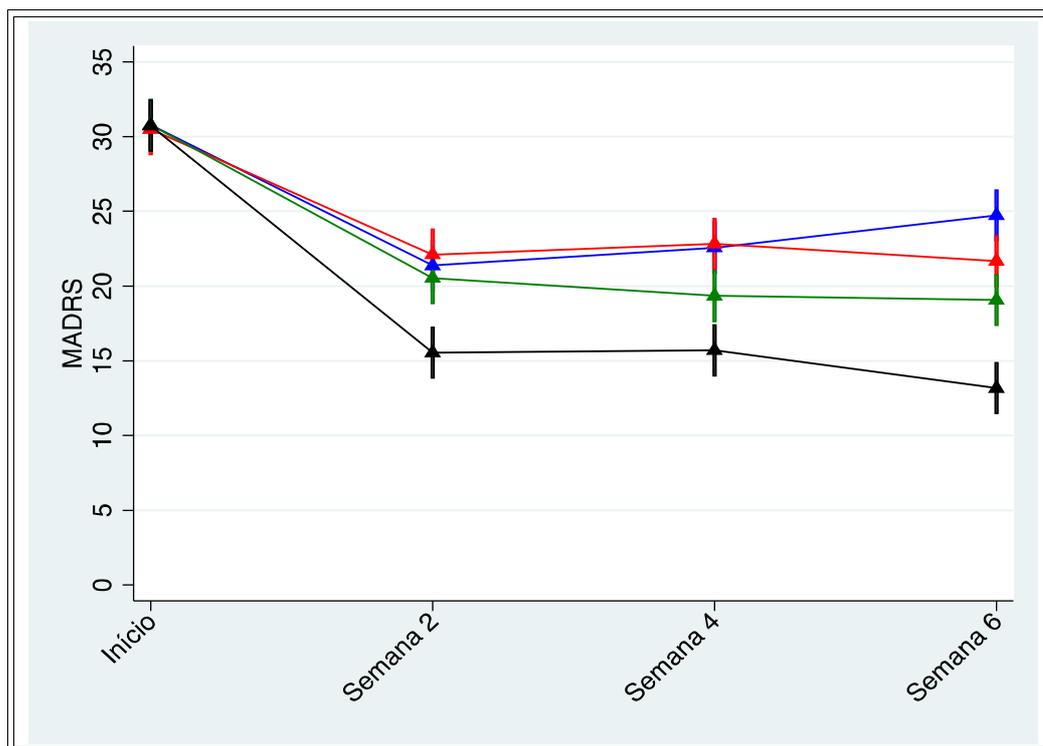


Figura 25. Escores na escala Montgomery-Asberg por grupo, ao longo do tempo. Triângulos representam as médias em cada grupo, barras representam ± 1 desvio-padrão em relação à média. Em azul, grupo ETCC simulada – placebo; em vermelho grupo ETCC simulada – sertralina; em verde grupo ETCC ativa - placebo; em preto grupo ETCC ativa – sertralina. No eixo x estão indicados os valores em cada momento da avaliação (linha de base, 2ª semana, 4ª semana e 6ª semana).

Uma vez que a interação tempo x grupo foi significativa, realizou-se a comparação entre os grupos (contrastes). Conforme descrito, três contrastes foram planejados *a priori*: grupo de tratamento combinado vs. grupo placebo puro; grupo de tratamento combinado vs. grupos de cada tratamento isolado e sertralina somente vs. ETCC somente. Como se pode ver na figura abaixo, houve uma diferença robusta entre o grupo ETCC ativa – sertralina e os demais: a diferença deste grupo com o grupo ETCC simulada – placebo foi de 11,5 pontos (IC 95% = 6,03 a 17,1; $p < 0,01$), com o grupo ETCC ativa – placebo foi de 5,9 pontos (IC 95% = 0,36 a 11,43; $p = 0,03$) e com o grupo ETCC simulada – sertralina foi de 8,5 pontos (IC

95% = 2,96 a 14,03; $p < 0,01$). Por outro lado, a diferença dos escores entre os grupos ETCC ativa – placebo vs. ETCC simulada – sertralina, apesar de ser ligeiramente favorável ao primeiro, não foi estatisticamente significativa (diferença de 2,6 pontos, IC 95% -2,9 a +8,13; $p = 0,35$) (Figura 26).

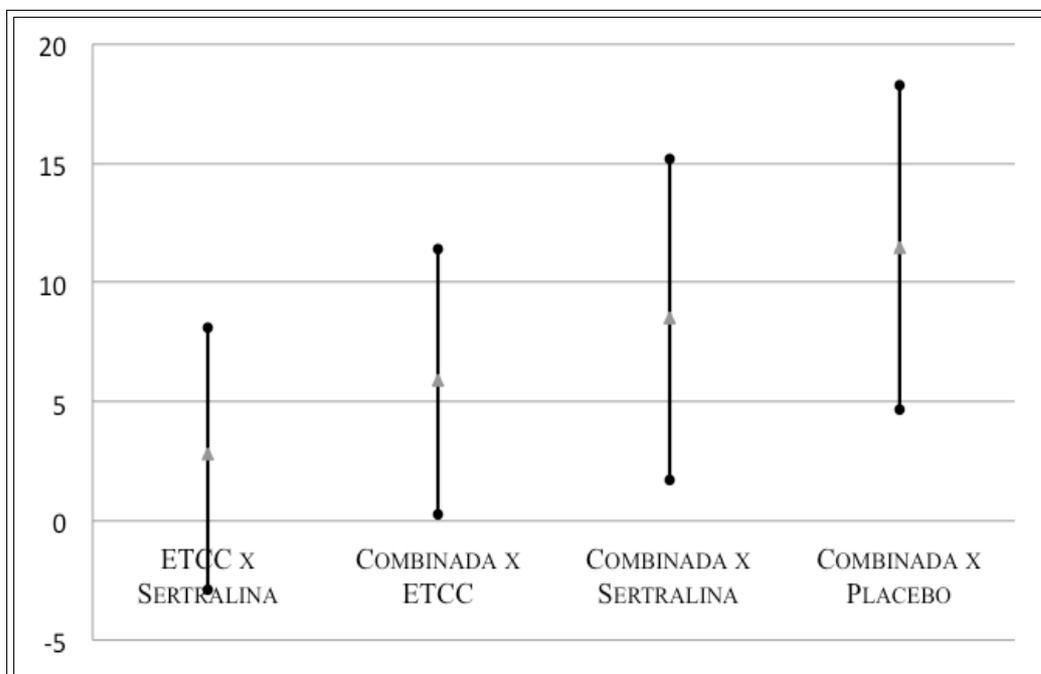


Figura 26. Comparações nos escores da escala Montgomery-Asberg na 6ª semana. A figura mostra a diferença entre os escores de MADRS (eixo y) nos grupos ETCC vs. sertralina, intervenção combinada vs. ETCC somente, intervenção combinada vs. sertralina somente e intervenção combinada vs. ETCC-simulada – placebo. O triângulo central representa a diferença média, os círculos, nas extremidades das linhas, são as margens superior e inferior do Intervalo de Confiança de 95%.

A média (DP) de melhora, em percentagem, nestes 4 grupos em relação aos valores iniciais foi de 55,6% (27,35) para o tratamento combinado, 39,5% (33,9) para ETCC ativa somente, 29,8% (36) para sertralina somente e 18,2% para ETCC simulada – placebo (Tabela 6.2).

Tabela 6.2 - Desfecho principal.

Grupo	Início	2a semana		4a semana		6a semana	
	Média (DP)	Média (DP)	%	Média (DP)	%	Média (DP)	%
ETCC simulada/Placebo	30,76 (5,31)	21,37 (10,06)	-30,2 (30,7)	22,56 (9,5)	-24,1 (36,1)	24,73 (8,65)	-18,2 (29)
ETCC simulada/Sertralina	30,5 (6,81)	22,1 (11,5)	-28,9 (30,1)	22,83 (11,03)	-25,2 (34,5)	21,67 (13,14)	-29,8 (36,7)
ETCC ativa/Placebo	30,76 (5,78)	20,53 (9,59)	-34 (26,8)	19,33 (10,41)	-37,9 (29,5)	19,07 (12,21)	-39,5 (34)
ETCC ativa/Sertralina	30,73 (6,72)	15,53 (7,9)	-48,5 (23,5)	15,7 (7,98)	-46,9 (25,7)	13,17 (8,46)	-55,6 (27,3)
<i>p</i>	0,5	<0,01		<0,01		<0,01	
Fator	Média (DP)	Média (DP)	%	Média (DP)	%	Média (DP)	%
Não-sertralina	30,76 (5,51)	20,95 (9,7)	-32,1 (28,6)	20,95 (10,02)	-31 (33,3)	21,9 (10,88)	-28,8 (33,3)
Sertralina	30,61 (6,71)	18,81 (10,32)	-38,7 (28,6)	19,27 (10,2)	-36,1 (32,5)	17,14 (11,77)	-42,7 (34,8)
<i>p</i>	0,89	0,25		0,36			0,03
Não-ETCC	30,63 (6,1)	21,73 (10,71)	-29,6 (31)	22,7 (10,21)	-24,7 (34,8)	23,2 (11,14)	-24 (33,3)
ETCC	30,75 (6,22)	18,03 (9,02)	-41,2 (25,6)	17,52 (9,38)	-42,4 (27,9)	16,11 (10,83)	-47 (31,7)
<i>p</i>	0,91	0,04		<0,01		<0,01	

ETCC, estimulação transcraniana por corrente contínua; DP, desvio-padrão; EP, erro padrão; N, número de pessoas por grupo.

6.3 OBJETIVO SECUNDÁRIOS

6.3.1 Resposta e remissão

De acordo com critérios utilizando em ensaios clínicos, “resposta” foi definida como uma mudança no escore maior ou igual a 50%, em relação à linha de base, e “remissão” como um escore menor ou igual a dez na escala de depressão de MADRS. Estes desfechos são relevantes pois traduzem conceitos clínicos, que são: uma melhora significativa do ponto de vista clínico (resposta) e uma condição praticamente livre de sintomas, ou apenas com sintomas residuais (remissão).

Inicialmente, utilizamos modelos de regressão logística tendo como variável dependente “resposta” ou “remissão” na 6ª semana (análises separadas) e, como variável independente, grupo. Observou-se que, em relação ao grupo ETCC simulada – placebo, o grupo ETCC ativa – sertralina esteve associado a uma razão de chances (*odds ratio*) para remissão de 5,68 (IC 95% = 1,59 – 20,32; $p < 0,01$), o grupo ETCC ativa – placebo a uma razão de chances de 4,33 (IC 95% = 1,2 – 15,6; $p = 0,02$) e o grupo ETCC simulada – sertralina a uma razão de chances de 2,78 (IC 95% = 0,75 – 10,33; $p = 0,13$). Em outras palavras, os grupos ETCC ativa – sertralina e ETCC ativa – placebo estiveram associados a uma razão de chances maior para remissão em relação ao grupo ETCC simulada – placebo, porém não ao grupo ETCC simulada – sertralina. O número necessário para tratar (remissão), para o grupo ETCC ativa – sertralina, em relação ao grupo tDCS simulada – placebo, foi de 3 (IC 95% = 1,9 – 9,8). (Tabela 6.3)

Tabela 6.3 - Desfechos secundários: taxas de resposta e remissão.

Grupo	Semana do Estudo					
	2ª semana		4ª semana		6ª semana	
	Resposta	Remissão	Resposta	Remissão	Resposta	Remissão
ETCC simulada - Placebo	11 (36,7%)	6 (20%)	9 (30%)	3 (10%)	5 (16,7%)	4 (13,3%)
ETCC simulada - Sertralina	10 (33,3%)	5 (16,7%)	8 (26,7%)	4 (13,3%)	10 (33,3%)	9 (30%)
ETCC ativo - Placebo	9 (30%)	4 (13,3%)	12 (40%)	7 (23,3%)	13 (43,3%)	12 (40%)

ETCC ativo - Sertralina	16 (53,3%)	6 (20%)	16 (53,3%)	7 (23,3%)	19 (63,3%)	14 (46,7%)
<i>p</i>	0,25	0,89	0,14	0,4	<0,01	0,03

ETCC, estimulação transcraniana por corrente contínua.

Em relação à resposta e tendo como base o grupo ETCC simulada - placebo, houve uma associação significativa entre resposta e o grupo ETCC ativa – sertralina (razão de chances 8,6; IC 95% = 2,5 – 29; $p < 0,01$) e o grupo ETCC ativa – placebo (razão de chances 3,8; IC 95% = 1,1 – 12,7; $p = 0,03$), porém não para o grupo ETCC simulada – sertralina (razão de chances 2,5; IC 95% = 0,73 – 8,5; $p = 0,14$). O número necessário para tratar (resposta), para o grupo ETC ativa –sertralina, em relação ao grupo ETCC simulada – placebo, foi de 2,1 (IC 9% = 1,6 – 4,5).

6.3.2 Escores de MADRS na semana 2

O objetivo da análise deste desfecho secundário é verificar se há uma resposta mais rápida do tratamento combinado em relação aos demais tratamentos. De fato, a figura 6 sugere uma resposta importante neste grupo nas primeiras duas semanas. Realizando uma análise de covariância (variável dependente: escore de MADRS na semana 2, variável independente: grupo, co-variável: escores de MADRS na linha de base), podemos observar que há, de fato, uma diferença entre estes grupos ($F_{115,3} = 3,48$; $p < 0,01$). Na análise *post-hoc* de Bonferroni, demonstra-se que o grupo ETCC ativa – sertralina é de fato superior ao grupo ETCC simulada – placebo (diferença média de 5,8 pontos; $t = 2,55$; $p = 0,03$), porém não em relação aos grupos ETCC ativa – placebo ($t = 0,37$, $p = 1$) e ao grupo ETCC simulada – sertralina ($t = -0,4$, $p = 1$). Como observa-se na Tabela 5, a redução média (DP) nos escores no grupo ETCC ativo – sertralina foi de 48,5% (23,5) , enquanto que no grupo ETCC simulada – placebo foi de 30,2% (30,6) .

6.3.3 Escores de depressão de Hamilton

Utilizando o mesmo modelo de ANOVA mista de medidas repetidas descrito anteriormente, observamos que a interação grupo ($F_{479,3} = 8,6$; $p < 0,01$), tempo ($F_{479,3} = 85,6$; $p < 0,01$) e tempo x grupo ($F_{479,9} = 3,56$; $p < 0,01$) foram significativas para a variável dependente HDRS (Figura 27).

A tabela 6.4 mostra os valores médios e DP nos escores HDRS, para cada grupo, em cada período de tempo. Os escores na linha de base foram estatisticamente semelhantes, porém houve uma diferença estatística entre os grupos em todos os demais momentos, inclusive ao final do estudo. Através da comparação entre os grupos (considerada *post-hoc* e portanto corrigida pelo método de Bonferroni), observamos que, em relação ao grupo ETCC simulada – placebo, o grupo ETCC ativa – sertralina esteve significativamente associado a escores menores ($t=3,96$, $p<0,01$), bem como o grupo ETCC ativa – placebo ($t=2,92$, $p<0,01$), porém não o grupo ETCC simulada – sertralina ($t=1,83$, $p=0,21$), na 6ª semana do estudo.

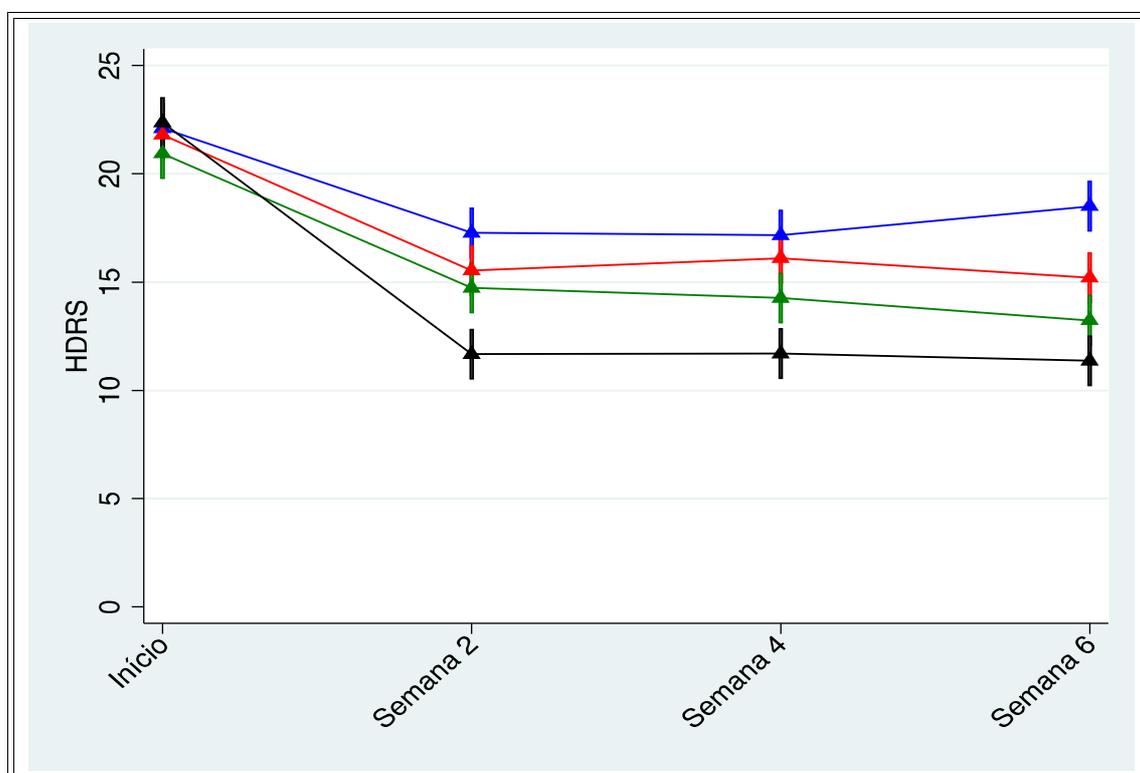


Figura 27. Escores na escala de depressão de Hamilton por grupo, ao longo do tempo. Triângulos representam as médias em cada grupo, barras representam ± 1 desvio-padrão em relação à média. Em azul, grupo ETCC simulada – placebo; em vermelho grupo ETCC simulada – sertralina; em verde grupo ETCC ativa - placebo; em preto grupo ETCC ativa – sertralina. No eixo x estão indicados os valores em cada momento da avaliação (linha de base, 2ª semana, 4ª semana e 6ª semana).

Tabela 6.4 - Desfecho secundário: escala de depressão de Hamilton.

Início	2a semana	4a semana	6a semana
--------	-----------	-----------	-----------

Grupo	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)
ETCC simulada - Placebo	22,1 (4,19)	17,27 (7,72)	17,16 (7,05)	18,5 (6,82)
ETCC simulada - Sertralina	21,8 (3,81)	15,53 (7,02)	16,1 (7,51)	15,2 (7,67)
ETCC ativo - Placebo	20,93 (3,85)	14,73 (6,75)	14,26 (7,19)	13,23 (6,86)
ETCC ativo - Sertralina	22,37 (3,47)	11,67 (5,66)	11,7 (5,65)	11,36 (6,51)
<i>p</i>	0,5	<0,01	<0,01	<0,01

ETCC, estimulação transcraniana por corrente contínua; DP, desvio-padrão; N, número de pessoas por grupo.

6.3.4 Escores de depressão de Beck

Utilizando o mesmo modelo de ANOVA mista de medidas repetidas descrito anteriormente, observamos que a interação grupo ($F_{475,3}=7,4$; $p<0,01$), tempo ($F_{475,3}=93,7$; $p<0,01$) e tempo x grupo ($F_{475,3}=2,06$; $p=0,03$) foram significativas para a variável dependente BDI (Figura 28).³

A tabela 8 mostra os valores médios e DP nos escores BDI, para cada grupo, em cada período de tempo. Os escores na linha de base foram semelhantes, porém houve uma diferença estatística entre os grupo ao final do estudo. Através da comparação entre os grupos (considerada *post-hoc* e portanto corrigida pelo método de Bonferroni), observamos que o grupo ETCC ativa – sertralina esteve significativamente associado a escores menores em relação ao grupo ETCC simulada – placebo ($t=2,92$, $p=0,01$), porém não os grupos ETCC ativa – placebo ($t=1,17$, $p=0,73$) e o grupo ETCC simulada – sertralina ($t=1$, $p=0,96$), na 6ª semana do estudo. (Tabela 6.5)

³ O número de graus de liberdade de F é menor para BDI do que para HDRS e MADRS, por conta de quatro participantes: um era natural da Rússia e não conseguiu entender as perguntas, outro era analfabeto funcional e também não soube responder adequadamente às perguntas e outros dois não preencheram o BDI da linha de base, tornando impossível a imputação de dados pelo método LOCF.

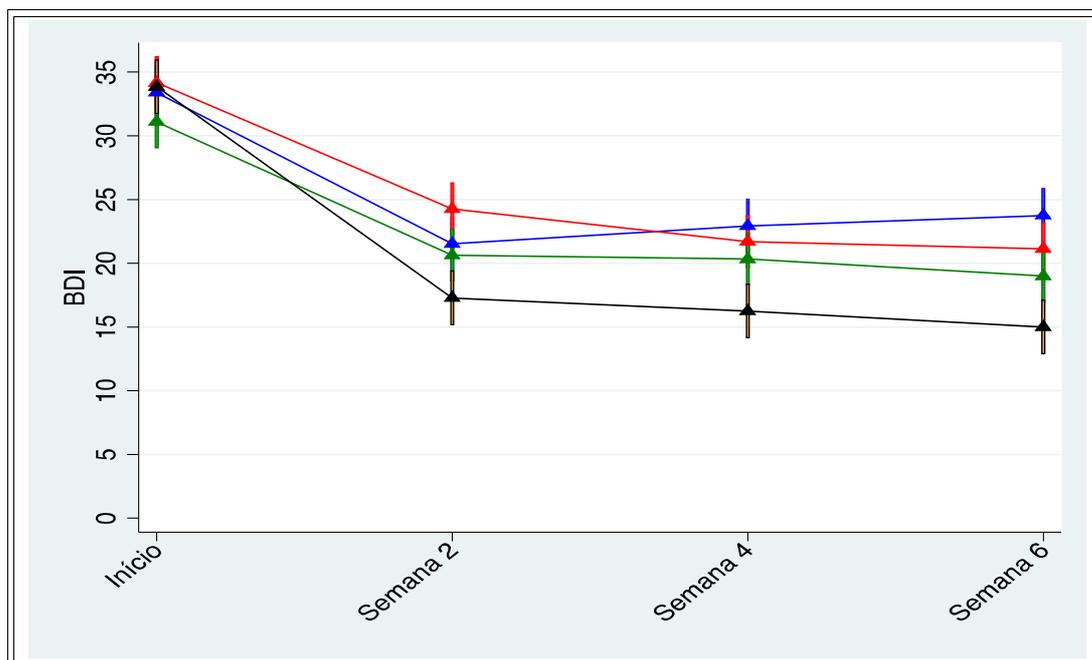


Figura 28. Escores na escala de depressão de Beck por grupo, ao longo do tempo. Triângulos representam as médias em cada grupo, barras representam ± 1 desvio-padrão em relação à média. Em azul, grupo ETCC simulada – placebo; em vermelho grupo ETCC simulada – sertralina; em verde grupo ETCC ativa - placebo; em preto grupo ETCC ativa – sertralina. No eixo x estão indicados os valores em cada momento da avaliação (linha de base, 2ª semana, 4ª semana e 6ª semana).

Tabela 6.5 - Desfecho secundário: escala de depressão de Beck.

	Início	2a semana	4a semana	6a semana
Grupo	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)
ETCC simulada - Placebo	33,9 (7,43)	21,53 (10,72)	22,92 (11,37)	23,75 (11,93)
ETCC simulada - Sertralina	34,16 (9,51)	24,26 (11,77)	21,7 (12,3)	21,13 (12,31)
ETCC ativo - Placebo	31,1 (8,56)	20,63 (11,84)	20,33 (11,35)	19 (13,5)
ETCC ativo - Sertralina	33,85 (9,24)	17,28 (11,33)	16,25 (12,66)	15 (11,4)
<i>p</i>	0,52	0,09	0,11	0,03

ETCC, estimulação transcraniana por corrente contínua; DP, desvio-padrão; N, número de pessoas por grupo.

Vale notar que, apesar de significativo, o desempenho dos grupos foi inferior para a escala BDI em relação às escalas de HDRS e MADRS. Para verificar este dado, mostramos na tabela 6.6 a percentagem de desempenho por grupo. Nota-se que o desempenho nos três grupos ativos foi bastante semelhante entre os grupos, porém a resposta placebo no grupo tDCS simulada – placebo foi mais de 10% maior pela escala BDI em relação às demais. Discutiremos este achado posteriormente. (Tabela 6.6)

Tabela 6.6 - Percentagem de melhora (valores finais) por grupo, por escala.

	MADRS	HDRS	BDI
Grupo	% Mudança (EP)	% Mudança (EP)	% Mudança (EP)
ETCC simulada - Placebo	-18,2 (5,3)	-16,7 (4,7)	-29,6 (5,4)
ETCC simulada - Sertralina	- 29,8 (6,7)	-28,9 (6,4)	-36,5 (6,6)
ETCC ativo - Placebo	-39,5 (6,2)	-36,6 (5,3)	-38 (7,5)
ETCC ativo - Sertralina	-55,6 (5)	-49,1 (5)	-56,4 (5,1)

ETCC, estimulação transcraniana por corrente contínua. Em negrito, destaca-se que a resposta placebo foi maior pela escala BDI, o que pode explicar o desempenho mais modesto dos demais grupos para esta escala.

6.3.5 Escores da escala de impressão clínica global (CGI)

Utilizando o mesmo modelo de ANOVA mista de medidas repetidas descrito anteriormente, observamos que a interação tempo ($F_{475,3}=58,4$; $p<0,01$) e tempo x grupo ($F_{475,9}=3,07$; $p<0,01$) foram significativas para a variável dependente HDRS, porém não a interação grupo ($F_{475,3}=1,88$; $p=0,13$). Vale lembrar que CGI é uma escala de impressão clínica de gravidade, sendo que 1="normal", 2="entre normal e levemente doente", 3="levemente doente", 4="moderadamente doente", 5="marcadamente doente",

6="gravemente doente", 7="um dos pacientes mais graves que já vi".⁴ (Figura 29)

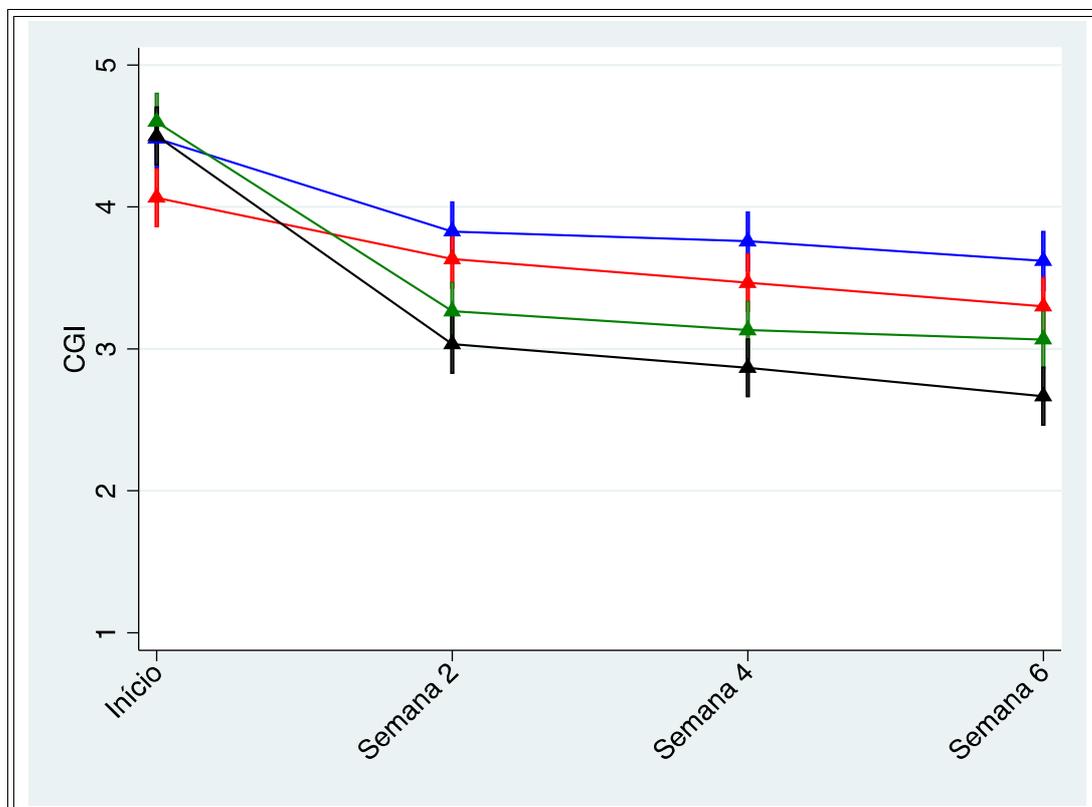


Figura 29. Escores na escala CGI por grupo, ao longo do tempo. Triângulos representam as médias em cada grupo, barras representam ± 1 desvio-padrão em relação à média. Em azul, grupo ETCC simulada – placebo; em vermelho grupo ETCC simulada – sertralina; em verde grupo ETCC ativa - placebo; em preto grupo ETCC ativa – sertralina. No eixo x estão indicados os valores em cada momento da avaliação (linha de base, 2ª semana, 4ª semana e 6ª semana).

Na tabela 6.7 encontram-se as médias e DP da escala CGI ao longo do tempo, por grupo. Vale observar que na linha de base já se observa uma diferença entre os grupos. Porém, enquanto que neste caso o grupo ETCC simulada – sertralina diferencia-se dos demais, nas demais semanas o grupo ETCC ativa – sertralina é significativamente diferentes dos demais. De fato, na análise *post-hoc* de Bonferroni, na 6ª semana, observa-se que o este grupo diferencia-se estatisticamente do grupo ETCC simulada – placebo ($t=2,81$; $p=0,01$), porém não do grupo ETCC simulada – sertralina ($t=1,88$; $p=0,18$) e do grupo ETCC ativa – placebo ($t=1,19$;

⁴ Por conta desta gradação, a escala CGI poderia ser considerada mais uma variável ordinal do que discreta e portanto o teste estatístico ANOVA não seria recomendado. Contudo, vale lembrar que outras escalas de depressão possuem vários itens ordinais e também que na literatura observa-se a análise da CGI como uma variável discreta. Por conta disto, e também pelo tamanho de nossa amostra, tratamos a CGI como um dado contínuo.

p=0,71).

Tabela 6.7 - Desfecho secundário: escala de impressão clínica global.

	Início	2a semana	4a semana	6a semana
Grupo	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)
ETCC simulada - Placebo	4,48 (0,68)	3,82 (0,92)	3,75 (1,02)	3,62 (0,9)
ETCC simulada - Sertralina	4,06 (0,94)	3,63 (1,15)	3,46 (1,3)	3,3 (1,48)
ETCC ativo - Placebo	4,6 (0,62)	3,26 (1,17)	3,13 (1,19)	3,06 (1,38)
ETCC ativo - Sertralina	4,5 (0,86)	3,03 (1,15)	2,86 (1,25)	2,67 (1,34)
<i>p</i>	0,05	0,04	0,03	0,02

ETCC, estimulação transcraniana por corrente contínua. Em negrito, destaca-se que a resposta placebo foi maior pela escala BDI, o que pode explicar o desempenho mais modesto dos demais grupos para esta escala.

6.4 SEGURANÇA

6.4.1 Eventos adversos

A tabela 6.8 descreve todos os eventos adversos observados no estudo em relação ao uso da ETCC. Para cada um, perguntávamos ao participante qual a gravidade do mesmo (leve, moderada, grave, muito grave) e qual a relação do sintoma com a estimulação em si (através de uma escala Likert, indo de “nenhuma relação” para “relação total”), procurando diferenciar situações em que o efeito, na percepção do participante, não fora causado pela estimulação (por exemplo, uma sensação de sonolência poderia não estar relacionada diretamente com a estimulação, mas sim com o fato do participante ficar trinta minutos confortavelmente em repouso). Mesmo assim, adotamos uma abordagem conservadora e qualquer efeito descrito, mesmo leve ou com relação improvável com a estimulação, foi considerado positivo. De acordo com a tabela abaixo, a incidência destes eventos foi baixa,

mais importante na 2ª semana de avaliação (ou seja, logo após os dez de estimulação diária, consecutiva) sendo os mais comuns formigamento (37% no grupo ativo vs. 25% no grupo simulada), sonolência (44% vs. 29%), cefaleia (22% vs. 19%), dificuldade de concentração (20% vs. 23%) e vermelhidão (25% vs. 8%), porém apenas este último sintoma foi significativamente superior no grupo ativo.

Em relação ao uso da sertralina, descrevemos na tabela abaixo apenas os dez eventos mais prevalentes (>12%) extraído do questionário SAFTEE, que contém cerca de 40 itens. Da mesma maneira que a ETCC, o número de eventos adversos decorrentes do uso de sertralina ou placebo foi baixo, observando-se apenas uma taxa maior de tremores (21% vs. 3,7%) para sertralina, porém apenas após as duas semanas iniciais do ensaio clínico.

Tabela 6.8 - Eventos adversos no ensaio clínico.

	2a semana			6a semana		
	Simulada	Ativo	<i>p</i>	Simulada	Ativo	<i>p</i>
Questionário de Eventos Adversos sobre ETCC						
Cefaléia	10 (19%)	12 (22%)	0,81	7 (14%)	7 (14%)	1
Dor no pescoço	5 (9,5%)	7 (13%)	0,76	7 (14%)	3 (6%)	0,2
Dor no escalpe	6 (11%)	10 (19%)	0,41	2 (4%)	7 (14%)	0,16
"Zumbido"	5 (9%)	7 (13%)	0,76	8 (16%)	4 (7,8%)	0,23
Formigamento	13 (25%)	20 (37%)	0,21	9 (18%)	17 (34%)	0,11
Vermelhidão	4 (8%)	13 (25%)	0,03	4 (8%)	11 (22%)	0,09
Sonolência	15 (29%)	24 (44%)	0,11	17 (35%)	15 (29%)	0,67
Dificuldade de Concentração	12 (23%)	11 (20%)	0,81	16 (32%)	8 (16%)	0,06
Mudança aguda de humor	9 (17%)	7 (13%)	0,6	12 (25%)	8 (16%)	0,32
Questionário SAFTEE	Placebo	Sertralina		Placebo	Sertralina	
Insônia	16 (30%)	16 (30%)	1	14 (27%)	15 (31%)	0,66
Sedação	12 (22%)	11 (21%)	1	10 (19%)	12 (25%)	0,63
Tremores	2 (4%)	11 (21%)	<0,01	4 (8%)	8 (16%)	0,22
Cefaléia	21 (39%)	19 (36%)	0,84	11 (21%)	16 (33%)	0,26
Boca seca	18 (33%)	19 (36%)	0,84	14 (27%)	18 (37%)	0,28
Náuseas	8 (15%)	11 (21%)	0,45	8 (15%)	8 (15%)	1
Constipação	10 (19%)	6 (12%)	0,41	6 (11%)	8 (17%)	1
Diarréia	11 (20%)	15 (29%)	0,37	6 (12%)	6 (12%)	1
Apetite aumentado	9 (17%)	7 (14%)	0,78	7 (13%)	9 (18%)	0,6

Apetite diminuído	8 (15%)	11 (21%)	0,45	7 (13%)	9 (18%)	0,6
-------------------	---------	----------	------	---------	---------	-----

ETCC, estimulação transcraniana por corrente contínua, SAFTEE, Systematic Assessment for Treatment Emergent Effects (Questionário sistemático para identificação de eventos relacionados ao tratamento).

6.4.2 Episódios de mania e hipomania durante o ensaio

Observamos cinco episódios de hipomania e dois de mania durante o ensaio clínico (Tabela 6.9). Todos os episódios de hipomania foram considerados subclínicos e definidos como um escore na escala de mania de Young (YMRS) menor que oito. Todos foram, também, transitórios e reverteram espontaneamente, sem uso de estabilizadores de humor e sem interrupção de sertralina e ETCC. Quanto aos episódios de mania, que ocorreram exclusivamente no grupo ETCC ativa – sertralina, um episódio foi de mania não-psicótica, detectado apenas ao final do estudo, que requisitou introdução de carbonato de lítio para estabilização do quadro. O outro episódio foi de mania psicótica que se desenvolveu após dez dias de ETCC combinada a sertralina, o qual necessitou interrupção do tratamento e introdução de risperidona e divalproato de sódio. Este episódio foi relatado pelo nosso grupo (Baccaro, et al., 2010b). Contudo, o teste exato de Fisher não foi estatisticamente significativo ($p=0,14$) para demonstrar uma diferença na frequência observada entre os grupos.

Tabela 6.9 - Episódios de mania e hipomania.

	Tipo de episódio		
	Hipomania	Mania	Total (%)
ETCC simulada - placebo	0	0	0
ETCC simulada - sertralina	1	0	1 (3,3%)
ETCC ativa - placebo	1	0	1 (3,3%)
ETCC ativa - sertralina	3	2	5 (16,7%)

ETCC, estimulação transcraniana por corrente contínua.

6.4.3 Desfechos dos testes cognitivos

Os valores médios de todos os testes cognitivos apresentaram ou incremento no desempenho / escores finais, ou ausência de mudanças significativas na comparação das mensurações ao fim do estudo em relação à linha de base (Tabela 6.11). No caso dos testes MEEM, MoCA e *span* de dígitos (ordens direta e inversa) um aumento no escore significa um desempenho melhor (os dois primeiros testes avaliam aspectos cognitivos globais, o último valia a retenção de números ditados pelo examinador). Nos testes da trilha pede-se ao

participante que complete uma trilha de dígitos ou de dígitos e palavras no menor tempo possível, enquanto que nos testes de Stroop pede-se para o participante que identifique a cor da palavra, ignorando outros estímulos distratores. Assim, escores menores indicam uma execução mais rápida do teste.

Na comparação entre os valores iniciais e finais é possível observar na tabela abaixo que o grupo ETCC simulada – placebo teve melhora apenas no teste de Stroop interferência. Para o grupo ETCC simulada – sertralina, observou-se melhora de desempenho no MOCA, no teste de trilhas A e nos testes de Stroop palavra e interferência. Já no grupo ETCC ativa – placebo houve melhora de desempenho apenas no teste de trilhas A e Stroop interferência. Finalmente, no grupo de tratamento combinado houve melhora no MOCA, teste de trilhas A e em todos os testes de Stroop (cor, palavra e interferência). Em nenhum grupo houve piora para qualquer teste cognitivo.

Na análise exploratória para verificar se o grupo de intervenção ou a resposta clínica esteve associada com a mudança de desempenho no teste cognitivo, observa-se na tabela abaixo que apenas o teste de Stroop palavras esteve associado ao grupo e a interação grupo x resposta clínica. Numa análise posterior, constata-se que o grupo ETCC simulada – placebo esteve associado a um pior desempenho, sendo que, interessantemente, o desempenho foi ligeiramente pior no grupo que apresentou resposta clínica. Ainda, estas análises foram repetidas utilizando uma variável contínua (mudança no escore de MADRS) ao invés de uma variável categórica (resposta clínica), sendo que os resultados similares aos da primeira análise foram obtidos. (Tabela 6.10)

Tabela 6.10 - Efeitos cognitivos de acordo com grupo, resposta e interação.

Teste cognitivo	Efeito por grupo		Efeito por resposta		Interação de 2a ordem	
	F	p	F	p	F	p
MEEM	0,88	0,45	0,21	0,65	0,54	0,65
MOCA	1,75	0,16	0,13	0,71	0,82	0,48
<i>Teste de trilhas</i>						
A	1,28	0,28	0,63	0,43	1,17	0,32

B	0,8	0,49	0,88	0,35	0,13	0,94
<i>"Span" de dígitos</i>						
Ordem direta	0,07	0,97	0,91	0,34	0,96	0,41
Ordem inversa	0,36	0,78	1,67	0,19	0,17	0,91
<i>Stroop</i>						
Cores	1,01	0,39	0,69	0,41	0,94	0,42
Palavras	3,56	0,01	1,63	0,2	2,86	0,04
Interferência	0,38	0,76	0,4	0,52	0,93	0,43

MEEM, mini-exame do estado mental; MoCA, escala de avaliação cognitiva de Montreal.

Em resumo, não houve piora no desempenho de nenhum teste cognitivo com uso da ETCC, demonstrando que a técnica não está associada a grandes riscos de déficits cognitivos. Não houve associação entre melhora do quadro depressivo e mudança no desempenho cognitivo, e, com exceção do teste Stroop-palavras, tampouco houve associação entre mudança de desempenho e grupo, ou entre mudança de desempenho com a interação grupo x resposta clínica.

Tabela 6.11 - Desfechos cognitivos.

	ETCC simulada - Placebo			ETCC simulada - Sertralina			ETCC ativa - Placebo			ETCC ativa - Sertralina		
	Início	6a sem	<i>p</i>	Início	6a sem	<i>p</i>	Início	6a sem	<i>p</i>	Início	6a sem	<i>p</i>
MEEM	28,6 (1,2)	28,3 (1,4)	0,39	28,8 (1,7)	27,4 (5,5)	0,21	28,5 (1,3)	28,6 (1,7)	0,81	28,5 (1,8)	28,2 (1,9)	0,35
MOCA	25,8 (3,3)	24,9 (3)	0,21	24,8 (3,2)	26,5 (2,8)	0,02	24,7 (3,2)	25,5 (3,8)	0,16	24,8 (3,1)	26,1 (2,3)	0,02
<i>Teste de trilhas</i>												
A	46,7 (14,9)	41 (15,4)	0,08	42 (13,3)	34 (15,6)	<0,01	43 (16,7)	39,1 (12,2)	0,03	49,9 (25,5)	39,4 (12)	<0,01
B	94,4 (46,5)	78 (48,8)	0,11	72 (27,6)	69,2 (27,2)	0,44	79,2 (34,1)	82,4 (47,7)	0,73	89 (50,3)	80,5 (51,2)	0,13
<i>“Span” de dígitos</i>												
Ordem direta	8,7 (1,7)	9,4 (1,9)	0,09	9,9 (3,2)	10,6 (2,8)	0,17	8,3 (2,4)	10,1 (5,3)	0,07	8,9 (2,7)	9,5 (2,8)	0,15
Ordem inversa	5,7 (1,9)	5,9 (2,3)	0,8	6 (2,3)	6,8 (2)	0,06	5,1 (1,6)	5,4 (1,6)	0,32	5,6 (2)	6,2 (2,3)	0,07
<i>Stroop</i>												
Cores	18,7 (6,2)	17,1 (4,7)	0,11	14,5 (2,3)	13,9 (2,1)	0,28	16,7 (4,4)	15,9 (4,4)	0,32	17 (5,3)	15 (3,3)	<0,01
Palavras	21,2 (5)	22 (10)	0,6	18,8 (6,1)	16,8 (3,6)	0,04	20,4 (6,1)	19,3 (5)	0,16	19,6 (5,2)	18 (4,3)	<0,01
Interferência	31,9 (10,4)	27,6 (8,8)	<0,01	29 (11,4)	24,1 (6,7)	<0,01	33,6 (11,5)	28,3 (7,8)	<0,01	33,3 (14,5)	27,4 (9,9)	<0,01

ETCC, estimulação transcraniana por corrente contínua; MEEM, Mini-Exame do Estado Mental; MoCA, Questionário Cognitivo de Montreal, Stroop interferência em que nomes de cores estão escritos em cores diferentes (por ex, **VERDE**), solicitando-se ao participante que diga a cor da palavra (ao invés de ler a palavra). Para MEEM, MOCA e dígitos, um aumento nos valores significa uma melhora no desempenho, para Stroop e Trilhas, o oposto.

6.5 PREDITORES DE RESPOSTA

Verificamos também a interação entre tratamento e diversas variáveis (Tabela 6.12). Para esta análise, a variável dependente foi diferença entre os escores iniciais e finais de MADRS e como variáveis independentes os fatores ETCC, sertralina e a variável preditor em questão (e suas interações) foram usados. Apenas uma variável preditora foi analisada por vez. Através desta análise foi possível observar se a variável teria efeitos principais na resposta e também se teria interação com as variáveis entre-grupos (ETCC e sertralina).

Observamos que houve uma tendência para que duração do episódio índice ($p=0,07$, contínua, duração em semanas) apresentasse efeitos principais, sendo que gravidade no início do tratamento ($p=0,01$, dicotômica, definida como escore de MADRS >30) e refratariedade a dois ou mais tratamentos terapêuticos falhos ($p=0,01$) apresentaram efeitos principais. Em outras palavras, um quadro mais grave e presença de refratariedade estiveram associadas a uma resposta terapêutica menor em todos os grupos. Houve também uma tendência para uma depressão de maior duração associar-se com menor resposta. Além disso, para gravidade inicial foi observada uma segunda interação significativa, entre ETCC, sertralina e esta variável, sendo que a direção do efeito da interação mostrou que pacientes do grupo de tratamento combinado com maior gravidade apresentaram uma resposta significativamente maior em relação aos outros grupos.

O uso concomitante de benzodiazepínicos esteve associado com uma resposta menor para os grupos ETCC ativa - placebo e ETCC simulada – sertralina ($p=0,03$). Este achado sugere que o uso de benzodiazepínicos diminuiu a resposta da ETCC e da sertralina quando estas se encontram isoladas, mas não quando combinadas. Ainda, depressão melancólica e uso de ETCC estiveram associadas ($p=0,03$), sendo um preditor de boa resposta terapêutica. Discutiremos o significado destes achados adiante.

As variáveis duração do tempo de *washout* (contínua, em dias), idade (contínua, em anos), gênero, número de episódios depressivos prévios (contínua), uso de antidepressivo no momento da triagem (dicotômica), duração do TDM (contínua, em anos), depressão atípica (dicotômica), distímia (dicotômica) e transtorno ansioso co-mórbido (dicotômica) não apresentaram efeitos principais ou interações com as variáveis entre-grupos – em outras palavras, elas não foram preditoras de resposta.

Tabela 6.12 - Preditores de resposta.

Variável preditora	Efeito principal		Interação com ETCC		Interação com sertralina		Interação de 3ª ordem	
	F	p	F	p	F	p	F	p
Gravidade inicial	5,94	0,01	0,82	0,36	0,05	0,82	8,27	<0,01
Idade (anos)	0,01	0,91	0,83	0,36	0,36	0,55	0,01	0,99
Gênero	0,47	0,49	0,03	0,87	1,85	0,17	2,01	0,16
Uso AD quando triado	0,05	0,82	0,2	0,65	2,7	0,11	1,28	0,26
Em uso de BDZ	2,38	0,12	0,49	0,48	0,04	0,83	4,91	0,03
Tempo de <i>washout</i> (dias)	0,01	0,95	0,94	0,33	0,04	0,83	0,41	0,52
Duração do episódio índice (semanas)	3,29	0,07	0,69	0,4	1,43	0,23	1,83	0,17
No de episódios prévios	0,65	0,42	2,59	0,11	1,44	0,23	1,4	0,24
Duração do TDM (anos)	0,04	0,83	0,01	0,92	0,38	0,53	0,01	0,9
<i>Resistência ao tratamento</i>								
0-1 vs. >1 ttos falhos	6,2	0,01	0,34	0,55	0,29	0,58	0,02	0,89
0-2 vs. >2 ttos falhos	2,35	0,12	0,14	0,71	0,11	0,74	0,33	0,56
Depressão melancólica	0,29	0,58	4,7	0,03	0,48	0,49	0,22	0,64
Depressão atípica	0,23	0,63	0,09	0,76	0,02	0,89	0,21	0,64
Distímia	2,7	0,11	2,29	0,13	0,1	0,75	0,05	0,83
<i>Co-morbidade com Tr.</i>								
Ansioso	0,2	0,65	0,59	0,44	0,1	0,74	0,08	0,78

A tabela mostra os resultados dos modelos lineares gerais tendo como variável dependente a diferença de escore de MADRS entre a avaliação inicial e 6ª semana, e variáveis independentes cada variável preditora (efeito principal) e interações com ETCC (estimulação transcraniana por corrente contínua), sertralina e com ambas (interação de 3ª ordem). AD= antidepressivo, BDZ = benzodiazepínico, tto = tratamento. Em **negrito** destacam-se as associações significativas.

6.6 EFICÁCIA DO CEGAMENTO

Ao final do tratamento, solicitamos aos participantes que “adivinhassem” a intervenção a que foram submetidos e que graduassem a certeza que tinham em relação a isto de acordo com uma escala Likert (1- “nenhuma certeza” até 5 – “certeza total”). Quando optamos pela análise mais conservadora (“adivinhação” simples, sem levar em conta a escala Likert – desta maneira um participante é forçado a escolher uma das opções, mesmo sem certeza alguma), podemos observar que, tanto para ETCC quanto para sertralina, os participantes “adivinharam” significativamente mais que o acaso ($\chi^2= 5,1$, $p<0,03$ e $\chi^2= 11,4$, $p<0,01$, respectivamente). Interessantemente, o padrão de adivinhação foi relativamente balanceado em relação à sertralina (59% acreditaram que recebiam placebo e 41%, sertralina), porém não em relação à ETCC, em que mais participantes acreditaram que estavam recebendo estimulação ativa do que simulada (73% vs. 27%). Para as duas intervenções os participantes foram moderadamente confiantes em suas escolhas (média de 3,6 pontos na escala Likert de 1 a 5, para ETCC e sertralina). (Tabela 6.13)

Tabela 6.13 - Eficácia do cegamento (todos os participantes).

ETCC			
Grupo adivinhado	Grupo sorteado		Total
	ETCC Simulada	ETCC ativa	
ETCC Simulada	18	9	27
ETCC ativa	31	44	75
Total	49	53	$\chi^2= 5,1$, $p=0,03$
Sertralina			
Grupo adivinhado	Grupo sorteado		Total
	Placebo	Sertralina	
Placebo	39	21	60
Sertralina	13	29	42
Total	52	50	$\chi^2= 11,4$, $p<0,01$

Em uma segunda análise, verificamos a eficácia do cegamento para os participantes com certeza total ou quase total (notas 4 ou 5) em relação à crença do grupo em que se encontravam (Tabela 6.14) Neste caso, participantes continuaram “adivinhando” o uso de

sertralina significativamente mais que o acaso ($\chi^2= 10, p<0,01$), porém não o uso da ETCC ($\chi^2= 2,8, p=0,09$).

Tabela 6.14 - Eficácia do cegamento (apenas aqueles com certeza total ou quase total no tratamento recebido).

ETCC			
Grupo adivinhado	Grupo sorteado		Total
	ETCC Simulada	ETCC ativa	
ETCC Simulada	9	4	13
ETCC ativa	21	28	49
Total	30	32	$\chi^2= 2,8, p=0,09$
Sertralina			
Grupo adivinhado	Grupo sorteado		Total
	Placebo	Sertralina	
Placebo	24	13	37
Sertralina	6	19	25
Total	30	32	$\chi^2= 10, p<0,01$

Finalmente, participantes que apresentaram resposta clínica com ETCC adivinharam corretamente o grupo em que se encontravam ($\chi^2= 6,03, p=0,01$), enquanto que aqueles que não tiveram resposta não adivinharam corretamente o seu grupo ($\chi^2= 0,16, p=0,69$). As pessoas com resposta clínica também apresentaram uma média de confiança na escolha significativamente maior que os que não tiveram resposta clínica ($p=0,04$) (Tabela 6.15).

Tabela 6.15 - Eficácia do cegamento no grupo ETCC (respondedores vs. não-respondedores).

Não-respondedores			
Grupo adivinhado	Grupo sorteado		Total
	ETCC Simulada	ETCC ativa	
ETCC Simulada	14	21	35
ETCC ativa	8	15	23
Total	22	36	$\chi^2= 0,16 p=0,69$
Respondedores			

Grupo adivinhado	Grupo sorteado		Total
	ETCC Simulada	ETCC ativa	
ETCC Simulada	4	10	14
ETCC ativa	1	29	30
Total	5	39	$\chi^2 = 6,1, p=0,01$

SELECT-TDCS, fase I

7. DISCUSSÃO

7.1 ACHADOS PRINCIPAIS

Este ensaio clínico avaliou a eficácia da ETCC no tratamento da depressão em 120 pacientes com Transtorno Depressivo Maior, selecionados de uma amostra de pouco mais de 500 voluntários, que foram randomizados em 4 grupos (ETCC simulada – placebo, ETCC simulada – sertralina, ETCC ativa – placebo e ETCC ativa – sertralina), os quais tinham as mesmas características clínicas e demográficas ao início do estudo. Os resultados obtidos confirmam de maneira geral as nossas hipóteses principais, como apresentado abaixo. O presente estudo é também o único estudo fatorial no campo da estimulação cerebral não-invasiva em que se comparou os efeitos individuais da estimulação cerebral contra um tratamento antidepressivo, e também em combinação com este.

7.1.1 Eficácia da ETCC ativa vs. simulada

A ETCC ativa mostrou-se um tratamento eficaz para a depressão maior. O padrão de melhora foi estatística e clinicamente significativo para a medida de desfecho primário (escala MADRS). Na análise fatorial marginal (ou seja, independente do uso ou não da sertralina) observou-se, na 6ª semana do estudo, que os participantes que receberam ETCC ativa tiveram uma redução de 47% dos sintomas, enquanto que aqueles que receberam ETCC simulada apresentaram uma redução de apenas 24%. Na análise dentro das células (considerando os 4 grupos), observou-se que os participantes do grupo ETCC ativa – placebo tiveram uma redução de 39% dos sintomas, enquanto que o grupo ETCC simulada – placebo apresentou uma redução de 18%. Isto se traduziu em uma diferença significativamente estatística entre os grupos de 5,6 pontos (IC 95% de 1,3 a 10), o que também é clinicamente significativa de acordo com os critérios do *National Institute of Clinical Excellence*, que estabelece uma diferença de 3 pontos como clinicamente relevante (Middleton, Shaw, Hull, & Feder, 2005). A ETCC ativa também apresentou efeitos rápidos de acordo com a análise fatorial marginal, com uma diferença estatisticamente significativa de melhora de 41% vs. 29% para a ETCC simulada. No entanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa na análise por grupo, “dentro da célula”. Resultados semelhantes foram observados também nas escalas HDRS, CGI e no questionário auto-aplicável de Beck. A eficácia da ETCC também foi

demonstrada considerando as taxas de remissão e resposta, que foram superiores ao grupo sham. Ainda, o grupo ETCC ativa-placebo apresentou resposta clínica de 43% na 6ª semana (vs. 17% para o grupo ETCC simulada-placebo) e remissão clínica de 40% (vs. 13%) – ambas as comparações são estatisticamente significativas.

7.1.2 Comparação da ETCC vs. sertralina

A ETCC ativa mostrou-se, de maneira geral, tão eficaz quanto a sertralina no tratamento da depressão. Na análise fatorial marginal (comparando os fatores sertralina e ETCC) observou-se redução semelhante dos sintomas para sertralina (43%) e ETCC ativa (47%). Na análise dentro das células, houve uma redução de sintomas semelhante para ETCC simulada-sertralina (30%) vs. ETCC ativa – placebo (40%), com a comparação direta (“*head-to-head*”) mostrando uma diferença que, apesar de favorecer o grupo ETCC ativa-placebo, não foi estatisticamente significativa (2,6 pontos, IC 95% de -2,9 a 8,13). As taxas de resposta (33,3%) e remissão (30%) do grupo ETCC simulada-sertralina, apesar de menores do que no grupo ETCC ativa – placebo (43,3% e 40%, respectivamente), também não foram significativamente diferentes, bem como a redução dos sintomas medidos nas outras escalas de avaliação.

7.1.3 Efeito antidepressivo combinado da ETCC ativa - sertralina

Os efeitos antidepressivos observados no grupo de sujeitos que receberam o tratamento combinado foi robusto e maior em relação aos demais grupos em quase todos os desfechos analisados. Para a medida de desfecho primário, participantes deste grupo apresentaram diferenças clinicamente significativas em relação ao grupo ETCC simulada – placebo (11,5 pontos; IC 95% de 6,03 a 17,01), ao grupo ETCC simulada – sertralina (8,5 pontos, IC 95% de 2,96 a 14,03) e ao grupo ETCC ativa – placebo (5,9 pontos, IC 95% 0,36 – 11,43). Este efeito também foi observado considerando as altas taxas de resposta (63%) e remissão (47%) em relação aos demais grupos, sendo também reproduzido nas demais escalas de avaliação clínica. Finalmente, o tratamento combinado foi associado a um declínio mais rápido nos sintomas depressivos em relação aos demais grupos: já ao final da 2ª semana de avaliação, participantes deste grupo apresentavam uma redução média de 48% dos sintomas, o que foi estatisticamente superior aos demais grupos (30% para ETCC simulada-placebo,

29% para ETCC simulada-sertralina e 34% para ETCC ativa-placebo).

7.1.4 Segurança da ETCC

De maneira geral, foi observada uma baixa taxa de eventos adversos tanto em pessoas que receberam ETCC ativa quanto simulada, sendo que apenas vermelhidão na pele (na região em que os elétrodos eram posicionados) esteve mais associado ao grupo ativo do que ao simulado. Vale notar, no entanto, que observamos tendências a taxas maiores de formigamento, sonolência e desconforto (na região da aplicação) para o grupo ativo. Os achados de nosso estudo são compatíveis com dados da literatura (Brunoni, Amadera, et al., 2011; Poreisz, Boros, Antal, & Paulus, 2007). Comparando, por exemplo, com uma revisão de efeitos adversos de ETCC realizada por nosso grupo (Brunoni, Amadera, et al., 2011), observaram-se frequências similares, com exceção para vermelhidão, tanto para o grupo ativo, para cefaléia (22% em nosso estudo vs. 14,8% na revisão), formigamento (37% vs. 39,3%) e vermelhidão de pele (25% vs. 8,7%), quanto para o grupo simulado (19% vs. 16,2% para cefaleia, 25% vs. 32,9% para formigamento e 8% vs. 10% para vermelhidão, respectivamente). Vale notar que nosso estudo realizou dez sessões *consecutivas* de ETCC, aumentando, por exemplo, a chance de ocorrer efeitos adversos decorrentes do uso cumulativo, como lesões de pele (Palm, et al., 2008). Além disso, utilizamos uma intensidade de corrente (2mA) e um período diário de estimulação (30 min) relativamente altos, quando comparados à literatura. Não observamos, porém, lesões de pele em nosso estudo. Provavelmente estes efeitos adversos foram minimizados através da padronização da técnica de uso de ETCC, com umidificação adequada das esponjas, recobrimo inclusive a área de inserção do fio no eletrodo de borracha, fazendo, assim, com que a densidade de corrente fosse homogênea na superfície da esponja. Além disto, a pele dos pacientes era inspecionada quanto à presença de lesões e prendia-se o cabelo das participantes para que estes não prejudicassem o contato dos elétrodos com a pele da cabeça. Não obstante, a maior taxa de “vermelhidão de pele” pode ter sido explicada pela estimulação consecutiva e continuada da pele.

Em relação aos desfechos cognitivos, na comparação do desempenho no início vs. ao fim do estudo, observa-se que houve ou uma melhora de desempenho ou manutenção do mesmo – em outras palavras, não houve qualquer teste em que se constatou piora de desempenho, para qualquer grupo. Em uma análise posterior, em que se explorou se a

melhora do desempenho estaria relacionada com as variáveis grupo ou resposta clínica, não se observaram efeitos destas variáveis no desempenho – ou seja, a melhora nos testes não pode ser explicada pelo grupo de tratamento ou pela melhora clínica da depressão, sugerindo, possivelmente, algum efeito de aprendizado (apesar do teste ter sido repetido uma única vez, 6 semanas depois) ou outro efeito não específico. Na verdade, apenas o teste de Stroop-palavras esteve associado às variáveis grupo e resposta, porém, para um pior desempenho no grupo ETCC simulada-placebo, e para as pessoas deste grupo que apresentaram resposta clínica. Interpretamos estes achados como espúrios (casuais), pois é biologicamente pouco plausível explicar a piora no desempenho de um teste cognitivo justamente para o grupo controle, que não recebeu qualquer intervenção ativa, sendo este desempenho ainda pior naqueles que melhoraram dos sintomas depressivos e, portanto, esperar-se-ia uma melhora cognitiva.

É importante notar, assim, que a ETCC não esteve associada a efeitos cognitivos adversos, corroborando a segurança da técnica (Tadini et al., 2011) e em contraste com, por exemplo, ECT, em que se observa piora destes testes até 6 meses após sessões de ECT (Sackeim, et al., 2007). Por outro lado, não reproduzimos dados de um estudo piloto (F. Fregni, Boggio, Nitsche, Rigonatti, & Pascual-Leone, 2006) que mostrava melhora de desempenho, em 18 pacientes com depressão, nos testes de Stroop e *span* de dígitos, após ETCC ativa vs. simulada. Este estudo, porém, avaliou pacientes logo após 5 sessões diárias, alternadas de ETCC, enquanto aqui avaliamos ao final de 6 semanas. Por outro lado, nossos resultados são semelhantes ao recente estudo de Loo et al. (2012) que, em uma amostra de 64 pacientes, não constatou melhora nos testes de *span* de dígitos, Stroop e outros em função do grupo de estimulação. Por fim, é possível que o uso de ferramentas de avaliação neurocognitiva mais sensíveis possam vir a demonstrar efeitos pró-cognitivos neste grupo de pacientes, conforme demonstrado em muitos estudos com pacientes saudáveis (F. Fregni, et al., 2005; Utz, Dimova, Oppenlander, & Kerkhoff, 2010).

Finalmente, observamos que o grupo ETCC ativa – placebo e ETCC sham – sertralina apresentaram taxas semelhantes de episódios de hipomania relacionadas ao tratamento (uma para cada grupo) e nenhum episódio de mania. Contudo, no grupo ETCC ativa - sertralina houve três episódios de hipomania e dois de mania. Durante a fase piloto deste estudo foi observado um outro episódio de hipomania em um paciente recebendo ETCC que utilizava previamente sertralina, a qual foi mantida (Baccaro, et al., 2010b). Outros dois episódios de

indução hipomaníaca também foram relatados com ETCC: Arul-Anandam et al. (2010) descreveram uma hipomania transitória após ETCC anódica em um homem deprimido, enquanto que Gálvez et al. (2011) relataram um episódio de hipomania após um episódio de estimulação fronto-extracefálica em uma mulher bipolar utilizando nortriptilina e lítio. Finalmente, Loo et al. (2012) descreveram um caso de hipomania com ETCC anódica. Por outro lado, vale lembrar que um estudo (Brunoni, Ferrucci, et al., 2011) observou melhora clínica da depressão em pacientes bipolares, em tratamento com estabilizadores de humor, que receberam ETCC. Futuros estudos devem continuar investigando ativamente o risco de episódios hipomaniacos ou maníacos com o uso de ETCC em pacientes com transtornos de humor, especialmente se houver terapia farmacológica concomitante.

7.1.5 Preditores de resposta

Conforme observado em estudos clínicos com tratamentos antidepressivos, gravidade, refratariedade e cronicidade do episódio depressivo foram variáveis associadas a uma menor resposta terapêutica. A única associação específica com ETCC foi, contudo, a presença de depressão melancólica. Em outras palavras, em nosso estudo, a depressão melancólica não esteve associada com resposta, de maneira geral, porém a presença desta condição esteve associada a uma *melhor* resposta terapêutica em pacientes que receberam ETCC. Isto é particularmente interessante porque este subtipo de depressão (caracterizado por retardo psicomotor, insônia, perda ponderal, tristeza específica, culpa excessiva, variação circadiana do humor e humor não reativo ao ambiente) é tida como uma depressão essencialmente endógena (Rush & Weissenburger, 1994). Além disso, um estudo recente de Baeken e colegas (2010) mostrou boa resposta da EMTr para a depressão melancólica. Possivelmente, estas técnicas de estimulação cerebral não invasiva (EMTr e ETCC), ao atuar primariamente no córtex dorsolateral pré-frontal esquerdo, podem levar a uma melhora do retardo psicomotor mais acentuada, que é um dos sintomas cardinais da depressão melancólica. Por outro lado, inibidores seletivos da recaptura de serotonina (como a sertralina) são, de fato, menos eficazes na depressão melancólica, possivelmente pelos mecanismos fisiopatológicos deste subtipo de depressão relacionarem-se mais com uma disfunção dopaminérgica e noradrenérgica (Morris et al., 2009).

O outro preditor de resposta observado foi o uso concomitante de benzodiazepínicos. Apesar de o uso destas medicações ter sido desestimulado e diminuído para uma dose máxima

de 20mg/dia de diazepam ou equivalente, observamos que participantes do grupo ETCC ativa-placebo e ETCC simulada-sertralina tiveram menor resposta com o uso de benzodiazepínicos, os quais não interferiram nos outros dois grupos. Possivelmente, benzodiazepínicos diminuem a excitabilidade cortical e ativam os interneurônios GABAérgicos, com efeitos opostos, portanto, à ETCC anódica. Por outro lado, tal efeito prejudicial pode não ter sido observado no grupo ETCC ativa –sertralina pois este antidepressivo, ao aumentar a excitabilidade cortical e favorecer a potenciação sináptica, pode ter contrabalançado os efeitos do benzodiazepínico.

7.2 VALIDADE INTERNA

7.2.1 Desenho fatorial

O desenho fatorial é um ponto importante deste estudo, que permitiu que os efeitos individuais da ETCC fossem avaliados comparativamente a um controle placebo “puro”(grupo ETCC-simulada/placebo) e um controle ativo (ETCC-simulada - sertralina), bem como os efeitos combinados da ETCC em conjunto com a sertralina. A ausência de interação estatística entre os fatores ETCC e sertralina demonstrou que cada fator atua de maneira independente (ou seja, o efeito de um fator não se modifica de acordo com o nível do outro fator) e portanto foi possível realizar análises marginais (por fator). A ausência de interação estatística, no entanto, não significa que não haja efeitos clinicamente aditivos com a intervenção combinada, pelo contrário, significa que a eficácia das duas intervenções é a soma de cada uma.

Assim, do ponto de vista clínico e neurobiológico, foi possível provar que a combinação de ETCC ativa com sertralina levou a uma resposta maior e mais rápida do que cada intervenção isolada. Considerando que o TDM não está relacionado apenas com uma assimetria pré-frontal mas também como uma hiperativação límbica / hipoativação cortical (E. A. Murray, Wise, & Drevets, 2011), uma hipótese para explicar estes efeitos combinado é que a ETCC agiria primariamente através do aumento da atividade cortical, enquanto que a sertralina (e os antidepressivos de uma maneira geral) agiriam primariamente na desativação (*down-regulation*) de algumas áreas límbicas (por exemplo, amígdala). De fato, Quidé e

colegas (2012) realizaram uma revisão sistemática de achados de neuroimagem comparando intervenções farmacológicas vs. psicoterápicas no tratamento de pessoas com depressão e ansiedade. Os autores constataram que os fármacos levavam a uma normalização da “rede do medo” (sic, *fear network*), composta pelo córtex pré-frontal ventromedial, hipocampo e amígdala, enquanto que as psicoterapias pareciam aumentar a atividade e o recrutamento de áreas frontais, especialmente o giro cingulado anterior, parecendo, assim, que estas intervenções agem por mecanismos distintos, de “cima para baixo” (*top-down*, psicoterapia) e de “baixo para cima” (*bottom-up*, fármacos). Analogamente, podemos sugerir que a ETCC ativa combinada com sertralina pode ter agido nestes dois circuitos simultaneamente, levando a efeitos aditivos. Aqui, estudos futuros com técnicas de neuroimagem (ressonância magnética funcional) e/ou marcadores específicos da atividade destas regiões (por exemplo, marcadores psicofisiológicos de estresse/ansiedade) serão cruciais para confirmar esta hipótese.

7.2.2 Atrito

A taxa de atrito de 7,5% ao final das duas semanas consecutivas de estimulação (ou seja, 9 de 120 pacientes saíram do estudo) e de 14% (17 de 120) ao final de 6 semanas de estudo. Estes 17 participantes estiveram igualmente distribuídos pelos grupos, sendo que 3 saíram por condições clínicas, 2 por virada (hipo)maníaca, 2 por ideação suicida, 6 por faltas nas duas primeiras semanas de estudo e 4 por razões não-identificadas. Em comparação, o estudo de Loo et al. (2012), que estudou a eficácia da ETCC em 64 pacientes com depressão, apresentou 6 perdas (11%) ao fim de três semanas consecutivas de estimulação e 12 perdas (18%) ao final do estudo, em 6 semanas. A taxa de *drop-outs* foi, portanto, similar ou ligeiramente menor em comparação a este outro estudo que verificou a eficácia da ETCC; contudo, o protocolo destes autores realizou 15 sessões consecutivas (em dias da semana), enquanto que nós realizamos 10 sessões.

Em nosso estudo, praticamente metade das perdas de pacientes ocorreu na fase inicial. Esta fase era bastante trabalhosa para os participantes, que tinham de ir diariamente ao HU-USP, levando em conta todas as dificuldades de locomoção na cidade de São Paulo sendo também que sintomas de depressão (anedonia, desesperança, anergia, fadiga, irritabilidade etc.) favorecem a perda de seguimento. Na verdade, esperávamos que esta taxa de atrito precoce tivesse sido ainda maior caso não tomássemos algumas medidas para minimizá-la,

tais como permitir faltas não consecutivas, adotar horários flexíveis para realizar as sessões diárias de estimulação e ligar para os participantes que potencialmente poderiam faltar. Ainda, mais da metade dos participantes da pesquisa eram funcionários, alunos ou docentes da USP, o que pode ter favorecido uma adesão maior, tanto por proximidade quanto por fatores culturais (por exemplo, disposição para participar de pesquisa científica). A taxa de atrito, ainda, foi menor que observada em ensaios clínicos com antidepressivos (Heo, Papademetriou, & Meyers, 2009). Finalmente, validade interna do estudo foi preservada na análise dos dados pois foi utilizado o método de intenção de tratamento por última observação realizada (*last observation carried forward, LOCF*).

7.2.3 Cegamento

O método de cegamento utilizado na ETCC consistiu em realizar uma estimulação breve, de cerca de 60 segundos, para então desligar o aparelho – desta maneira, haveria a sensação de formigamento, “pinicação” e outros efeitos locais da ETCC, mimetizando a ETCC ativa, porém sem efeitos ativos propriamente ditos, que ocorrem a partir de 3 minutos de estimulação (Nitsche & Paulus, 2000). Esta é a técnica padrão utilizada em estudos com ETCC, sendo que Gandiga e colegas (2006) verificaram que a ETCC a 1mA (0,4 mA/m²) ativa vs. simulada era indistinguível para participantes e examinadores. No entanto, em um estudo mais recente, Ambrus e colegas (2012) observaram que a ETCC ativa vs. simulada a 1mA era confiável para participantes, mas não para examinadores, que descobriam o tipo de estimulação de acordo com o relato dos participantes.

Em estudos clínicos utilizando ETCC de forma consecutiva, Loo et al. (2012) e Palm et al. (2011), estimulando a 2mA por 15 dias e a 1-2 mA por 10 dias, respectivamente, não observaram quebra de cegamento (ou seja, os participantes não “adivinharam” o grupo que se encontravam além do acaso). Em nosso estudo uma situação peculiar ocorreu, uma vez que os participantes adivinharam, além do acaso, a intervenção que receberam, porém tanto farmacológica quanto não-farmacológica, ao final de 6 semanas de estudo. No entanto, nos dois casos eles foram apenas moderadamente confiantes quanto ao grau de certeza que tinham (nota média de 3,5 em uma escala de 1 a 5). Ainda, considerando apenas os participantes muito confiantes ou extremamente confiantes (notas 4 e 5) quanto à intervenção que tinham recebido, estes adivinharam além do acaso apenas para sertralina, mas não para ETCC. Finalmente, os participantes que melhoraram receberam ETCC e adivinharam a intervenção,

enquanto que os que receberam ETCC e não melhoraram não conseguiram identificar corretamente o grupo em que se encontravam. Pode-se concluir, portanto, que a “adivinhação” além do acaso não esteve necessariamente relacionada à validade do cegamento e sim à melhora dos sintomas depressivos, o que costuma ser observado na literatura (Fergusson, Glass, Waring, & Shapiro, 2004).

7.2.4 Dosagem de sertralina

A dose de sertralina em 50mg/dia pode ter sido insuficiente para alguns participantes, apesar da nossa amostra não ter sido particularmente refratária. Mesmo assim, a dose inicial de 50mg/dia é recomendada de acordo com os manuais de psiquiatria para o tratamento de depressão (D. Taylor, Paton, & Kapur, 2009). Doses maiores de sertralina também trazem mais efeitos adversos (Papakostas, Charles, & Fava, 2010) o que poderia levar a uma quebra de cegamento, o que foi um fator importante para escolher a dose de 50mg/dia, já que, para este estudo fatorial, era necessário que o cegamento fosse igualmente efetivo tanto para a intervenção farmacológica quanto para a não-farmacológica. Outra razão importante para a escolha da dosagem de 50mg/dia era que o grupo com ETCC ativa/sertralina estaria recebendo duas intervenções simultaneamente, com o risco potencial de virada (hipo)maníaca. Consideramos que uma dose maior de sertralina poderia levar a um risco maior de virada (hipo)maníaca e, por uma questão de segurança, também optamos por esta dose “menor”.

Finalmente, o objetivo deste estudo não era avaliar a eficácia da sertralina (que é um medicamento já extensivamente estudado e de comprovada eficácia) mas sim de avaliar tanto a eficácia da *associação* com a ETCC, bem como *em comparação* com a ETCC. No primeiro objetivo, o uso de uma dose inicial é interessante com o objetivo de aumentar efeitos terapêuticos sem aumento de efeitos adversos. Ainda, metodologicamente o uso de doses maiores poderia levar a um “efeito teto” e diminuir a diferença entre os grupos – em um exemplo teórico, se duas intervenções individualmente tem resposta de 60% cada, as duas juntas podem levar a um efeito máximo de 100% e neste caso não seria possível provar os seus efeitos aditivos (na prática, e devido a heterogeneidade do transtorno depressivo, respostas clínicas em mais de 60% da amostra não costumam ser observadas, com possível exceção para ECT). No segundo objetivo (comparar ETCC vs. sertralina), o uso da sertralina em 50mg/dia, como é costumeiramente utilizada no início do tratamento da depressão, serve

como um índice relativo de eficácia da ETCC, traduzindo, em termos pragmáticos, o tamanho de efeito desta intervenção.

7.2.5 Wash-out

A realização de descontinuação medicamentosa ou *wash-out* é uma técnica comumente utilizada em ensaios clínicos na neuromodulação. Conforme uma revisão recente que realizamos com estudos de EMTr para depressão (Brunoni & Fregni, 2011) cerca de 80% utilizaram este procedimento. O *wash-out* é vantajoso pois evita que haja um viés de confusão entre a resposta observada e o uso prévio de medicações – no caso deste ensaio, por exemplo, os efeitos da ETCC e/ou da sertralina poderiam ter sido diferentes caso os participantes estivessem utilizando concomitantemente antidepressivos, o que poderia comprometer a validade interna do estudo. Como o *wash-out* é realizado antes do início propriamente dito do ensaio clínico iniciar-se, ele também acaba funcionando como uma fase de *run-in*, ou seja, de um período de tempo entre a triagem e o início do ensaio, o que tem a vantagem de excluir pacientes que melhorem (por ex., por regressão à média) e deixem de ser elegíveis na pesquisa. Na verdade, o *wash-out* procura mimetizar a situação do participante “livre de medicamentos” através da retirada destes medicamentos antes do início do estudo. Uma exceção é o uso de benzodiazepínicos: estes normalmente não costumam ser retirados pela síndrome de dependência que muitos pacientes apresentam quando do seu uso prolongado, tornando impraticável sua retirada. Mesmo assim, é prática comum estabelecer uma dose teto de uso diário (como em nosso estudo, com 20mg/dia de diazepam ou equivalente), diminuindo o uso até estas doses.

A realização do *wash-out*, contudo, apresenta algumas dificuldades. Uma delas é o tempo mínimo de sua duração: períodos muito longos são eticamente questionáveis, uma vez que tiram-se antidepressivos em pessoas com quadro de depressão moderada a grave, enquanto que períodos curtos podem também levar a um viés de confusão ao desestabilizar o quadro clínico e, de certa forma, interferir no tamanho de efeito da intervenção. Recomenda-se que o período de retirada dure 5 meia-vidas da droga (Leucht, et al., 2008), o que fica em torno de 1-2 semanas para a maioria das drogas psiquiátricas, com exceção da fluoxetina (5 semanas). Na prática, este tempo de 1-2 semanas costuma ser maior, por exemplo, no uso de certas drogas com sintomas de descontinuação (como paroxetina e venlafaxina) e em indivíduos usando múltiplas drogas e/ou em doses altas. Em nosso estudo, o tempo de *wash-*

out foi estabelecido para ser de, no mínimo, 1 semana, porém a duração média foi maior (18 dias) por conta destes motivos. Participantes que fizeram o *wash-out* mínimo (7 dias) estiveram igualmente distribuídos nos 4 grupos no início do estudo e não apresentaram respostas diferentes (em outras palavras, *wash-out* não foi um preditor de resposta). Assim, o uso desta técnica foi eficaz em nosso estudo, garantindo uma amostra livre de medicamentos e aumentando a validade interna do estudo.

Finalmente, há alternativas para o *wash-out*: uma delas é recrutar apenas pacientes “virgens” de medicamentos para o episódio depressivo atual, porém esta opção é pouco viável no caso da depressão, que possui alta prevalência e é tratada na atenção primária, secundária e terciária de saúde. Outra opção seria recrutar participantes em doses estáveis de medicação por um determinado período de tempo, para minimizar a influência destes medicamentos no efeito da intervenção. Recomenda-se que este tempo seja de, no mínimo, 6-8 semanas sendo idealmente de 3 meses, pois alguns estudos, por exemplo, o STAR*D, mostrou que efeitos terapêuticos de antidepressivos podem ser observados em até 14 semanas após seu início (Sinyor, et al., 2010).

7.3 VALIDADE EXTERNA

7.3.1 Outros estudos na ETCC na depressão

Os resultados que observamos vão de acordo com dados obtidos nos estudos pilotos em ETCC. Os ensaios que avaliaram sujeitos sem uso de medicação apresentaram resultados semelhantes aos nossos (F. Fregni, Boggio, Nitsche, Marcolin, et al., 2006) (Boggio, Rigonatti, et al., 2008). O ensaio recente de Loo et al. (2012) que recrutou 64 participantes em farmacoterapia antidepressiva prévia, também mostrou resultados semelhantes aos nossos. Por exemplo, Loo et al. observaram uma diferença entre os grupos ETCC ativa e simulada de 4,3 pontos nos escores MADRS na semana 3 (tempo de desfecho principal), enquanto nós observamos uma diferença de 1,6; 3,5; e 5,6 pontos nas semanas 2, 4 e 6, respectivamente. Nossos resultados também confirmaram achados obtidos em ensaios abertos de ETCC, por exemplo, Ferrucci et al. observaram melhora de 30% nos sintomas depressivos (medidos pela escala BDI) após 5 dias de estimulação (enquanto nós observamos melhora de 34% em 2 semanas)(Ferrucci, Bortolomasi, Vergari, et al., 2009), enquanto que Dell’Osso et al. (2011) observaram uma taxa de resposta de 30% na escala HDRS em 2 semanas, resultados também

semelhantes aos nossos.

Um aspecto importante é que os protocolos de ETCC utilizados nos ensaios foram bastante diferentes em relação ao número de sessões (cinco (F. Fregni, Boggio, Nitsche, Marcolin, et al., 2006; C. K. Loo, et al., 2010), cinco duas vezes ao dia (Brunoni, Ferrucci, et al., 2011; Dell'osso, et al., 2011; Ferrucci, Bortolomasi, Brunoni, et al., 2009; Ferrucci, Bortolomasi, Vergari, et al., 2009), dez (Boggio, Rigonatti, et al., 2008; Palm, et al., 2011) e quinze (C.K. Loo, et al., 2012)), posição do eletrodo de referência (supra-orbital (Boggio, Rigonatti, et al., 2008; F. Fregni, Boggio, Nitsche, Marcolin, et al., 2006; C.K. Loo, et al., 2012; C. K. Loo, et al., 2010; Palm, et al., 2011) e F3 (Brunoni, Ferrucci, et al., 2011; Dell'osso, et al., 2011; Ferrucci, Bortolomasi, Brunoni, et al., 2009; Ferrucci, Bortolomasi, Vergari, et al., 2009)) e dose (1mA (F. Fregni, Boggio, Nitsche, Marcolin, et al., 2006; C. K. Loo, et al., 2010) e 2mA (Boggio, Rigonatti, et al., 2008; Brunoni, Ferrucci, et al., 2011; Dell'osso, et al., 2011; Ferrucci, Bortolomasi, Brunoni, et al., 2009; Ferrucci, Bortolomasi, Vergari, et al., 2009)); o que significa que comparações diretas entre os ensaios devem ser feitas com cautela. Isto também pode explicar algumas diferenças entre os resultados observados no nosso estudo e os de Loo et al. (2012; 2010).

Diferentemente da maioria dos estudos com ETCC, contudo, este presente estudo tinha uma amostra com uma duração relativamente pequena do episódio depressivo índice e um grau pequeno de resistência ao tratamento medicamentoso. Como maior refratariedade e cronicidade associam-se com menor resposta, isto pode ter favorecido respostas mais robustas em nosso estudo. De fato, foi observado que estas duas variáveis foram fatores preditores de resposta. Por outro lado, estas variáveis influenciaram de forma homogênea todos os grupos (uma vez que não houve interação entre estes), de forma que estas não comprometeram a comparação de eficácia entre grupos e, portanto, a interpretação e validade das hipóteses do estudo.

7.3.2 Estudos recentes da EMTr na depressão

Embora ETCC e EMTr sejam duas técnicas diferentes, ambas guardam algumas similaridades, especialmente clínicas (efeitos colaterais mínimos, necessidade de aplicação diária, intervenção não-farmacológica), que tornam interessante uma comparação da eficácia entre elas. Assim, é interessante comparar os resultados que obtivemos aqui com os de dois

ensaios clínicos randomizados, placebo-controlados, multicêntricos para depressão que usaram EMTr.

Um deles, de O'Reardon e colegas (2007) avaliou 301 pacientes, que não usavam antidepressivos, usando EMTr ativa ou simulada, 5 vezes por dia, por 4 a 6 semanas. Interessantemente, a análise estatística *a priori* não demonstrou superioridade da EMTr ativa vs. simulada, mas todos os desfechos secundários mostraram. Este estudo observou resposta de 18% e 23% para ativo (vs. 11% e 12% para simulada) e remissão de 7% e 14% (vs. 6% e 5%) na 4ª e 6ª semana do estudo. O outro estudo, de George e colaboradores (2010), recrutou 199 pacientes sem medicação para receber EMTr ativa ou simulada, por 3 semanas de tratamento. Os autores observaram uma remissão de 14%, superior a estimulação simulada (5%), sendo este o desfecho primário.

Desta maneira, os resultados que observamos parecem maiores em relação aos obtidos nestes ensaios fase III de EMTr. Contudo, nosso desfecho primário foi em seis semanas, contra quatro semanas para o estudo de O'Reardon et al. e cinco semanas para o estudo de George et al. Além disto, estes estudos recrutaram pacientes com no mínimo falência de um regime terapêutico, enquanto que nós não adotamos este critério de elegibilidade (na verdade, quase 30% de nossa amostra nunca havia utilizado antidepressivos). Como refratariedade associa-se inversamente à resposta terapêutica, este fator pode ter explicado a resposta clínica maior em nosso estudo em comparação aos supracitados. Nossa amostra é mais comparável aos níveis 1 e 2 do conjunto de estudos STAR*D (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*) em que se encontravam sujeitos com baixa refratariedade medicamentosa e mesmo tempo de duração do episódio índice (Trivedi, et al., 2006). Nesta amostra as taxas de resposta e remissão foram similares ao nosso estudo.

7.3.3 Importância clínica

Nossos resultados mostraram eficácia comparável da ETCC com o antidepressivo sertralina, o qual é comumente utilizado no tratamento da depressão. Uma primeira implicação clínica, portanto, é que a ETCC poderia ser utilizada como uma alternativa aos antidepressivos. Contudo, a utilização de antidepressivo (tomar uma pílula diariamente) é, na verdade, mais fácil do que receber ETCC (dez dias consecutivos de estimulação em um centro de pesquisa). Além disto, não observamos uma velocidade de ação mais rápida para ETCC do

que antidepressivo, contrariamente ao observado por Boggio e colegas (2008). De maneira geral, o tamanho de efeito observado no grupo de pessoas que recebeu ETCC somente foi similar ao observado na literatura (Kalu, et al., 2012). Portanto, não deve ser esperado que a ETCC seja uma primeira linha de tratamento na depressão, principalmente para casos leve a moderados e não complicados. Por outro lado, certos grupos de pacientes (como gestantes, mulheres que amamentam, pessoas com insuficiência hepática ou renal, pessoas que usam muitos remédios clínicos, entre outros) poderiam se beneficiar desta alternativa terapêutica ao evitar o uso de antidepressivos ou mesmo aqueles que optem por usar uma estratégia não-farmacológica no tratamento da depressão. Ainda, observamos que a depressão melancólica respondeu melhor à ETCC, e não para a sertralina. Este resultado, se reproduzido em estudos futuros, pode sinalizar uma indicação específica para ETCC neste subgrupo de pacientes.

Do ponto de vista clínico, talvez o resultado mais importante tenha sido que o tratamento combinado levou a resultados mais rápidos e potentes, de maneira similar a outras técnicas neuromodulatórias como EMT repetitiva (Rossini, et al., 2005; Rumi et al., 2005) e eletroconvulsoterapia (Sackeim et al., 2009) – porém, aqui a ETCC apresenta algumas vantagens frente a EMTr e ECT, como menor custo, facilidade de aplicação diária e ausência de efeitos cognitivos. Pacientes graves, com ideação suicida ou hospitalizados seriam bons candidatos à terapia combinada que poderia, por exemplo, ser usada em hospitais psiquiátricos, ou que estão em serviço de hospital-dia (por exemplo CAPS – Centro de Atenção Psicossocial), acelerando a recuperação do quadro depressivo e diminuindo custos de internação.

Desta maneira, a ETCC poderia ser uma “estratégia de aceleração de resposta”, um tópico bastante discutido na psiquiatria atual (Nakajima, Suzuki, Watanabe, Kashima, & Uchida, 2009). Dentre os vários candidatos para acelerarem a resposta (ou seja, levarem a uma melhora clínica mais rápida), incluem-se o lítio (Crossley & Bauer, 2007), antipsicóticos atípicos (Pae, 2010), hormônio tireoidiano (Altshuler et al., 2001), privação de sono (Green et al., 1999) e muitas outras (Blier, 2001). Contudo, a privação de sono parece ter efeitos fugazes (que se perdem após uma noite de sono completo) e os remédios apresentam a desvantagem de que a associação medicamentosa muitas vezes persiste além da fase em que era necessário “acelerar” a resposta para também as fases de manutenção e continuação do antidepressivo, somando-se, a longo prazo, custos e efeitos colaterais. Aqui, a neuromodulação é interessante por ser uma estratégia focada, voltada para a fase aguda do

quadro, que pode induzir efeitos mais rápidos quando combinada aos antidepressivos.

7.4 DIREÇÕES FUTURAS

Como todo estudo, este responde algumas questões e abre muitas outras. Uma especialmente interessante é como desenvolver protocolos de uso otimizado de ETCC para a prática clínica, por exemplo, através da adequação de parâmetros de uso como o número ideal de sessões e a frequência destas. Estudos futuros devem verificar qual o número ótimo de sessões, e o espaço ideal entre elas. Neste contexto de facilidade de uso, deve-se lembrar que a ETCC é um aparelho portátil e que não requer um manuseio especializado – é teoricamente possível, portanto, desenvolver aparelhos que permitam o uso domiciliar, dado que algumas regras básicas de segurança de uso possam ser atendidas. Caso estes aparelhos possam ser desenvolvidos, a ETCC consolidar-se-ia, de fato, como uma alternativa terapêutica extremamente interessante para a depressão, aproximando-se da facilidade de uso dos antidepressivos, sem seus efeitos colaterais e interações medicamentosas.

Outra questão em aberto é como utilizar ETCC no tratamento de manutenção do episódio depressivo (evitar recaídas do quadro), uma vez que o tempo de tratamento nesta fase costuma ser prolongado e é comumente feito com drogas antidepressivas. Como discutido anteriormente, as alternativas da EMTr são: (1) manutenção com antidepressivos; (2) manter o uso na fase de manutenção, porém com uma frequência menor (1x/semana ou menos, por exemplo) e (3) não manter o uso e repetir o curso agudo de ETCC quando houver recaída. Tais alternativas devem ser exploradas para a ETCC.

Outro aspecto inexplorado é se diferentes fármacos (ou sertralina em diferentes dosagens) poderia ter levado a um efeito combinado ainda maior. Por outro lado, devem ser considerados os riscos que este tipo de intervenção dupla poderia ter na emergência de episódios maníacos ou hipomaníacos, como observamos em nosso estudo. Estudos futuros, possivelmente usando desenhos adaptativos, poderão verificar quais antidepressivos associam-se melhor com a ETCC em termos de eficácia

8. VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NO ESTUDO SELECT-TDCS.

8.1 RELEVÂNCIA DO ESTUDO

O TDM e as doenças cardiovasculares estão intimamente relacionados, compartilhando fatores de risco ambientais (tabagismo, hábitos dietéticos, atividade física) (Jones-Webb, Jacobs, Flack, & Liu, 1996) e endofenótipos (disfunção autonômica, inflamação, agregação plaquetária) (Thomas, Kalaria, & O'Brien, 2004). O estudo SADHART (*Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial*) mostrou que o TDM após um evento coronariano agudo mais que dobrava a mortalidade após 7 anos de seguimento (Glassman, Bigger, & Gaffney, 2009). Interessantemente, as drogas antidepressivas também podem estar associadas com um risco cardiovascular maior. Por exemplo, o *Nurse's Health Study* – uma coorte de mais de 60.000 mulheres saudáveis – mostrou que os antidepressivos mais que triplicavam o risco de morte cardíaca súbita (Whang et al., 2009). Por outro lado, uma outra coorte com 26.000 pacientes mostrou efeitos cardiovasculares protetores dos antidepressivos (Garfield et al., 2011).

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) parece ser um dos elos entre a relação depressão – doença cardiovascular. Ela é uma técnica derivada do eletrocardiograma (ECG) comum e que, ao medir a batida cardíaca instantaneamente, consegue estimar o relativo balanço simpático – parassimpático atuando no coração. O íntimo relacionamento cérebro – coração – sistema autônomo já havia sido, sugerido, interessantemente, por Darwin (1872):

“[...] when the heart is affected it reacts on the brain; and the state of the brain again reacts through the vagus nerve on the heart; so that under any excitement there will be much mutual action and reaction between these, the two most important organs of the body”

Uma VFC diminuída sugere um predomínio de influência simpática: isto porque em uma reação de liberação simpática (tipo “luta ou fuga”) a regulação do coração e de outros órgãos é “capturada” pelo sistema nervoso autônomo (SNA), que, no caso do coração, leva a um aumento da FC, que passa a ocorrer de forma cadenciada, com menor variação. Por outro lado, uma VFC aumentada sugere que o coração esteja mais “livre” (menor controle do SNA) e, portanto, com maior predomínio parassimpático (ESC, 1996).

A VFC foi independentemente relacionada ao infarto do miocárdio (Bigger et al., 1992; Buccelletti et al., 2009) e também à depressão. Aqui, também é controverso se é a

depressão ou os antidepressivos que diminuem a VFC: enquanto Kemp e al. (2010), através de uma meta-análise, mostraram que deprimidos apresentam VFC menor que saudáveis, Licht et al. (2010), na coorte NESDA (*Netherlands Study of Depression and Anxiety*) sugerem que o uso de antidepressivos é que, na verdade, estaria relacionado a VFC diminuída. Este debate traz a tona a questão de marcadores de traço vs. estado para depressão: caso a VFC diminuída seja um marcador de *traço* de depressão (traduzindo uma hiperatividade simpática constante no indivíduo com depressão, mesmo remitido, possivelmente relacionado a *schemas* negativos de preocupação, medo, culpa etc. que são observados mesmo fora do episódio depressivo), isto significa que ela ficaria diminuída mesmo após a recuperação clínica, independentemente dos antidepressivos. Por outro lado, estando esta associada a um *estado* depressivo, a mesma deveria recuperar-se após a melhora clínica – como os dados de literatura não mostram que isto ocorre, então, provavelmente, os antidepressivos poderiam agir diminuindo a VFC, uma vez que estas drogas possuem atividade em vários receptores de neurotransmissores, tanto centrais quanto periféricos. Vale lembrar que esta é uma divisão heurística e, na prática, não mutuamente excludente: o indivíduo pode, por exemplo, apresentar uma atividade simpática aumentada em remissão e ainda maior durante o episódio depressivo. Em todas estas situações, é fundamental entender o papel dos antidepressivos na VFC e, caso estes tenham de fato efeitos adversos nela, desenvolver alternativas terapêuticas para pacientes com depressão com risco cardiovascular aumentado.

De acordo com este raciocínio, propusemos o uso da ETCC (como tratamento antidepressivo) para investigar esta questão (Brunoni, Lotufo, & Bensenor, 2011), levando em conta que esta técnica apresenta efeitos adversos mínimos e que estudos prévios não observaram, de forma consistente, alteração da VFC ou da frequência cardíaca com a ETCC (Beeli, et al., 2008; Vandermeeren, Jamart, & Ossemann, 2010). Como exposto em outros capítulos desta tese, o estudo SELECT-TDCS reuniu 120 pessoas com depressão que foram randomizadas para 4 grupos de tratamento, em um desenho fatorial, para receber sertralina vs. placebo e ETCC ativa vs. simulada. Neste sub-estudo, avaliamos, nesta amostra, a VFC ao início e ao fim de 6 semanas de tratamento. Caso a VFC se mantivesse diminuída, especialmente para o grupo ETCC e a despeito da melhora da depressão, isto favoreceria a hipótese de que a VFC é um marcador de traço depressivo. De maneira inversa, aumento da VFC, especialmente para a ETCC e com melhora da depressão, favoreceria a ideia de que ela é um marcador de estado da depressão. Finalmente, uma diminuição da VFC no grupo sertralina indicaria um possível efeito prejudicial dos antidepressivos na VFC.

8.2 MÉTODOS

A VFC foi coletada duas vezes: ao início do ensaio, após a entrevista clínica de avaliação inicial, porém antes da primeira sessão de ETCC e ao fim do ensaio, também após entrevista porém antes da última sessão de estimulação. Utilizou-se um ECG digital (Micromed, frequência de amostragem de 250Hz) para coleta de dados. Os elétrodos foram colocados nos membros e os sinais foram gravados de acordo com a onda R de maior amplitude (geralmente na derivação D2). O *software* Wincardio 4.4 foi usado para gerar as séries de intervalo R-R e o *software* Kubios HRV, para extrair as medidas de VFC, além da correção de artefatos e batidas ectópicas, pelo método de interpolação cúbica de pontos de controle (“*splines*”).

De acordo com os procedimentos propostos pela Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC, 1996), extraímos as seguintes variáveis:

(a) no domínio do tempo extraímos as variáveis SDNN (desvio padrão dos intervalos NN) e RMSSD (raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre intervalos NN adjacentes). No domínio de tempo, as medidas são lineares e estimadas diretamente do intervalo de tempo entre duas batidas sucessivas. Todas elas traduzem diretamente a variância entre batidas cardíacas, portanto um número maior reflete maior VFC e vice-versa.

(b) no domínio espectral as variáveis LF (*low-frequency*) e HF (*high-frequency*) foram extraídas. Neste domínio, também chamado de frequência ou poder, plota-se um gráfico em que no eixo x encontra-se a frequência (Hz) e no y o poder (ms^2). Para tanto, as medidas lineares são transformadas através da técnica de transformação rápida de Fourier ou pelo modelo auto-regressivo, sendo este último escolhido para análise em nosso estudo, uma vez que ele incorpora processos randômicos (estocásticos) na análise, o que parece ser mais adequado para o processamento de sinais biológicos. A variável HF é um marcador de atividade vagal “pura”, enquanto que a LF, embora antigamente descrita como um marcador de atividade simpática “pura”, é atualmente entendida como um marcador de atividade dos dois sistemas (vagal e simpático) (ESC, 1996).

Na análise estatística, as variáveis dependentes (medidas de VFC) foram inicialmente transformadas em seus valores logarítmicos uma vez que o teste de Shapiro-Wilk para

verificação de distribuição normal foi significativo ($p < 0,05$) para todas as variáveis.

O primeiro passo foi avaliar mudanças gerais na VFC, considerando todas as variáveis. Para tanto, foram realizadas MANCOVAs para verificar se estas mudanças ocorreriam ao longo do tempo, e na interação do tempo com grupo e respondedores. Estes modelos foram controlados por idade e gênero, que são variáveis que influenciam a VFC (ESC, 1996). Sendo os resultados das MANCOVAs significativos de acordo com o teste Wilks' de lambda, ANCOVAs individuais foram realizadas.

A seguir, regressões lineares foram usadas para verificar mudanças na VFC considerando duas comparações distintas: “sertralina vs. placebo” e “ETCC vs. placebo”. Aqui, as medidas de VFC foram padronizadas de acordo com o tamanho de efeito (d de Cohen) para permitir comparações entre grupos diferentes. Portanto, diferentes modelos lineares foram realizados, cada qual usando uma medida distinta de VFC como variável de desfecho. As variáveis preditoras foram: sertralina ou ETCC, melhora da depressão (contínua, tamanho de efeito), idade (contínua), gênero (binária), hipertensão arterial sistêmica (binária) e tabagismo atual (binária). Estas variáveis foram escolhidas por estarem associadas com mudanças na VFC. Nós não incluímos outras variáveis clínicas (e.g., diabetes) por apresentarem prevalência pequena e porque queríamos manter o número máximo de variáveis preditoras em 6, já que cada modelo tinha 60 participantes na amostra. Finalmente, pontos fora da curva (*outliers*) e dados que influenciam os resultados (*leveraging*) foram verificados através da realização de análises de sensibilidade para excluir variáveis com valores d_{beta} acima de 0,22 (ou seja $2/\sqrt{n}$) e/ou *leverages* acima de 0,23 [$(2+2k)/n$, sendo k o número de preditores e n o número de observações]. Como este foi um estudo exploratório, múltiplas comparações não foram corrigidas.

Finalmente, utilizamos regressões lineares univariadas para buscar associações entre cada medida de VFC e melhora clínica.

8.3 RESULTADOS

Não houve, ao início do estudo, diferenças entre os grupos considerando os fatores de risco cardiovascular e as medidas de VFC, como demonstrado na tabela abaixo (Tabela 8.1)

Tabela 8.1 - Características iniciais da amostra

	ETCC simulada - placebo	ETCC simulada - sertralina	ETCC ativa - placebo	ETCC ativa - sertralina	<i>p</i>
<i>Características clínicas</i>					
Fem/Masc (n)	20/10	17/13	21/9	24/6	0,28
Idade (DP)	46,4 (13,7)	40,8 (11,9)	41,2 (12)	40,7 (12,7)	0,24
MADRS início	30,8 (5,3)	30,5 (6,8)	30,8 (5,8)	30,7 (6,7)	0,99
<i>Características cardiovasculares</i>					
IMC (DP)	25,4 (5,8)	25,7 (4,3)	26,3 (5,4)	25,9 (5,2)	0,92
HAS (%)	8 (27%)	6 (20%)	9 (30%)	4 (13%)	0,42
DM (%)	1 (3%)	3 (10%)	1 (3%)	1 (3%)	0,55
Tabagistas (%)	7 (23%)	7 (23%)	3 (10%)	4 (13,3%)	0,4
<i>Características da VFC</i>					
FC média (DP)	73,9 (11,3)	72,8 (10,2)	68,6 (10,8)	72,6 (11,2)	0,25
ln SDNN (DP)	3,8 (0,5)	3,6 (0,3)	3,9 (0,5)	3,7 (0,6)	0,5
ln RMSSD (DP)	3,6 (0,9)	3,2 (0,6)	3,6 (0,8)	3,3 (0,8)	0,21
ln LF (DP)	6,3 (1,5)	5,8 (0,8)	6,3 (1,4)	6,1 (1,4)	0,5
ln HF (DP)	6 (1,8)	5,3 (1,2)	6,1 (1,6)	5,6 (1,5)	0,24

ETCC = estimulação transcraniana por corrente contínua, MADRS = escala de depressão de Montgomery Asberg, IMC= índice de massa corpórea, HAS = hipertensão arterial sistêmica, DM = diabetes melito, SDNN = desvio padrão (DP) de intervalos NN, RMSSD = raiz quadrada das diferenças médias dos quadrados dos intervalos NN, LF = baixa frequência, HF = alta frequência. LF, HF, RMSSD e SDNN estão transformados em seus valores logarítmicos naturais.

A MANCOVA (covariando para gênero e idade) para a variável independente tempo foi significativa ($F=3,71$, $p<0,01$). ANCOVAs posteriores revelaram, contudo, efeitos significativos apenas para a variável RMSSD ($F=3,81$, $p=0,05$). As variáveis SDNN, LF e HF não mudaram significativamente ao longo do tempo ($F=2,85$, $p=0,09$, $F=2,51$, $p=0,11$, $F=2,07$, $p=0,15$, respectivamente). A MANCOVA completa, usando os fatores tempo, grupo, respondedores e as respectivas interações, não revelaram efeitos significativos para os fatores tempo x respondedores ($F=2,17$, $p=0,07$) e tempo x grupo ($F=1,63$, $p=0,08$). Em conjunto, estes resultados mostram que apenas a VFC mudou ao longo do tempo, porém, em análises posteriores, observou-se uma associação apenas com variável RMSSD. (Figura 30).

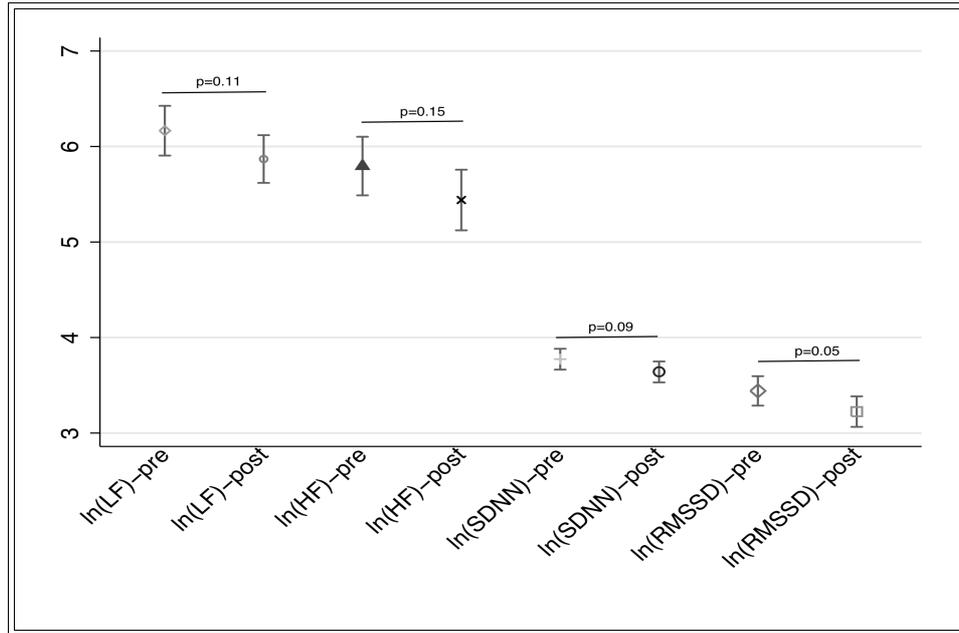


Figura 30. Valores naturais logarítmicos das medidas de VFC LF, HF, SDNN e RMSSD antes e após tratamento.

Para o grupo da sertralina, nós identificamos que a variável sertralina esteve significativamente associada com a variável LF ($\beta = -0,25$, $p = 0,04$), significando que participantes usando sertralina tinham valores de LF menores do que do grupo placebo. As variáveis HF, SDNN e RMSSD também se apresentavam menores em pacientes usando sertralina, porém para estas variáveis esta diferença não foi estatisticamente significativa. Para a ETCC, observou-se que a mesma não esteve associada com nenhuma medida de VFC (Tabela 8.2 e Figura 31).

Tabela 8.2 - Modelos de regressão multivariada para as medidas de VFC.

Sertralina	SDNN		RMSSD		LF		HF	
	β	p	β	p	β	p	β	p
Sertralina	-0,26	0,11	-0,28	0,13	-0,25	0,04	-0,16	0,21
Depressão	0,06	0,42	0,11	0,18	0,05	0,31	0,03	0,59
Gênero	0,28	0,1	0,31	0,11	0,18	0,14	0,23	0,08
Idade	0,01	0,09	0,008	0,25	0,005	0,29	0,007	0,13
HAS	-0,16	0,4	-0,19	0,38	-0,13	0,16	-0,17	0,26
Tabagismo	-0,19	0,38	-0,19	0,47	-0,23	0,76	-0,23	0,17
ETCC	SDNN		RMSSD		LF		HF	
	β	p	β	p	β	p	β	p
ETCC	0,04	0,91	0,05	0,9	0,03	0,93	0,26	0,54
Depressão	0,24	0,1	0,3	0,08	0,28	0,01	0,31	0,1
Gênero	-0,29	0,39	-0,37	0,36	-0,48	0,23	-0,39	0,38

Idade	0,02	0,08	0,02	0,1	0,02	0,17	0,02	0,19
HAS	0,04	0,91	0,13	0,75	0,15	0,71	0,21	0,65
Tabagismo	0,76	0,08	1,01	0,06	0,88	0,08	1,1	0,06

As variáveis preditoras estão na primeira coluna e são todas binárias, com exceção de depressão e idade. SDNN = desvio padrão (DP) de intervalos NN, RMSSD = raiz quadrada das diferenças médias dos quadrados dos intervalos NN, LF = baixa frequência, HF = alta frequência. LF, HF, RMSSD e SDNN estão transformados em seus valores logarítmicos naturais.

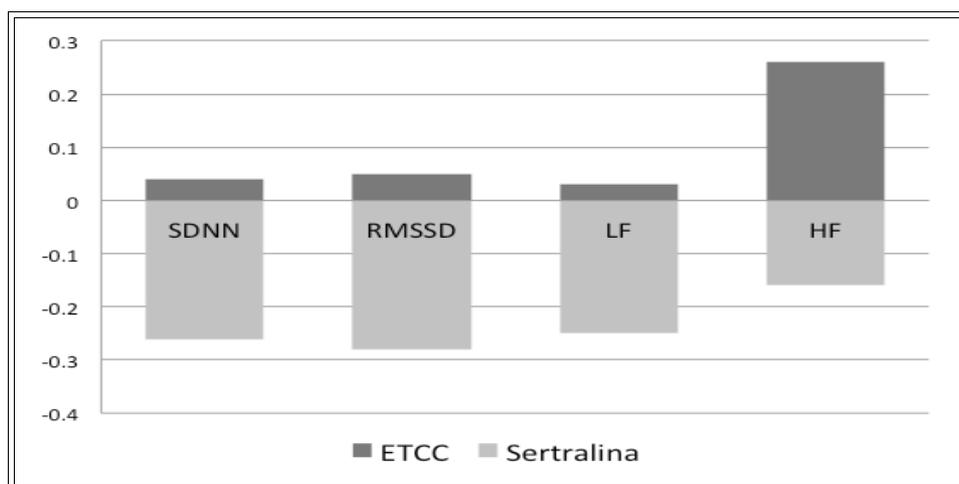


Figura 31. Valores de beta para as variáveis preditoras ETCC e sertralina. Apesar de todas as medidas de VFC terem aumentado após ETCC e diminuído após sertralina, isto só foi significativo para LF e sertralina.

Finalmente, foram observadas associações diretas e significativas entre melhora da depressão e escores iniciais de RMSSD ($\beta= 0,16$, $p=0,01$), SDNN ($\beta= 0,09$, $p=0,04$), HF ($\beta= 0,29$, $p=0,02$) e uma tendência para LF ($\beta= 0,19$, $p=0,07$) (Figura 32). Em outras palavras, valores iniciais de VFC altos estiveram associados com boa resposta e valores iniciais baixos, com menor resposta.

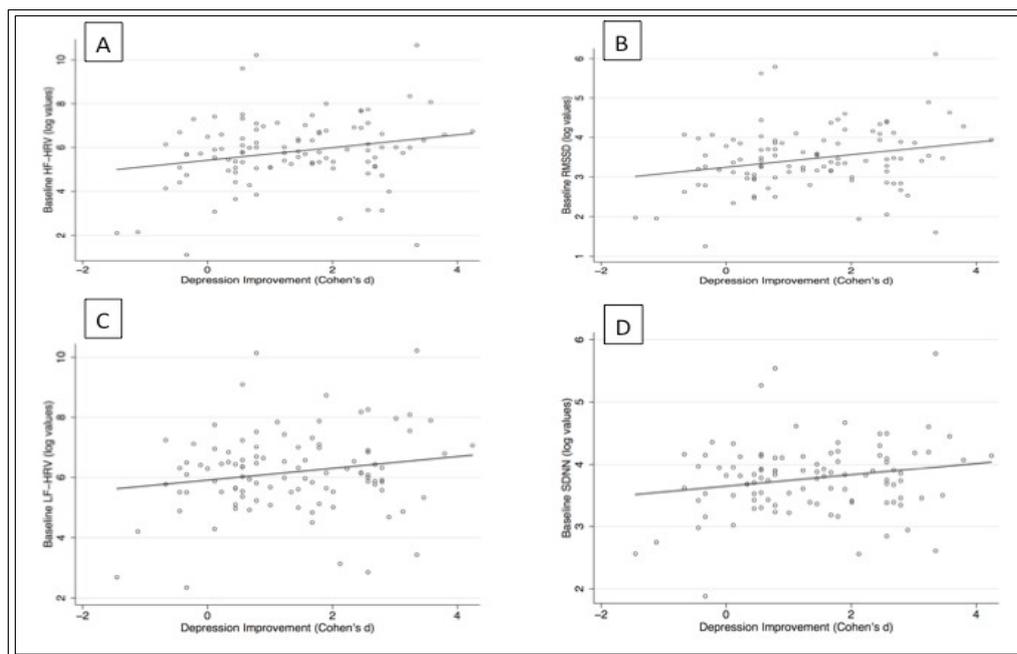


Figura 32 . Relação entre melhora dos sintomas depressivos (eixo x) e valores iniciais das medidas de VFC (eixo y) – HF (letra a), RMSSD (b), LF (c) e SDNN (d). Para todas as medidas, exceto LF, observou-se uma correlação direta e significativa entre as variáveis.

8.4 DISCUSSÃO

Observou-se uma diminuição geral dos valores de VFC ao longo do tempo e, em particular, para a variável RMSSD, independentemente do tipo de intervenção ou da resposta terapêutica. Nas análises de subgrupo, comparando sertralina vs. placebo e ETCC vs. placebo, não foram observadas, de maneira geral, modificações significativas para ETCC enquanto que para sertralina, apesar dos valores de todas as medidas terem diminuído, isto só foi significativo para a variável LF. Finalmente, observou-se que os níveis iniciais de VFC foram preditores de resposta de tratamento. Discutimos o significado destes achados a seguir.

Primeiramente, algumas limitações do estudo devem ser destacadas. O tamanho da amostra foi relativamente pequeno e alguns resultados falso-negativos podem ter ocorrido. Outro ponto é que a segunda medida de VFC foi realizada 6 semanas após a primeira. Em estudos que avaliam mudanças de VFC, a segunda medida realiza-se de fato nesta faixa de tempo (Kemp, et al., 2010), porém, na verdade, é possível que a recuperação da VFC para níveis “normais” leve mais tempo do que a melhora da depressão – o que não foi possível observar em nosso estudo. Por último, nós verificamos os efeitos na VFC apenas para sertralina 50mg/dia, e não para outras drogas ou doses.

Os valores de VFC não mudaram após ETCC (comparado com placebo), mesmo após ajuste para melhora de depressão, gênero, idade, tabagismo e hipertensão. Dois estudos verificaram os efeitos da ETCC na VFC: em um deles, Vandermeeren et al. (2010) não observaram efeitos específicos da ETCC anódica, catódica ou simulada em 30 voluntários saudáveis, enquanto que Montenegro e colaboradores (2011) observaram aumento da VFC após ETCC, porém apenas no subgrupo de atletas (ciclistas profissionais), o que é uma amostra pouco representativa. Para a associação VFC-depressão, não há estudos com ETCC, e apenas um estudo com EMTr, que comparou mudanças na VFC em deprimidos usando EMTr. Este estudo mostrou aumento da VFC após uso da EMTr, o que não foi observado no outro grupo de pacientes que usava escitalopram (Udupa et al., 2007). Finalmente, um único estudo sugeriu efeitos adversos para VFC com uso da EMTr em indivíduos saudáveis. Porém, este estudo observou, na verdade, um aumento de LF com uso de EMTr, sugerindo com isso aumento na atividade simpática – enquanto que LF reflete tanto atividade simpática quanto parassimpática (Yoshida et al., 2001).

Por outro lado, observou-se uma tendência à diminuição da VFC depois do uso de sertralina. Na verdade, todos os valores finais foram inferiores aos iniciais, apesar de isto ter sido significativo apenas para LF. Ainda é controverso se os antidepressivos aumentam ou diminuem a VFC: enquanto Kemp et al. (2010), em uma meta-análise de 11 estudos, não observaram valores de VFC diminuídos após tratamento antidepressivo, o estudo longitudinal de Licht et al. (2008) sugeriu que uso de antidepressivo estava, de fato, associado com VFC diminuída. Estudos com amostras de pacientes deprimidos com doença cardiovascular também são controversos, mostrando tanto aumento ou diminuição da VFC após o uso de sertralina na depressão após-IAM (Glassman, Bigger, Gaffney, & Van Zyl, 2007; McFarlane et al., 2001).

Os achados deste estudo favorecem, em conjunto, a hipótese de que a VFC seja um marcador de traço depressivo – por exemplo, a falta de recuperação da VFC, mesmo com o tratamento e com a melhora clínica, e a correlação entre disfunção autonômica inicial e pior resposta terapêutica. Uma explicação possível é a disfunção “top-down” da depressão, em que áreas corticais estão hipoativas e áreas subcorticais estão hiperativas (Koenigs & Grafman, 2009). Este desbalanço leva a uma atividade aumentada do ramo simpático do SNA e, por conseguinte, à diminuição da VFC (Drevets, Price, & Furey, 2008). Interessantemente, Lok e colegas (2011) também sugerem que a hipercortisolemia seria um marcador de traço para depressão, sendo que o excesso de cortisol reflete uma atividade do eixo hipotálamo-hipófise-

adrenal (HPA) aumentada, uma condição que também se associada com hiperatividade na amígdala. A VFC diminuída poderia, ainda, ser a reflexão fisiológica do componente cognitivo ruminativo do traço depressivo. Como proposto por Beck (1961), a depressão teria como base (traço) um estilo cognitivo negativo, rígido, estável, na tríade desesperança-desespero-pessimismo. Este *schema* negativo pode se refletir num disautonomia pró-simpática crônica, presente no indivíduo deprimido mesmo quando em remissão.

Por outro lado, também observou-se uma tendência a valores menores de VFC em pacientes que usaram sertralina, o que chama a atenção para os efeitos diretos dos antidepressivos na batida cardíaca, possivelmente pelos efeitos destes em receptores periféricos. Como observado por Kemp e colegas (2010), a VFC estava diminuída para pacientes em uso de tricíclicos, mas não para todos os tipos de inibidores seletivos da recaptura de serotonina. As intervenções não-farmacológicas (como a ETCC e EMTr) poderiam ser ainda mais vantajosas por não atuarem em receptores periféricos e possivelmente diminuam a ativação do eixo HPA, como observado por alguns autores (Baeken et al., 2009; Lok, et al., 2011).

Em resumo, nossos achados embasam a noção de que a VFC seria um marcador de traço para depressão, uma vez que: (1) este não se alterou com a melhora dos sintomas depressivos; (2) este também não se alterou em indivíduos recebendo ETCC e; (3) valores iniciais menores da VFC associaram-se a pior resposta. Também sugere-se que os antidepressivos possam ter efeitos cardiovasculares desfavoráveis por sua ação periférica, apesar de, em nosso estudo, a sertralina só ter significativamente diminuído um parâmetro. Do ponto de vista cardiovascular, VFC diminuída pode explicar a vulnerabilidade aumentada que pacientes com TDM possuem para eventos cardiovasculares e mortalidade. Estudos futuros devem investigar se há grupos específicos de deprimidos com diminuição da VFC (por exemplo, com transtorno de ansiedade generalizada concomitante) e se estes grupos poderiam ser alvos de intervenções precoces para retardar o desenvolvimento da doença cardiovascular.

9. POLIMORFISMOS GENÉTICOS (BDNF E 5HTTLPR) NO ESTUDO SELECT-TDCS.

9.1 RELEVÂNCIA DO ESTUDO

Os desenhos de ensaios clínicos no tratamento do episódio depressivo maior estão em uma situação de impasse. Por um lado, meta-análises e revisões recentes (Kirsch, et al., 2008; Turner, et al., 2008) mostram que há um viés de publicação, em que ensaios clínicos positivos são preferencialmente publicados e os negativos, “guardados na gaveta”, e que a diferença entre o grupo de tratamento ativo e placebo é pequena para as depressões leves e moderadas. Muitos pesquisadores (Gelenberg et al., 2008) acreditam, contudo, que o problema fundamental não seja que os antidepressivos não “funcionem”, mas sim que os ensaios clínicos atuais sejam metodologicamente limitados para provar a eficácia dos antidepressivos. Por exemplo, em ensaios clínicos antigos, recrutavam-se participantes preferencialmente hospitalizados, com depressão mais grave, enquanto que atualmente quase todos os ensaios são feitos em pacientes ambulatoriais, com depressão leve a moderada. Além disto, a forma de inclusão é outro problema, pois os centros de recrutamento são remunerados não pela totalidade dos participantes avaliados e sim apenas por aqueles que entram no estudo – na verdade, as indústrias farmacêuticas, ao realizar ensaios clínicos, contratam os centros de recrutamento mais “produtivos”, o que favorece cada vez mais a inclusão de participantes pouco graves (Gelenberg, et al., 2008). Ainda, como a depressão é um diagnóstico nosológico, no sistema classificatório atual, que privilegia a reprodutibilidade ao invés da confiabilidade (em outros termos, que dois pesquisadores em locais distintos do mundo façam diagnóstico da mesma situação, embora esta situação possa não ser, necessariamente, depressão) (Parker, 2006; Ryder, Bagby, & Schuller, 2002), o que, ao baixar o critério de corte, favorece que outros diagnósticos, que não depressão, sejam incluídos. Estes fatores podem explicar o porquê da resposta-placebo ter aumentado em quase 70% (de 20% para 34%) entre 1980 a 2000 (Walsh, et al., 2002).

Uma forma de melhorar a eficiência dos ensaios clínicos em depressão seria dissecar o construto “depressão”, essencialmente heterogêneo e composto de uma quimera de sintomas cognitivos, volitivos, somáticos, psicomotores e afetivos. Por exemplo, há escalas de depressão com até 31 itens de sintomas. Mesmo a escala de depressão de MADRS, usada em nosso estudo, apresenta 10 itens que se distribuem entre cognitivos, psicomotores, ansiosos, somáticos etc. Desta maneira, dois pacientes com o mesmo score em uma escala de depressão podem não apresentar um único sintoma em comum, o que poderia se traduzir em

disfunções em circuitos e neurotransmissores diferentes – por exemplo, sintomas ansiosos estariam ligados a disfunções serotoninérgicas, noradrenérgicas e GABAérgicas na amígdala, córtex orbito-frontal e pré-frontal ventromedial, sintomas afetivos à disfunção serotoninérgica no córtex pré-frontal e assimetria pré-frontal, sintomas volitivos à disfunção dopaminérgica nos núcleos da base e córtex dorsolateral pré-frontal esquerdo e assim por diante (Koenigs & Grafman, 2009). A ideia é que antidepressivos, atuando em sistemas diferentes, devem levar a respostas clínicas diferentes, porém isto não é evidente nos ensaios clínicos pela heterogeneidade do construto da depressão. Sendo assim, propõe-se lançar mão dos endofenótipos, “não visíveis ao olho nu” (Gelenberg, et al., 2008).

Neste contexto, a farmacogenética é o estudo das variações genéticas e como as mesmas interagem na resposta aos antidepressivos. Muitos estudos de farmacogenética focam nos polimorfismos genéticos, variantes do gene selvagem que não levam *per se* a alterações fenotípicas patológicas mas que podem levar a doenças ou transtornos mentais ao interagirem com o ambiente ou com outros genes (epistasia) (El Hage, Powell, & Surguladze, 2009). Dentre os polimorfismos relevantes para o estudo da depressão e resposta aos antidepressivos, investigamos, neste ensaio, dos deles: o polimorfismo Val66Met do fator neurotrófico de crescimento cerebral (BDNF) e do gene transportador da serotonina (5-HTTLPR).

9.1.1 BDNF

O fator neurotrófico de crescimento cerebral (BDNF) é uma neurotrofina associada a neuroplasticidade, crescimento neuronal e fortalecimento sináptico (Bekinschtein, Cammarota, Izquierdo, & Medina, 2008). Por ser sintetizada, armazenada e liberada em neurônios glutamatérgicos, o BDNF e seu receptor TrkB estão difusamente expressos por todo o Sistema Nervoso Central (SNC), tendo importante papel na potenciação sináptica de longo prazo (LTP), processo fundamental para diversas funções cognitivas, como aprendizagem e memória (Lipsky & Marini, 2007). Mais recentemente, diversos estudos tem sugerido que o BDNF tem papel fundamental na chamada “hipótese neurotrófica da depressão”, que teoriza que o episódio depressivo se acompanha de atrofia hipocampal e de áreas límbicas, como demonstrado em estudos de neuroimagem (Campbell, et al., 2004; J. P. Hamilton, et al., 2008), e portanto, à diminuição de neuroplasticidade nestas áreas. Ainda de acordo com esta teoria, o tratamento antidepressivo teria uma “via final comum” com aumento da expressão do BDNF, restauração da neuroplasticidade nas áreas críticas e, por

fim, reversão do quadro antidepressivo (Kempermann & Kronenberg, 2003). De fato, meta-análises de estudos clínicos realizados em humanos mostraram que os níveis séricos de BDNF estão diminuídos na depressão e aumentam com o tratamento antidepressivo (Brunoni, et al., 2008; Sen, Duman, & Sanacora, 2008).

Além disso, estudos genéticos tem associado polimorfismos do BDNF. A variação mais investigada do gene é a 196G/A (rs6265) que resulta numa mudança Val66 em Met na região 5'-pro da proteína (Egan et al., 2003). O alelo Met seria a variante de risco, porém este achado não foi replicado de maneira consistente em todos os estudos: Gratacòs e colaboradores (2007) revisaram 39 estudos caso-controles de diversas condições psiquiátricas e associaram os genótipos Val/Met e Met/Met a transtornos alimentares, dependência de substâncias e esquizofrenia, mas não ao TDM. Chen e cols (2008) estudaram cerca de 10000 pacientes e não demonstraram associação entre este polimorfismo e TDM. Por outro lado, uma outra meta-análise revendo 14 estudos caso-controle e um total de cerca de 15000 pacientes obteve uma associação entre TDM em homens e o polimorfismo. Além disso, este polimorfismo está associado com alguns sintomas depressivos como, por exemplo, “ruminação” (Beevers, Wells, & McGeary, 2009), ansiedade (Hashimoto, 2007) e esquivas ao dano (S. J. Kim et al., 2009).

9.1.2 5-HTTLPR

O gene codificador do transportador da serotonina (SERT, 5-HTT ou SLC6A4) apresenta um polimorfismo na região promotora do gene que consiste na inserção ou na deleção de 44 pares de bases (alelo longo l, e curto s). Estes polimorfismos são designados 5-HTTLPR (Collier et al., 1996). O alelo s associa-se com menor disponibilidade e função do transportador da serotonina, em comparação com sua forma l. Indivíduos com alelo l apresentam melhor resposta a antidepressivos que atuam no sistema de recaptura de serotonina, pois estas drogas atuam basicamente nos receptores pré-sinápticos: sendo assim, os indivíduos ll e ls, com expressão maior e mais funcional do SERT, podem se beneficiar mais do uso desta classe de antidepressivos, enquanto aqueles ss, com pouca expressão do SERT, teriam pouca vantagem em receber antidepressivos que inibem a recaptura de serotonina (Serretti, Kato, De Ronchi, & Kinoshita, 2007).

9.1.3 OBJETIVO DO ESTUDO

O objetivo deste sub-estudo do SELECT-TDCS foi investigar se os polimorfismos do BDNF e 5-HTTLPR estariam associados a resposta antidepressiva da ETCC.

9.2 MÉTODOS

Todos os indivíduos assinaram um termo de consentimento complementar para análise genética, sendo este sub-estudo aprovado no CEP do HU-USP (991/10). Uma amostra de sangue foi colhida de cada indivíduo em tubo seco, que foi centrifugado e resfriado a -18 graus Celsius, no HU-USP. Em uma frequência semanal, estas amostras eram levadas para o laboratório de Genética da Universidade Federal de São Paulo para a extração do DNA e genotipagem. Para o polimorfismos no gene SLC6A4, a amplificação das variantes curta (484 bp) e longa (528 bp) do 5-HTTLPR foi realizada utilizando os oligonucleotídeos stpr5, com a sequência (5-GGCGTTGCCGCTCTGAATGC-3), e stpr3, com a sequência 5-GAGGGACTGAGCTGGACAACCAC-3. Para o polimorfismo do gene BDNF (Val66Met), foi realizada a reação em cadeia da polimerase (PCR) com os oligonucleotídeos senso 5'-ACT CTG GAG AGC GTG AAT - 3' e antisenso 5'-ATA CTG TCA CAC ACG CTC - 3'. O produto foi submetido a eletroforese em gel de agarose 2% e corado com Brometo de Etidio. Os fragmentos de 168 pb e 75 pb correspondem ao alelo 196^a (66Met) e o fragmento de 243 pb corresponde ao alelo 196G (66Val).

Na análise descritiva dos dados, a distribuição das variáveis clínicas e demográficas foram comparadas entre os participantes de acordo com os pares de alelo do BDNF (Val/Val, Val/Met e Met/Met) e do 5HTTLPR (ll, ls, ss) utilizando ANOVAs, o teste do χ^2 ou o exato de Fisher, quando apropriado.

De acordo com a hipótese principal do estudo, utilizamos modelos lineares gerais (GLM) que permitem o uso de variável preditoras categóricas e discretas. A diferença entre os escores iniciais e finais da escala MADRS foi a variável de desfecho e como variáveis preditoras usamos ETCC (dois níveis), sertralina (dois níveis) e os genótipos do BDNF (três níveis) ou 5-HTTLPR (três níveis) e todas as interações entre elas. Outros GLMs testaram homocigoto de BDNF (i.e., ValVal x MetMet) e de 5-HTTLPR (ll x ss). Além disso, testamos, para o BDNF, ValVal x demais, MetMet x demais e ValMet x demais e, para o 5-HTTLPR, ll x demais, ss x demais e ls x demais. Foram realizadas análises post-hoc com correção de Bonferroni no caso de interações significativas (para um $p < 0,05$) entre qualquer variável de tratamento com qualquer variável genética.

9.3 RESULTADOS

As tabelas 9.1 e 9.2 mostram a distribuição das variáveis clínicas e demográficas de acordo com os genótipos do BDNF e do 5HTTLPR.

Tabela 9.1 - Variáveis clínicas e demográficas de acordo com os genótipos do BDNF.

	Val/Met	Val/Val	Met/Met	<i>p</i>
N	33	53	31	
ETCC ativa	19 (58%)	22 (41%)	18 (58%)	0,21
Sertralina	15 (45%)	28 (52%)	16 (52%)	0,79
Mulheres (%)	16 (48%)	44 (83%)	20 (64%)	<0,01
Idade (DP)	42 (12)	41 (12)	44 (13)	0,51
Subtipos				
Melancólica	18 (54%)	29 (54%)	16 (51%)	0,95
Atípica	5 (15%)	16 (30%)	9 (30%)	0,26
Co-morbidades				
Distímia	12 (36%)	15 (28%)	12 (38%)	0,56
TAG	15 (45%)	24 (45%)	19 (63%)	0,23
Características da depressão				
Refratária	9 (27%)	10 (19%)	7 (22%)	0,68
Crônica	9 (28%)	18 (35%)	11 (35%)	0,76
Grave	19 (58%)	32 (60%)	17 (55%)	0,88
Escores				
MADRS inicial	30,5 (4)	31 (6)	30,5 (7)	0,97
MADRS final	17,2 (10)	21 (11)	18,3 (11,2)	0,27
Diferença	13,3 (9)	10 (11)	12,2 (12)	0,29

ETCC = estimulação transcraniana por corrente contínua, MADRS = escala de depressão de Montgomery-Asberg. Depressão refratária, crônica e grave são aquelas em que houve falência terapêutica para 2 ou mais regimes antidepressivos, duração maior de 20 semanas (terceiro quartil da distribuição da amostra) e MADRS > 30, respectivamente.

Tabela 9.2 - Variáveis clínicas e demográficas de acordo com os genótipos do 5-HTTLPR.

	L/L	L/S	S/S	<i>p</i>
N	45	51	21	
ETCC ativa	20 (44%)	26 (51%)	13 (62%)	0,41
Sertralina	23 (51%)	28 (55%)	8 (38%)	0,43
Mulheres (%)	15 (33%)	16 (31%)	6 (28%)	0,926
Idade (DP)	42 (11)	43 (12)	39 (15)	0,5
Subtipos				
Melancólica	25 (55%)	28 (55%)	10 (47%)	0,81
Atípica	12 (27%)	13 (25%)	5 (23%)	0,96

<i>Co-morbidades</i>				
Distímia	13 (29%)	18 (35%)	8 (38%)	0,7
TAG	18 (40%)	30 (60%)	10 (47%)	0,14
<i>Características</i>				
Refratária	11 (24%)	11 (22%)	4 (19%)	0,88
Crônica	15 (33%)	16 (32%)	7 (35%)	0,98
Grave	28 (62%)	26 (51%)	14 (67%)	0,36
<i>Escore</i>				
MADRS inicial	31,3 (6,2)	30 (6,3)	31 (6)	0,58
MADRS final	21 (12)	18 (11,6)	17 (9,3)	0,37
Diferença	10,2 (11)	12 (11)	13 (10)	0,55

ETCC = estimulação transcraniana por corrente contínua, MADRS = escala de depressão de Montgomery-Asberg. Depressão refratária, crônica e grave são aquelas em que houve falência terapêutica para 2 ou mais regimes antidepressivos, duração maior de 20 semanas (terceiro quartil da distribuição da amostra) e MADRS > 30, respectivamente.

Como se pode observar, houve uma associação significativa entre gênero feminino e genótipo Val/Val. As distribuições das outras variáveis clínicas e demográficas estiveram distribuídas de maneira similar entre os genótipos. Vale destacar que os escores iniciais e finais da escala de depressão de MADRS foram semelhantes para os genótipos do 5-HTTLPR e BDNF. Como a variável gênero não apresentava-se igualmente distribuída para os genótipos do BDNF, esta variável foi introduzida nos modelos GLMs para todas as análises realizadas – inclusive para o genótipo do 5-HTTLPR.

Para os genótipos do BDNF, o GLM com as variáveis ETCC, sertralina, BDNF (e respectivas interações) e gênero mostrou efeitos principais da ETCC ($F=9,85$, $p<0,01$) e da sertralina ($F=3,8$, $p=0,05$), mas não para BDNF e gênero e tampouco para as interações entre as variáveis. Resultados semelhantes (ou seja, efeitos principais apenas das variáveis de tratamento e sem interação) utilizando as variáveis ValVal x MetMet, MetMet x demais, ValVal x demais ou ValMet x demais, com exceção de, para esta última, a sertralina não ter apresentado efeito principal significativo. A figura abaixo ilustra a interação ETCC x sertralina x BDNF (Figura 33).

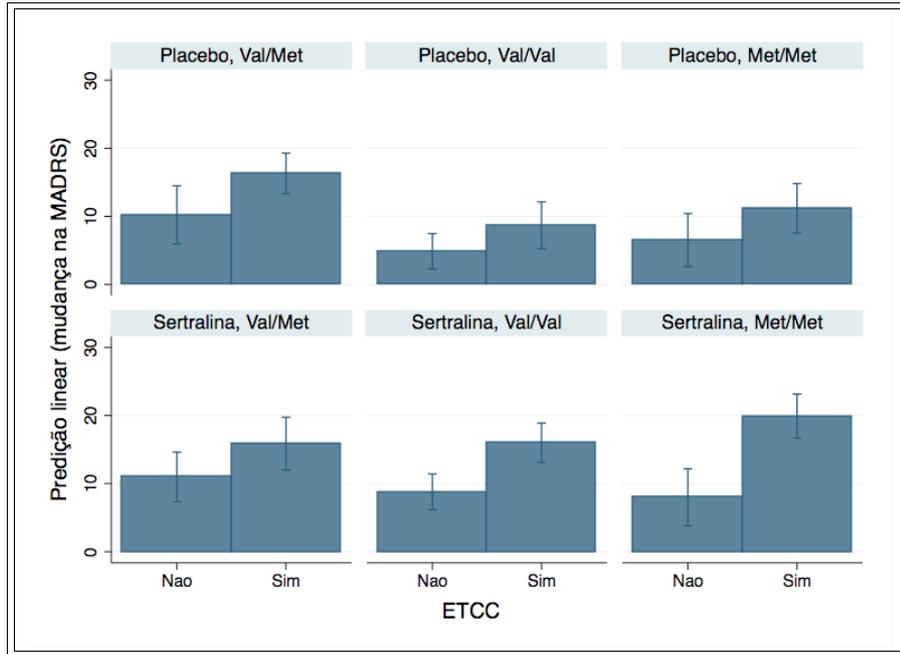


Figura 33. Diferença nos escores de MADRS do início ao fim do estudo (valores maiores indicam maior efeito), de acordo com uso de ETCC (não, sim), placebo ou sertralina (primeira e segunda linhas) e genótipos do BDNF. Observa-se que os valores são praticamente semelhantes em todas as 6 sub-figuras, com respostas maiores para uso de sertralina e de ETCC, porém sem interações com os genótipos, como evidenciado na análise estatística.

Para os genótipos do 5-HTTLPR, o GLM com as variáveis ETCC, sertralina, BDNF (e respectivas interações) e gênero mostrou efeitos principais da ETCC ($F=5,04$, $p=0,02$) e da sertralina ($F=3,83$, $p=0,05$), mas não para 5-HTTLPR e gênero. Observou-se, ainda uma interação entre as variáveis ETCC x 5-HTLLPR ($F=3,45$, $p=0,03$). Na comparação *post-hoc* entre os grupos, com correção de Bonferroni, evidenciou-se que o genótipo ss levava a um menor efeito que o ll ($t=6,89$, $p=0,01$) e que o ls ($t=3,85$, $p=0,05$) na presença (vs. ausência) de ETCC. Em outras palavras, o genótipo ss associa-se com uma menor resposta terapêutica. De fato, no modelo GLM com a variável ll x ss, observou-se, também, uma interação desta variável com ETCC ($F=6,47$, $p=0,01$). Esta interação também foi observada no modelo com a s x não-s ($F=6,33$, $p=0,01$) e uma tendência com a variável l x não-l ($F=3,22$, $p=0,07$). Não observou-se interação entre a variável ls x demais para ETCC ($p=0,9$), porém, interessante, houve uma tendência para interação com sertralina ($F=3,08$, $p=0,08$), com uma maior resposta terapêutica à sertralina para os ls. As figuras abaixo ilustram as interações observadas que foram significativas estatisticamente. (Figuras 34, 35)

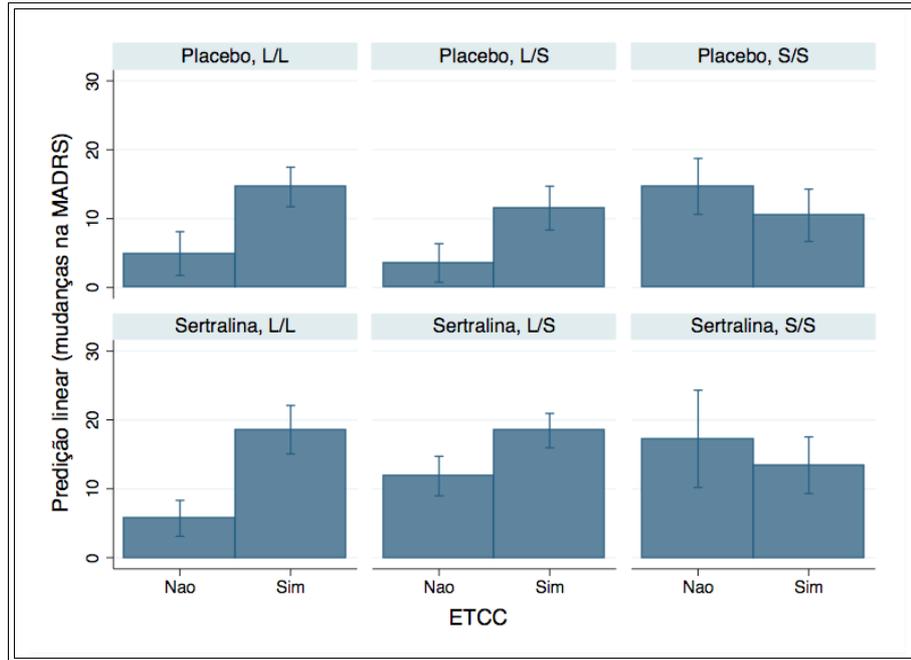


Figura 34. Diferença nos escores de MADRS do início ao fim do estudo (valores maiores indicam maior efeito), de acordo com uso de ETCC (não, sim), placebo ou sertralina (primeira e segunda linhas) e genótipos do 5-HTTLPR. Observa-se que, para o genótipo ll, a diferença entre ETCC ativa e simulada é grande, para o genótipo ls é moderada enquanto que para o genótipo ss a diferença se inverte, sugerindo que a ETCC ativa não seja eficaz para deprimidos ss do 5-HTTLPR.

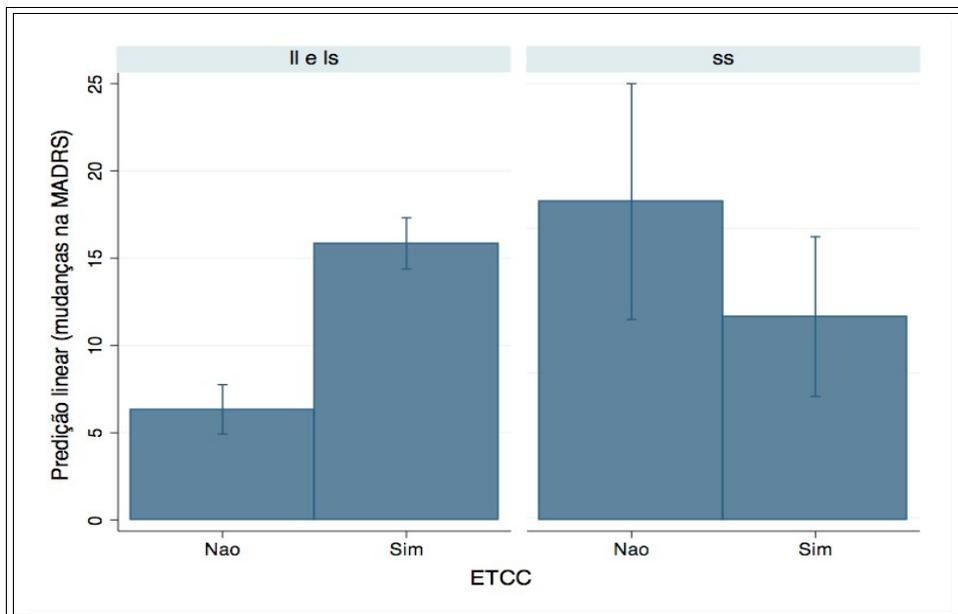


Figura 35. Diferença nos escores de MADRS do início ao fim do estudo (valores maiores indicam maior efeito), de acordo com uso de ETCC (não, sim). Observa-se que a presença do alelo l associa-se a melhor resposta terapêutica enquanto que a homozigose ss à pior resposta terapêutica da ETCC.

Finalmente, para aprofundar a compreensão deste achado, realizamos uma série de GLMs *post-hoc* para cada item da escala de MADRS. Como esta foi uma análise *post-hoc*,

consideramos o $p < 0,005$ (0,05 dividido por 10 análises, pela correção de Bonferroni) como significativo. Nesta 10 análises, cada variável dependente foi a diferença de escores inicial e final para cada item da escala MADRS. Após correção *post-hoc*, a única associação significativa foi entre a questão 8 (incapacidade de sentir, que vai de 0- interesse normal pelo ambiente ou pessoas até 6- “a experiência de estar emocionalmente paralisado, incapaz de sentir raiva ou pesar ou sentir mesmo para parentes próximos e amigos – traduzindo um “amortecimento emocional”) que obteve um p de 0,004. Esta associação está representada na figura abaixo. (Figura 36)

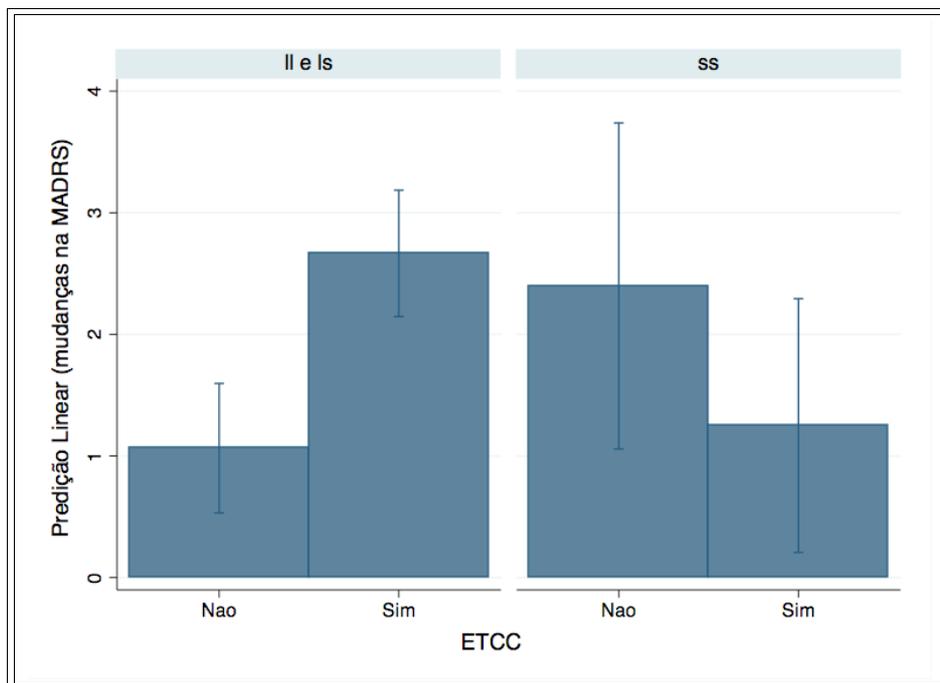


Figura 36. Diferença nos escores de MADRS para a questão 8 (amortecimento emocional) do início ao fim do estudo (valores maiores indicam maior efeito), de acordo com uso de ETCC (não, sim). Observa-se que a presença do alelo I associa-se a melhor resposta terapêutica enquanto que a homozigose ss à pior resposta terapêutica da ETCC.

9.4 DISCUSSÃO

Neste sub-estudo do SELECT-TDCS, analisamos a influência de dois polimorfismos genéticos importantes na depressão (BDNF e 5-HTTLPR) na resposta antidepressiva da ETCC, em uma amostra de 120 participantes, placebo-controlada, randomizada, duplo-cega. Observou-se que os genótipos do BDNF não influenciaram a resposta antidepressiva tanto da ETCC isolada ou combinada com a sertralina, tampouco a presença dos alelos Val ou Met influenciou na resposta. Por outro lado, houve uma relação específica entre ETCC

(independente de isolado ou combinado com sertralina) e o polimorfismo do gene transportador da serotonina, de forma que o genótipo *ss* esteve associado a uma pior resposta terapêutica e os genótipos *ll* e *ls* a uma melhor resposta. Na análise *post-hoc*, item-a-item da escala MADRS, observou-se que esta associação foi particularmente significativa para a questão 8, que traduz um “amortecimento” ou “entorpecimento” emocional, característico da depressão. Estes achados são discutidos a seguir.

Algumas limitações do estudo se destacam. Uma delas é que a dose utilizada para sertralina (50mg/dia) pode ter sido relativamente pequena para identificar interações de resposta da droga com os genótipos. Contudo, meta-análises de associação de antidepressivos com os genótipos do BDNF não mostraram associação deste com resposta antidepressiva (Gratacos, et al., 2007; Matriciano et al., 2009) enquanto que para o 5-HTTLPR a associação com antidepressivos foi mostrada em amostras caucasianas, achado não replicado de forma tão evidente em outras amostras (por ex, estudos japoneses e coreanos) (Drago, De Ronchi, & Serretti, 2009). Desta maneira, também é possível que a ausência de interação com antidepressivo esteja relacionada com a heterogeneidade da população brasileira. Outra limitação é que apenas o polimorfismo Val66Met do BDNF foi estudado, portanto, não é possível excluir interações de resposta antidepressiva com outros polimorfismos do BDNF.

O polimorfismo do gene transportador da serotonina é um dos genes com interação com o ambiente (*gene x environment – G x E*) mais estudados na psiquiatria. Caspi e colegas (2003) mostraram que a variante curta deste polimorfismo estava associada à depressão quando havia história prévia de eventos de vida traumáticos. Apesar de meta-análises de estudos iniciais não darem embasamento à esta interação *G x E* (Munafo, Durrant, Lewis, & Flint, 2009; Risch et al., 2009), outras (Karg, Burmeister, Shedden, & Sen, 2011; Uher & McGuffin, 2010), que incluíram apenas os estudos que avaliaram eventos de vida traumáticos de maneira mais aprofundada, mostraram resultados positivos. Este polimorfismo também tem sido investigado como moderador de resposta antidepressiva. Também é controverso, contudo, a associação deste polimorfismo com predição de resposta: por exemplo, Taylor et al (2010) e Porcelli et al. (2012), em duas meta-análises, mostraram que não há e há, respectivamente, associação o 5-HTTLPR com resposta antidepressiva. Os autores do segundo estudo, contudo, relataram que o efeito da associação foi mais relevante em caucasianos do que asiáticos.

De acordo com a hipótese da associação de 5-HTTLPR com resposta antidepressiva, o alelo longo levaria a uma melhor resposta pois haveria maior disponibilidade e funcionalidade dos transportadores pré-sinápticos de serotonina, local em que a maioria dos antidepressivos serotoninérgicos atuam. Portanto, com maior disponibilidade do transportador da serotonina, a resposta aos antidepressivos serotoninérgicos seria maior, enquanto que o 5-HTTLPR não interagiria com antidepressivos não-serotoninérgicos (Drago, et al., 2009). Esta foi, de fato, uma observação robusta de nosso estudo: pacientes ss não apresentaram resposta à ETCC e pacientes ll apresentaram maior resposta que os ls. Além disso, “incapacidade de sentir” – uma função relacionada ao sistema serotoninérgico – foi uma variável que teve sua resposta modificada pela interação ETCC x 5-HTTLPR. Como explicar, contudo, esta interação com a ETCC, uma forma de intervenção não-farmacológica e sem ação evidente neste transportador? Até o presente momento, não há estudos na literatura que investigaram esta questão, e poucos estudos verificaram a associação entre este polimorfismo com EMTr:⁵ Bocchio-Chiavetto e colegas (2010) observaram que a EMTr apresentava maior resposta antidepressiva em pacientes com alelo longo, de maneira semelhante ao encontrado em nosso estudo. Este mesmo grupo replicou este achado em um estudo, porém não em outro (Malaguti et al., 2011; Zanardi et al., 2007). Contudo, um estudo com ETCC investigou os efeitos do citalopram, um inibidor seletivo da recaptura de serotonina, na plasticidade neuronal de 12 indivíduos saudáveis, notando que houve grande facilitação de neuroplasticidade com o citalopram, e sugerindo que ação da ETCC envolva mecanismos serotoninérgicos (Nitsche, Kuo, et al., 2009). Os autores sugeriram que um possível mecanismo de ação seria que a serotonina leva à despolarização neuronal o que, somado aos efeitos da ETCC, potencializaria esta ação – demonstrando assim, o papel da serotonina nos mecanismos de ação da ETCC na potenciação de longo prazo. Em outro estudo, Baeken et al. (2011) utilizaram SPECT para avaliar a densidade de receptores 5-HT_{2A} antes e depois 10 sessões de EMTr, em 21 pacientes com depressão refratária, observando uma correlação entre melhora clínica e aumento da densidade destes receptores pós-sinápticos, mostrando, assim, o envolvimento desta técnica de neuromodulação no sistema serotoninérgico. Portanto, nosso estudo levanta a hipótese de que a ETCC é uma técnica de neuromodulação que atua na depressão através da modulação do sistema serotoninérgico, sendo que uma expressão e função

⁵ Numa busca no PubMed, encontra-se um artigo que verificou efeitos de excitabilidade cortical x EMTr (Langguth 2009). Porém, este artigo foi posteriormente retirado (retracted) pelo editor a pedido dos autores, que relataram que colaram a coluna errada (do polimorfismo do DRD4 e não do 5-HTTLPR) no banco de dados durante a análise.

adequadas do transportador da serotonina é uma condição necessária para que os efeitos antidepressivos da ETCC possa ocorrer.

Não observamos associação entre os genótipos do BDNF com a ETCC. Conforme mencionado, meta-análises de associação de antidepressivos com os genótipos do BDNF também não mostraram associação (Gratacos, et al., 2007; Matrisciano, et al., 2009). Por outro lado, Bocchio-Chiavetto e colegas (2008) observaram uma associação entre este polimorfismo e resposta antidepressiva ao EMTr. Ainda, estudos que avaliaram plasticidade motora com ETCC mostraram associações com este polimorfismo do BDNF, porém de maneira controversa: enquanto Fritsch et al. (2010) mostraram maior plasticidade para os indivíduos ValVal, Antal et al. (2010) mostraram este fenômeno para indivíduos ValMet. No entanto, é possível que os mecanismos responsáveis pela neuroplasticidade motora sejam diferentes daqueles envolvidos na resposta antidepressiva da ETCC, o que pode explicar a ausência de interação observada em nosso estudo.

Em resumo, mostramos neste trabalho que há uma associação entre os genótipos do 5-HTTLPR e a eficácia antidepressiva da ETCC, sendo que o alelo longo está associado a uma melhor resposta clínica e o curto, a uma resposta semelhante ao placebo. Não identificamos associação dos efeitos da ETCC com o polimorfismo Val66Met do BDNF. Estes resultados corroboram o papel do sistema serotoninérgico nos efeitos da ETCC e estimulam novas pesquisas clínicas com o intuito de investigar outros polimorfismos associados ao uso da ETCC na depressão.

10. FASES II (CROSS-OVER) E III (FOLLOW-UP) DO ESTUDO SELECT-TDCS.

10.1 RELEVÂNCIA DO ESTUDO

Este sub-estudo apresenta os dados referentes às fases II e III do estudo SELECT-TDCS, que correspondem, respectivamente, às etapas denominadas de “cross-over” e “follow-up”. O objetivo da fase III foi realizar um seguimento naturalístico, de no máximo 6 meses, para colher dados iniciais a respeito da eficácia da ETCC no tratamento de *manutenção* do episódio depressivo maior – ou seja, os pacientes que estavam deprimidos e apresentaram melhora clínica (no caso, com a própria ETCC). A fase II, neste desenho, foi inicialmente desenhada por razões éticas (dar a possibilidade dos participantes da pesquisa de receberem ETCC ativa caso não tivessem apresentado melhora com ETCC simulada, independentemente do uso de sertralina), porém funciona também como uma “ponte” para a fase III, uma vez que os pacientes que apresentaram melhora com ETCC na fase II também poderiam ser seguidos durante a fase III.

Desta maneira, o objetivo deste sub-estudo foi verificar a eficácia de um protocolo específico de ETCC para o uso na fase de manutenção do episódio depressivo maior. A medida de desfecho primária foi a taxa de recaída do quadro depressivo. Nós também realizamos análises exploratórias para identificar fatores preditores de recaída.

10.2 MÉTODOS

A descrição dos critérios de inclusão da fase I do estudo já foi detalhada e discutida nos capítulos 5, 6 e 7.

A fase II (“cross-over”) foi realizada em todos aqueles pacientes que receberam estimulação simulada (ou seja, grupos ETCC simulada/placebo e ETCC simulada/sertralina) e que não apresentaram resposta clínica (definida como melhora na escala de MADRS > 50%). Por conseguinte, os participantes que, na fase I do estudo, apresentaram resposta clínica com uso da ETCC foram diretamente para a fase III, de seguimento. Por outro lado, pacientes do grupo ETCC simulada – placebo que apresentaram resposta clínica não foram incluídos nas fases II ou III do estudo, uma vez que estes obtiveram resposta clínica sem uso da ETCC.

Pelo mesmo motivo, pacientes do grupo ETCC simulada – sertralina com resposta clínica não foram incluídos nas fases II ou III, mas sim dispensados para tratamento em outros serviços com uso de sertralina.

Portanto, para a fase III do estudo foram incluídos os pacientes respondedores à ETCC das fases I e II. Os pacientes que responderam à combinação de ETCC ativa com sertralina podiam escolher se, na fase de seguimento, prefeririam receber ETCC ativa sozinha ou associada à sertralina, uma vez que, naquele momento, não sabíamos, de fato, qual esquema terapêutico era mais efetivo.

A ETCC ativa foi aplicada da mesma maneira que usada na fase I (30 minutos por sessão, 2 mA), sendo que na fase II foram realizadas 10 sessões consecutivas em dias da semana e, na fase III, 6 sessões quinzenais seguidas por 3 sessões mensais (máximo de 9 sessões em 6 meses, ou 24 semanas).

Os pacientes eram avaliados uma vez por mês (a cada 4 semanas). O diagnóstico de recrudescência da depressão era realizado quando o sujeito apresentava, a qualquer momento, um valor na escala de MADRS acima de 15 ou 2 valores consecutivos na escala de MADRS acima de 12 ou diagnóstico de depressão por outro profissional com introdução de antidepressivo / internação hospitalar. Neste caso, o diagnóstico de recrudescência era realizado, interrompia-se o tratamento de manutenção com ETCC e iniciava-se terapia farmacológica para o tratamento da depressão.

A análise estatística da fase III foi feita no programa Stata 12 (Statacorp, TX). O método utilizado foi a análise de sobrevida de Kaplan-Meier que considera o tempo de sobrevida de cada paciente até o evento (no caso, recrudescência do quadro). Este tipo de análise é apropriado para desenhos naturalísticos de seguimento, em que muitos participantes podem abandonar o seguimento por diversos motivos (por exemplo, mudança de cidade, desenvolvimento de outras doenças não-relacionadas, abandono de tratamento etc.) que não propriamente a recrudescência. A análise de sobrevida considera os *drop-outs* como observações censuradas (“*censored*”), estimando, portanto, o tempo de remissão como o intervalo de tempo entre o início do seguimento e a data da recrudescência (ou da observação censurada). Finalmente, uma observação também é censurada caso o paciente ainda apresente remissão até o fim do período de seguimento (este caso também é referido como “censura à direita”).

Para investigar fatores associados com a recrudescência do quadro, utilizamos as seguintes variáveis como preditoras de sobrevida: variáveis demográficas (idade, gênero), variáveis clínicas (gravidade inicial da depressão, depressão refratária, uso concomitante de benzodiazepínicos) e variáveis “metodológicas”, ou seja, aquelas relacionadas com o ensaio (grupo inicial na fase I, realização ou não de fase II, uso de sertralina na fase I com manutenção de uso na fase III). Inicialmente, realizamos modelos univariados. Posteriormente, as variáveis que atingiram um valor de $p < 0,1$ foram incluídas em modelos multivariados. Este valor de corte em 0,1 foi utilizado para incluir possíveis variáveis de confusão que não atingiram valores de 0,05 na análise univariada.

10.3 RESULTADOS

Dos 120 pacientes que entraram na fase I, 103 finalizaram esta fase. Dentre eles, 52 receberam ETCC ativa e 34 responderam ao ETCC, porém 4 não quiseram (ou puderam) continuar no seguimento. Desta maneira, 30 respondedores ao ETCC na fase I entraram na fase de seguimento do estudo. Dos 50 pacientes que não receberam ETCC, 15 melhoraram (9 com sertralina e 6 com placebo) e 10 não quiseram/puderam entrar na fase II do estudo. Sendo assim, 25 realizaram o cross-over. Destes, 14 melhoraram e poderiam entrar no seguimento do estudo, porém 2 não quiseram/puderam seguir na fase III. Portanto, 12 (de 25) participantes que realizaram a fase II do estudo seguiram na fase III (Figura 37).

Apesar do número de respondedores ao ETCC na fase I e na fase II que seguiram na fase III ter sido satisfatório (30 de 34, ou 88%, para a fase I e 12 de 14, ou 85%, na fase II), o número de não respondedores à sertralina/placebo na fase I que não quiseram realizar a fase II (em outras palavras, aqueles que não receberam ETCC ativa inicialmente e que oferecemos realizar ETCC ativa no término do estudo, por não ter havido melhora) foi acima do esperado (10 de 35, ou 28% de *drop-outs* entre as fases I e II), especialmente se considerarmos que estes continuavam deprimidos, entraram na pesquisa buscando um tratamento “alternativo” para a depressão e que a fase II seria relativamente curta. Em uma comparação entre as principais características clínicas e demográficas entre estes 10 pacientes e os 25 que entraram na fase II, observamos que estes pacientes não eram diferentes do ponto de vista clínico ou demográfico, como mostra a Tabela 10.1.

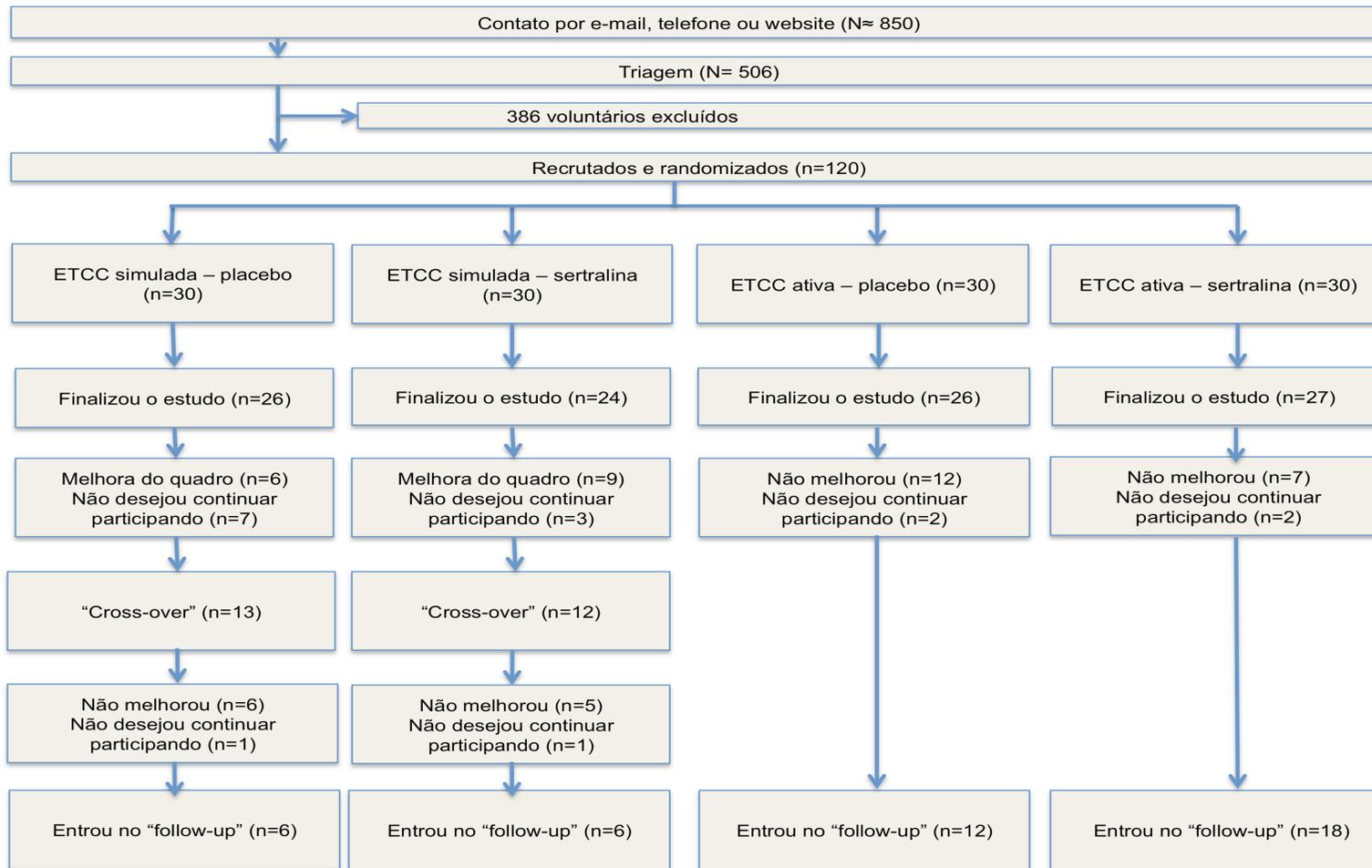


Figura 37. Fluxograma das fases II e III do estudo SELECT-TDCS.

Tabela 10.1

Pacientes elegíveis para <i>Cross-over</i>			
	Recusaram	Aceitaram	<i>p</i>
N	10	25	--
Mulheres (%)	5 (50%)	13 (52%)	1
Idade (DP)	46,2 (12)	49,4 (14,1)	0,5
<i>Subtipos</i>			
Melancólica	4 (40%)	12 (48%)	0,7 2
Atípica	2 (20%)	6 (24%)	1
<i>Co-morbidades</i>			
Distímia	8 (32%)	3 (30%)	1
TAG	4 (40%)	8 (32%)	0,7
<i>Características</i>			
Refratária	4 (40%)	12 (48%)	0,7 2
Crônica	1 (10%)	10 (40%)	0,1 1
Grave	5 (50%)	15 (60%)	0,7 1
<i>Escore</i>			
MADRS inicial	30,4 (6,3)	31 (7,9)	0,8 1
MADRS final	26,5 (7,9)	28,4 (7)	0,4 9

MADRS = escala de depressão de Montgomery-Asberg, TAG= transtorno de ansiedade generalizada, DP=desvio padrão. Depressão refratária, crônica e grave são aquelas em que houve falência terapêutica para 2 ou mais regimes antidepressivos, duração maior de 20 semanas (terceiro quartil da distribuição da amostra) e MADRS > 30, respectivamente.

Ainda de acordo com a Tabela 10.1, os pacientes que entraram na fase II do estudo apresentaram escores de depressão praticamente inalterados em relação aos escores iniciais. Ainda, 40% da amostra era crônica, 48% era refratária e 60% apresentava depressão grave, todas estas características de resposta pobre a tratamento antidepressivo. Após receberem 10 dias de ETCC ativa, da mesma maneira que no estudo original, 2 pacientes abandonaram o estudo e 12 (40%) apresentaram resposta clínica. No entanto, considerando o grupo de 25 pacientes, os valores médios na escala de MADRS caíram de 28,4 (7) para 15 (9,2), uma diferença estatisticamente significativa ($t=-6,8$; $p<0,01$). Os escores finais médios dos 12 pacientes que melhoraram eram de 9,6 (3,67) pontos, enquanto que daqueles que não apresentaram resposta era de 22,6 (8,85) pontos. Como se observa na Tabela 10.2, os

pacientes que não responderam não eram diferentes daqueles que responderam, porém os pacientes que não responderam tiveram uma tendência a ser mais crônicos ($p=0,06$).

Tabela 10.2

Pacientes que realizaram o <i>Cross-over</i>			
	Não-respondedores	Respondedores	<i>p</i>
N	11	12	--
Mulheres (%)	6 (54%)	5 (41%)	0,53
Idade (DP)	45,6 (12,35)	37,9 (12,7)	0,66
<i>Subtipos</i>			
Melancólica	6 (55%)	6 (50%)	1
Atípica	3 (27%)	3 (25%)	1
<i>Co-morbidades</i>			
Distímia	5 (45%)	3 (25%)	0,31
TAG	5 (45%)	3 (25%)	0,31
<i>Características</i>			
Refratária	6 (54%)	6 (50%)	1
Crônica	7 (63%)	3 (25%)	0,06
Grave	5 (45%)	8 (67%)	0,28
<i>Escores</i>			
MADRS inicial - fase I	30,5 (7,6)	30,1 (5,8)	0,88
MADRS final - fase I	29,9 (9,2)	27,6 (5,1)	0,44
MADRS final - fase II	22,6 (9,45)	8,85 (3,67)	<0,01

MADRS = escala de depressão de Montgomery-Asberg, TAG= transtorno de ansiedade generalizada, DP=desvio padrão. Depressão refratária, crônica e grave são aquelas em que houve falência terapêutica para 2 ou mais regimes antidepressivos, duração maior de 20 semanas (terceiro quartil da distribuição da amostra) e MADRS > 30, respectivamente.

As características dos 42 pacientes que compuseram a fase de follow-up do estudo estão descritas na tabela abaixo (Tabela 10.3). Houve diferenças estatisticamente significativas apenas para as taxas de depressão melancólica e atípica, que foram maior e menor, respectivamente, para as pessoas que realizaram a fase III do estudo, em relação aos 120 pacientes originais.

Tabela 10.3

Comparação entre pacientes que iniciaram <i>Follow-up</i> e amostra original			
	Iniciaram fase I	Iniciaram Fase III	<i>p</i>
N	120	42	--

Mulheres (%)	82 (68%)	30 (71%)	0,71
Idade (DP)	42 (12)	43 (13)	0,65
Subtipos			
Melancólica	31 (26%)	21 (50%)	<0,01
Atípica	63 (52%)	10 (23%)	<0,01
Co-morbidades			
Distimia	31 (26%)	8 (19%)	0,36
TAG	60 (50%)	19 (46%)	0,65
Características			
Refratária	50 (42%)	14 (33%)	0,30
Crônica	26 (21%)	8 (19,5%)	0,83
Grave	70 (58%)	28 (66%)	0,36
Escores			
MADRS inicial - fase I	30,6 (6)	31,1 (6)	0,64
MADRS inicial - fase III	--	9,2 (3,9)	--

MADRS = escala de depressão de Montgomery-Asberg, TAG= transtorno de ansiedade generalizada, DP=desvio padrão. Depressão refratária, crônica e grave são aquelas em que houve falência terapêutica para 2 ou mais regimes antidepressivos, duração maior de 20 semanas (terceiro quartil da distribuição da amostra) e MADRS > 30, respectivamente.

Como mostrado na tabela abaixo (10.4), houve uma sobrevida de 47% (IC 95% =0,27 – 0,64) ao fim de 24 semanas de seguimento. Quinze pacientes apresentaram recaída, 17 pacientes foram “perdidos” ao longo do seguimento e 9 finalizaram o estudo livres de recaída. A média de sobrevida foi de 11,7 semanas (82 dias).

Tabela 10.4. Tabela de sobrevida da fase III (seguimento do estudo)

Tempo (sem)	Total	Recaída	Perda	Sobrevida	IC 95%
4	42	4	12	0,88	0,73 - 0,95
8	26	6	1	0,68	0,48 - 0,81
12	19	2	2	0,6	0,40 - 0,75
16	15	2	1	0,52	0,32 - 0,68
20	12	1	2	0,47	0,27 - 0,64
24	9	0	0	0,47	0,27 - 0,64

IC 95% = intervalo de confiança de 95%.

A curva de sobrevida baseada na análise de Kaplan-Meier está representada na figura

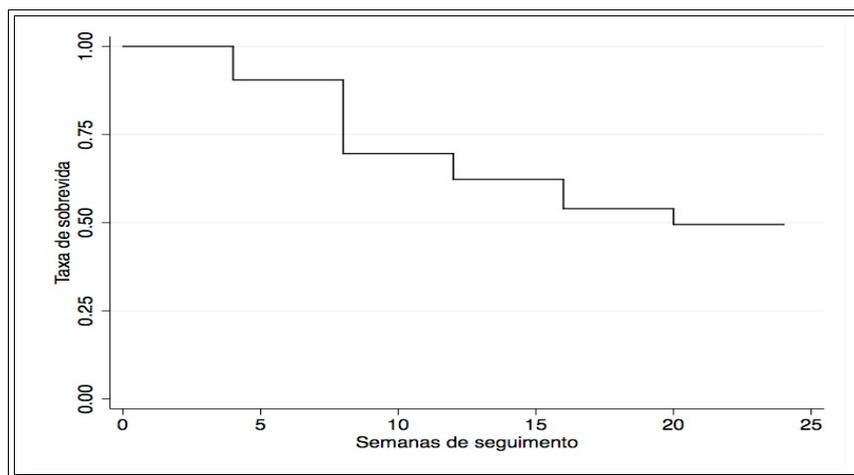


Figura 38. Análise de sobrevivência de Kaplan-Meier.

Na tabela abaixo (Tabela 10.5) mostramos as análises univariadas de acordo com variáveis preditoras clínicas, demográficas e metodológicas. De acordo com esta análise, apenas a refratariedade foi um preditor de resposta. Como mostrado na Figura 39, presença de refratariedade associou-se com menor sobrevivência, com uma razão de riscos de 5,52 ($p < 0,01$) para os pacientes refratários.

Tabela 10.5

Análise univariada da fase III			
Variável	Chi-Quadrado	Razão de Riscos	p
Idade	0,01	0,99	0,91
Gênero	1,65	1,97	0,19
Gravidade inicial	1,22	0,56	0,26
Uso de benzodiazepínicos	0,84	1,89	0,33
Refratariedade	9,75	5,52	<0,01
Grupo na fase I	0,75	0,82	0,38
Cross-over	1,54	1,92	0,2
Uso de sertralina	1,17	0,46	0,31

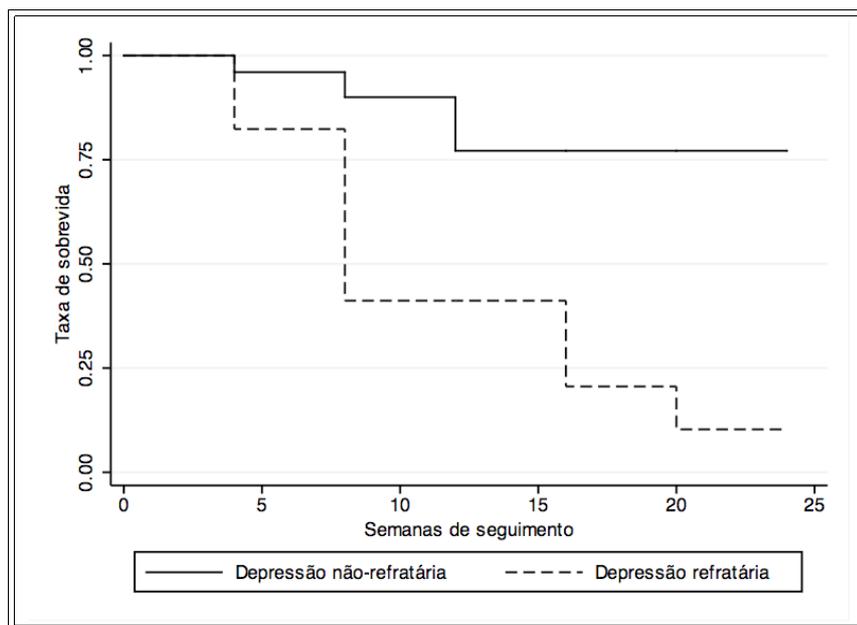


Figura 39. Análise de sobrevivência de Kaplan-Meier, de acordo com presença de refratariedade.

10.4 DISCUSSÃO

Os principais achados de nosso estudo foram que, na fase do cross-over, cerca de 40% dos pacientes (52% se considerarmos os participantes que finalizaram esta fase) apresentaram resposta clínica com ETCC após um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, em que não haviam respondido a placebo ou sertralina. Além disso, observamos que, de 42 pacientes que iniciaram a fase III do estudo, 47% permaneceram em remissão após 24 semanas de seguimento, com uma média de sobrevivência de 82 dias. Neste protocolo, eram realizadas estimulações quinzenais por 3 meses seguidas de 3 estimulações mensais por 3 meses (total de 9 sessões de estimulação em 6 meses). Pacientes refratários apresentaram significativamente menor sobrevivência do que os não-refratários.

De acordo com nosso melhor conhecimento, não há estudos naturalísticos, prospectivos com ETCC: todos os estudos se limitam a ensaios clínicos randomizados para o tratamento do episódio depressivo agudo, com duração máxima de 6 semanas. De maneira semelhante, há poucos estudos que usaram a EMTr além da fase aguda da depressão. Cohen e colaboradores (2009) seguiram 204 pacientes em um estudo naturalístico com EMTr a cada 15 dias, observando tempo médio de remissão de 120 dias. Vale destacar que este estudo

também observou que refratariedade associou-se a menor duração de remissão do quadro depressivo e, também, que este estudo, apesar de realizar sessões quinzenais EMT, também utilizava antidepressivos para manutenção da remissão da depressão. Por outro lado, Demirtas-Tatlidede et al. (2008) acompanharam 16 pacientes por um período de 4 anos, realizando cursos repetitivos de EMTr quando estes apresentavam recaídas. O tempo médio de duração livre de doença foi de 5 meses, porém vários pacientes com novos episódios de depressão recuperavam-se com uma nova série de ETMr. Desta maneira, estes pacientes puderam ficar sem antidepressivos por anos. Fitzgerald et al. (2006) mostraram que o tempo entre recaídas era de 10 meses em uma amostra de 19 pacientes, os quais também apresentavam resposta clínica quando a EMTr era repetida. Ainda, O'Reardon e colegas (2005) seguiram 10 pacientes, por um período de 6 meses a 6 anos, realizando sessões de EMTr de manutenção em frequência semanal ou quinzenal. Ao final do período de seguimento, que variou entre os participantes, 4 de 10 apresentavam-se com resposta com associação farmacológica e 3 de 10 com resposta sem associação farmacológica (ou seja, apenas com EMTr de manutenção). Finalmente, Janicak e colegas (2010) seguiram 99 pacientes que apresentaram resposta clínica com EMTr e estavam em terapia antidepressiva de manutenção, observando que 13% recaíram e 38% apresentaram piora do sintomas. As taxas de remissão/recaída em estudos que usam ECT são na mesma faixa que observamos em nosso estudo. Por exemplo, em um estudo (Kellner et al., 2006) com 201 deprimidos que responderam a ECT e que foram seguidos com ECT vs. antidepressivos de continuação, as taxas de recaída foram de 37% e 31% respectivamente. Outro estudo (Tew et al., 2007), que seguiu 53 pacientes por 6 meses, sem tratamento, observou taxa de recaída de 51% em 6 meses.

O presente estudo apresenta alguns pontos fortes e limitações. Como pontos fortes, é o primeiro estudo que investiga um protocolo de ETCC como terapia de manutenção. É também o primeiro estudo que segue pacientes que utilizaram ETCC no tratamento da depressão aguda por um período relativamente grande (24 semanas) de tempo. Dentre as limitações, destaca-se a ausência de um grupo de comparação. Contudo, julgamos que um seguimento sem qualquer tratamento (ETCC ou farmacológico) não seria ético e, como nosso objetivo foi estudar os efeitos da ETCC, não seguimos pacientes em farmacoterapia. Outra limitação é o tamanho relativamente pequeno da amostra, especialmente quando da realização de sub-análises. Assim, é possível que haja variáveis preditoras de resposta que não foram identificadas devido a resultados falso-negativos.

Para concluir, estes resultados aumentam nossa compreensão do efeito antidepressivo da ETCC por um período maior de tempo e introduz na literatura o primeiro estudo de seguimento naturalístico com ETCC. A taxa de recaída relativamente alta não é especialmente diferente de estudos com ECT e EMTr (outras duas terapias farmacológicas) e é possível que possa ser diminuída através de diferentes protocolos de uso de ETCC de manutenção (por exemplo, estimulação semanal), o que deve ser investigado em ensaios futuros.

11. CONCLUSÃO

Esta tese investigou os efeitos terapêuticos da ETCC (especificamente, de estimulação anódica sobre o córtex dorsolateral pré-frontal esquerdo e catódica sobre o córtex dorsolateral pré-frontal direito, na dose de 2mA, por 30 minutos, por 10 dias seguidos, seguido de 2 sessões quinzenais) no Transtorno Depressivo Maior. No ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, fatorial, em que foram formados 4 grupos a partir de duas intervenções (sertralina e ETCC, nas formas ativa e placebo), observamos que o tratamento combinado de sertralina com ETCC leva a uma resposta clínica mais rápida e maior do que as demais intervenções. Este achado tem uma relevância clínica direta, abrindo espaço para o uso da ETCC em combinação com intervenções farmacológicas. Além disso, vimos que a ETCC e a sertralina possuem eficácia semelhante, um achado que também é importante do ponto de vista clínico, abrindo a possibilidade do uso desta intervenção não-farmacológica no tratamento de episódios depressivos em que haja uma contraindicação relativa ou absoluta para o uso de tratamento antidepressivo farmacológico. Do ponto de vista de segurança, não observamos piora cognitiva com o uso da ETCC; porém, a combinação de ETCC com sertralina esteve associada a mais episódio de hipomania/mania durante o tratamento. Um episódio, em especial, foi de mania psicótica que necessitou de intervenção farmacológica. Futuros estudos devem esclarecer se esta foi uma observação espúria ou se há, de fato, maior risco de virada para hipomania/mania com a combinação das duas intervenções.

Na fase de seguimento de nosso estudo, 42 participantes que responderam a ETCC foram acompanhados por 24 semanas, realizando 6 sessões quinzenais de ETCC, seguidas de 3 sessões mensais (ou 9 sessões em 6 meses). O protocolo de ETCC foi o mesmo utilizado no ensaio clínico randomizado. Os pacientes eram acompanhados até 24 semanas ou até apresentarem recaída do episódio depressivo. A taxa de sobrevivência de 47%, apesar de ser relativamente baixa, foi comparável a estudos semelhantes utilizando EMT repetitiva ou ECT. Esta fase de seguimento serviu, principalmente, para abrir a possibilidade do tratamento de manutenção com a ETCC, que pode ser otimizado (por exemplo, maior frequência de sessões), considerando também que a ETCC é uma técnica de baixo custo e com portabilidade.

Nos estudos auxiliares, comparamos as mudanças na variabilidade da frequência cardíaca no ensaio clínico randomizado. Observamos uma discreta diminuição dos valores da variabilidade para o antidepressivo e ausência de mudança com ETCC ativa. Com isso, sugerimos que a variabilidade seria um marcador de traço depressivo e que a ETCC não

alteraria os valores da variabilidade, enquanto que a ETCC não alteraria estes valores. Isto vai no sentido de que a ETCC não teria efeitos deletérios na variabilidade da frequência cardíaca, uma vez que esta se encontra diminuída na depressão, e ainda menor depois do uso de antidepressivos. No outro estudo auxiliar, verificamos a associação do polimorfismo de dois genes envolvidos na fisiopatologia da depressão – o fator neurotrófico de crescimento cerebral (BDNF) e o transportador do receptor da serotonina (5-HTTLPR) – com resposta antidepressiva da ETCC. Interessantemente, observamos que o braço curto do 5-HTTLPR esteve associado a menor resposta antidepressiva. Este também foi um achado inovador, pois até o momento não havia sido feito este tipo de associação, o que sugere que os efeitos antidepressivos da ETCC envolvem o sistema serotoninérgico.

Desta maneira, concluímos que a ETCC é uma técnica eficaz no tratamento da depressão maior, com seus efeitos provavelmente envolvendo o sistema serotoninérgico. O desenvolvimento desta técnica segura, barata e com relativamente poucos efeitos colaterais pode ser de grande valia no tratamento do transtorno depressivo maior, uma condição altamente prevalente e mórbida.

12. Referências

- Allen, S. J., & Dawbarn, D. (2006). Clinical relevance of the neurotrophins and their receptors. *Clin Sci (Lond)*, *110*(2), 175-191.
- Alonzo, A., Brassil, J., Taylor, J. L., Martin, D., & Loo, C. K. (2011). Daily transcranial direct current stimulation (tDCS) leads to greater increases in cortical excitability than second daily transcranial direct current stimulation. *BRAIN STIMULATION*.
- Altshuler, L. L., Bauer, M., Frye, M. A., Gitlin, M. J., Mintz, J., Szuba, M. P., et al. (2001). Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. *Am J Psychiatry*, *158*(10), 1617-1622.
- Ambrus, G. G., Al-Moyed, H., Chaieb, L., Sarp, L., Antal, A., & Paulus, W. (2012). The fade-in - Short stimulation - Fade out approach to sham tDCS - Reliable at 1 mA for naive and experienced subjects, but not investigators. *BRAIN STIMULATION*.
- Anderson, I. M., Ferrier, I. N., Baldwin, R. C., Cowen, P. J., Howard, L., Lewis, G., et al. (2008). Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*, *22*(4), 343-396.
- Andrade, L., Caraveo-Anduaga, J. J., Berglund, P., Bijl, R. V., De Graaf, R., Vollebergh, W., et al. (2003). The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *Int J Methods Psychiatr Res*, *12*(1), 3-21.
- Antal, A., Chaieb, L., Moliadze, V., Monte-Silva, K., Poreisz, C., Thirugnanasambandam, N., et al. (2010). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphisms shape cortical plasticity in humans. *BRAIN STIMULATION*, *3*(4), 230-237.
- Antal, A., Kincses, T. Z., Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2003). Manipulation of phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation in man. *Exp Brain Res*, *150*(3), 375-378.
- Antal, A., Kovacs, G., Chaieb, L., Cziraki, C., Paulus, W., & Greenlee, M. W. (2012). Cathodal stimulation of human MT+ leads to elevated fMRI signal: A tDCS-fMRI study. *Restorative Neurology and Neuroscience*.
- APA. (2000). *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders (IV-TR ed.)*: American Psychiatric Association.
- Arul-Anandam, A. P., Loo, C., Martin, D., & Mitchell, P. B. (2009). Chronic neuropathic pain alleviation after transcranial direct current stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimulation*, *2*(3), 149-151.
- Arul-Anandam, A. P., Loo, C., & Mitchell, P. (2010). Induction of hypomanic episode with transcranial direct current stimulation. *J ECT*, *26*(1), 68-69.
- Baccaro, A., Brunoni, A. R., Bensenor, I. M., & Fregni, F. (2010a). Hypomanic episode in unipolar depression during transcranial direct current stimulation. *Acta Neuropsychiatrica*, *22*(6), 316-318.
- Baccaro, A., Brunoni, A. R., Bensenor, I. M., & Fregni, F. (2010b). Hypomanic episode in unipolar depression during transcranial direct current stimulation. *Acta Neuropsychiatrica*, *22*(6), 316-318.
- Baeken, C., De Raedt, R., Bossuyt, A., Van Hove, C., Mertens, J., Dobbelaer, A., et al. (2011). The impact of HF-rTMS treatment on serotonin(2A) receptors in unipolar melancholic depression. *BRAIN STIMULATION*, *4*(2), 104-111.
- Baeken, C., De Raedt, R., Leyman, L., Schiettecatte, J., Kaufman, L., Poppe, K., et al. (2009). The impact of one HF-rTMS session on mood and salivary cortisol in treatment resistant unipolar melancholic depressed patients. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Journal of affective disorders*, *113*(1-2), 100-108.
- Baeken, C., De Raedt, R., Santermans, L., Zeeuws, D., Vanderhasselt, M. A., Meers, M., et al. (2010). HF-rTMS treatment decreases psychomotor retardation in medication-resistant melancholic depression. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *34*(4), 684-687.
- Baudewig, J., Nitsche, M. A., Paulus, W., & Frahm, J. (2001). Regional modulation of BOLD MRI responses to human sensorimotor activation by transcranial direct current stimulation. *Magn Reson Med*, *45*(2), 196-201.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, *4*, 561-571.
- Beeli, G., Casutt, G., Baumgartner, T., & Jancke, L. (2008). Modulating presence and impulsiveness by external stimulation of the brain. *Behav Brain Funct*, *4*, 33.
- Beevers, C. G., Wells, T. T., & McGeary, J. E. (2009). The BDNF Val66Met polymorphism is associated with rumination in healthy adults. *Emotion*, *9*(4), 579-584.

- Bekinschtein, P., Cammarota, M., Izquierdo, I., & Medina, J. H. (2008). BDNF and memory formation and storage. *Neuroscientist*, *14*(2), 147-156.
- Ben Taib, N. O., & Manto, M. (2009). Trains of transcranial direct current stimulation antagonize motor cortex hypoexcitability induced by acute hemispherectomy. *J Neurosurg*.
- Berlim, M. T., & Turecki, G. (2007). Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry*, *52*(1), 46-54.
- Bigger, J. T., Jr., Fleiss, J. L., Steinman, R. C., Rolnitzky, L. M., Kleiger, R. E., & Rottman, J. N. (1992). Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*, *69*(9), 891-898.
- Binkofski, F., Loebig, M., Jauch-Chara, K., Bergmann, S., Melchert, U. H., Scholand-Engler, H. G., et al. (2011). Brain energy consumption induced by electrical stimulation promotes systemic glucose uptake. *Biological psychiatry*, *70*(7), 690-695.
- Blier, P. (2001). Possible neurobiological mechanisms underlying faster onset of antidepressant action. [Review]. *The Journal of clinical psychiatry*, *62 Suppl 4*, 7-11; discussion 37-40.
- Bocchio-Chiavetto, L., Bagnardi, V., Zanardini, R., Molteni, R., Nielsen, M. G., Placentino, A., et al. (2010). Serum and plasma BDNF levels in major depression: a replication study and meta-analyses. *World J Biol Psychiatry*, *11*(6), 763-773.
- Bocchio-Chiavetto, L., Miniussi, C., Zanardini, R., Gazzoli, A., Bignotti, S., Specchia, C., et al. (2008). 5-HTTLPR and BDNF Val66Met polymorphisms and response to rTMS treatment in drug resistant depression. *Neuroscience Letters*, *437*(2), 130-134.
- Boggio, P. S. (2006). *EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA SOBRE MEMÓRIA OPERACIONAL E CONTROLE MOTOR*. University of São Paulo, São Paulo.
- Boggio, P. S., Ferrucci, R., Rigonatti, S. P., Covre, P., Nitsche, M., Pascual-Leone, A., et al. (2006). Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, *249*(1), 31-38.
- Boggio, P. S., Rigonatti, S. P., Ribeiro, R. B., Myczkowski, M. L., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., et al. (2008). A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, *11*(2), 249-254.
- Boggio, P. S., Rocha, R. R., da Silva, M. T., & Fregni, F. (2008). Differential modulatory effects of transcranial direct current stimulation on a facial expression go-no-go task in males and females. *Neurosci Lett*, *447*(2-3), 101-105.
- Bora, E., Fornito, A., Pantelis, C., & Yucel, M. (2012). Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: A meta-analysis of voxel based morphometry studies. *Journal of affective disorders*, *138*(1-2), 9-18.
- Boutron, I., Guittet, L., Estellat, C., Moher, D., Hrobjartsson, A., & Ravaud, P. (2007). Reporting methods of blinding in randomized trials assessing nonpharmacological treatments. *PLoS Med*, *4*(2), e61.
- Brunoni, A. R., Amadera, J., Berbel, B., Volz, M. S., Rizzerio, B. G., & Fregni, F. (2011). A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 1-13.
- Brunoni, A. R., Ferrucci, R., Bortolomasi, M., Vergari, M., Tadini, L., Boggio, P. S., et al. (2011). Transcranial direct current stimulation (tDCS) in unipolar vs. bipolar depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *35*(1), 96-101.
- Brunoni, A. R., & Fregni, F. (2011). Clinical trial design in non-invasive brain stimulation psychiatric research. [Review]. *International journal of methods in psychiatry research*, *20*(2), e19-30.
- Brunoni, A. R., Fregni, F., & Pagano, R. L. (2011). Translational research in transcranial direct current stimulation (tDCS): a systematic review of studies in animals. *Reviews in the neurosciences*, *22*(4), 471-481.
- Brunoni, A. R., Lopes, M., & Fregni, F. (2008). A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, *11*(8), 1169-1180.
- Brunoni, A. R., Lopes, M., Kaptchuk, T. J., & Fregni, F. (2009). Placebo response of non-pharmacological and pharmacological trials in major depression: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, *4*(3), e4824.
- Brunoni, A. R., Lotufo, P. A., & Bensenor, I. M. (2011). Are Antidepressants Good for the Soul but Bad for the Matter? Using Noninvasive Brain Stimulation to Detangle Depression/Antidepressants Effects on Heart Rate Variability and Cardiovascular Risk. [Letter]. *Biological psychiatry*.
- Brunoni, A. R., Nitsche, M. A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., et al. (2011). Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. *BRAIN STIMULATION*.
- Brunoni, A. R., Teng, C. T., Correa, C., Imamura, M., Brasil-Neto, J. P., Boechat, R., et al. (2010).

- Neuromodulation approaches for the treatment of major depression: challenges and recommendations from a working group meeting. *Arq Neuropsiquiatr*, 68(3), 433-451.
- Brunoni, A. R., Valiengo, L., Baccaro, A., Zanao, T. A., de Oliveira, J. F., Vieira, G. P., et al. (2011). Sertraline vs. Electrical Current Therapy for Treating Depression Clinical Trial--SELECT TDCS: design, rationale and objectives. *Contemp Clin Trials*, 32(1), 90-98.
- Brunoni, A. R., Valiengo, L., Zanao, T., de Oliveira, J. F., Bensenor, I. M., & Fregni, F. (2011). Manic psychosis after sertraline and transcranial direct-current stimulation. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 23(3), E4-5.
- Brunoni, A. R., Vanderhasselt, M. A., Boggio, P. S., Fregni, F., Dantas, E. M., Mill, J. G., et al. (2012). Polarity- and valence-dependent effects of prefrontal transcranial direct current stimulation on heart rate variability and salivary cortisol. *Psychoneuroendocrinology*.
- Buccelletti, E., Gilardi, E., Scaini, E., Galiuto, L., Persiani, R., Biondi, A., et al. (2009). Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 13(4), 299-307.
- Cambiaghi, M., Velikova, S., Gonzalez-Rosa, J. J., Cursi, M., Comi, G., & Leocani, L. (2010). Brain transcranial direct current stimulation modulates motor excitability in mice. *The European journal of neuroscience*, 31(4), 704-709.
- Campbell, S., Marriott, M., Nahmias, C., & MacQueen, G. M. (2004). Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 161(4), 598-607.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., et al. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631), 386-389.
- Cassem, N. D., Papakostas, G. I., Fava, M., & Stern, T. (2004). *Massachusetts General Hospital, Handbook of General Hospital Psychiatry*.
- Cerletti, U. (1940). L'elettroshock. *Riv Sper Freniatr*, 1, 209-310.
- Chachamovich, E., Stefanello, S., Botega, N., & Turecki, G. (2009). [Which are the recent clinical findings regarding the association between depression and suicide?]. *Revista brasileira de psiquiatria*, 31 Suppl 1, S18-25.
- Chen, L., Lawlor, D. A., Lewis, S. J., Yuan, W., Abdollahi, M. R., Timpson, N. J., et al. (2008). Genetic association study of BDNF in depression: finding from two cohort studies and a meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147B(6), 814-821.
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Geddes, J. R., Higgins, J. P., Churchill, R., et al. (2009). Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 373(9665), 746-758.
- Cipriani, A., La Ferla, T., Furukawa, T. A., Signoretti, A., Nakagawa, A., Churchill, R., et al. (2010). Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*, 4, CD006117.
- Clark, L., Chamberlain, S. R., & Sahakian, B. J. (2009). Neurocognitive mechanisms in depression: implications for treatment. *Annu Rev Neurosci*, 32, 57-74.
- Clark, V. P., Coffman, B. A., Trumbo, M. C., & Gasparovic, C. (2011). Transcranial direct current stimulation (tDCS) produces localized and specific alterations in neurochemistry: a (1)H magnetic resonance spectroscopy study. *Neuroscience Letters*, 500(1), 67-71.
- Cohen, R. B., Boggio, P. S., & Fregni, F. (2009). Risk factors for relapse after remission with repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. *Depress Anxiety*, 26(7), 682-688.
- Collier, D. A., Stober, G., Li, T., Heils, A., Catalano, M., Di Bella, D., et al. (1996). A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol Psychiatry*, 1(6), 453-460.
- Costain, R., Redfeam, J. W., & Lippold, O. C. (1964). A Controlled Trial of the Therapeutic Effect of Polarization of the Brain in Depressive Illness. *Br J Psychiatry*, 110, 786-799.
- Crossley, N. A., & Bauer, M. (2007). Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *The Journal of clinical psychiatry*, 68(6), 935-940.
- Cuijpers, P., Dekker, J., Hollon, S. D., & Andersson, G. (2009). Adding psychotherapy to pharmacotherapy in the treatment of depressive disorders in adults: a meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry*, 70(9), 1219-1229.
- Cuijpers, P., van Straten, A., Hollon, S. D., & Andersson, G. (2010). The contribution of active medication to combined treatments of psychotherapy and pharmacotherapy for adult depression: a meta-analysis. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 121(6), 415-423.
- Daban, C., Martinez-Aran, A., Cruz, N., & Vieta, E. (2008). Safety and efficacy of Vagus Nerve Stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord*, 110(1-2), 1-15.

- Darwin, C. (1872). *The Expression of Emotions in Man and Animals*. New York, NY: Apleton.
- Delgado, P. L. (2000). Depression: the case for a monoamine deficiency. *J Clin Psychiatry*, *61 Suppl 6*, 7-11.
- Dell'osso, B., Zanoni, S., Ferrucci, R., Vergari, M., Castellano, F., D'Urso, N., et al. (2011). Transcranial direct current stimulation for the outpatient treatment of poor-responder depressed patients. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*.
- Demirtas-Tatlidede, A., Mechanic-Hamilton, D., Press, D. Z., Pearlman, C., Stern, W. M., Thall, M., et al. (2008). An open-label, prospective study of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the long-term treatment of refractory depression: reproducibility and duration of the antidepressant effect in medication-free patients. *J Clin Psychiatry*, *69*(6), 930-934.
- Demyttenaere, K., & De Fruyt, J. (2003). Getting what you ask for: on the selectivity of depression rating scales. *Psychother Psychosom*, *72*(2), 61-70.
- Dinan, T. G. (1994). Glucocorticoids and the genesis of depressive illness. A psychobiological model. [Review]. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, *164*(3), 365-371.
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., et al. (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*, *67*(5), 446-457.
- Drago, A., De Ronchi, D., & Serretti, A. (2009). Pharmacogenetics of antidepressant response: an update. *Human genomics*, *3*(3), 257-274.
- Drevets, W. C., Price, J. L., & Furey, M. L. (2008). Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain structure & function*, *213*(1-2), 93-118.
- Dubicka, B., Elvins, R., Roberts, C., Chick, G., Wilkinson, P., & Goodyer, I. M. (2010). Combined treatment with cognitive-behavioural therapy in adolescent depression: meta-analysis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, *197*(6), 433-440.
- Duman, R. S., & Monteggia, L. M. (2006). A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*, *59*(12), 1116-1127.
- Eaton, W. W., Anthony, J. C., Gallo, J., Cai, G., Tien, A., Romanoski, A., et al. (1997). Natural history of Diagnostic Interview Schedule/DSM-IV major depression. The Baltimore Epidemiologic Catchment Area follow-up. *Archives of General Psychiatry*, *54*(11), 993-999.
- Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., et al. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, *112*(2), 257-269.
- El Hage, W., Powell, J. F., & Surguladze, S. A. (2009). Vulnerability to depression: what is the role of stress genes in gene x environment interaction? *Psychological medicine*, *39*(9), 1407-1411.
- ESC. (1996). Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*, *17*(3), 354-381.
- Fergusson, D., Glass, K. C., Waring, D., & Shapiro, S. (2004). Turning a blind eye: the success of blinding reported in a random sample of randomised, placebo controlled trials. *Bmj*, *328*(7437), 432.
- Ferrucci, R., Bortolomasi, M., Brunoni, A. R., Vergares, M., Tadini, L., Giacopuzzi, M., et al. (2009). Comparative benefits of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) treatment in patients with mild/moderate vs. severe depression. *Clinical Neuropsychiatry*, *6*, 246-251.
- Ferrucci, R., Bortolomasi, M., Vergari, M., Tadini, L., Salvaro, B., Giacopuzzi, M., et al. (2009). Transcranial direct current stimulation in severe, drug-resistant major depression. *J Affect Disord*, *118*(1-3), 215-219.
- Fitzgerald, P. B., Benitez, J., de Castella, A. R., Brown, T. L., Daskalakis, Z. J., & Kulkarni, J. (2006). Naturalistic study of the use of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depressive relapse. *Aust N Z J Psychiatry*, *40*(9), 764-768.
- Fleck, M. P., Berlim, M. T., Lafer, B., Sougey, E. B., Del Porto, J. A., Brasil, M. A., et al. (2009). [Review of the guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression (Complete version)]. *Rev Bras Psiquiatr*, *31 Suppl 1*, S7-17.
- Fountoulakis, K. N., & Moller, H. J. (2011). Efficacy of antidepressants: a re-analysis and re-interpretation of the Kirsch data. [Review]. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum*, *14*(3), 405-412.
- Fournier, J. C., DeRubeis, R. J., Hollon, S. D., Dimidjian, S., Amsterdam, J. D., Shelton, R. C., et al. (2010). Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, *303*(1), 47-53.
- Frank, E., Kupfer, D. J., Perel, J. M., Cornes, C., Mallinger, A. G., Thase, M. E., et al. (1993). Comparison of full-dose versus half-dose pharmacotherapy in the maintenance treatment of recurrent depression. *Journal of affective disorders*, *27*(3), 139-145.

- Fregni, F., Boggio, P. S., & Brunoni, A. R. (2012). *Neuromodulação Terapêutica: Princípios e Avanços da Estimulação Cerebral Não-Invasiva em Neurologia, Reabilitação, Psiquiatria e Neuropsicologia*. São Paulo: Sarvier.
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M., Bormpohl, F., Antal, A., Feredoes, E., et al. (2005). Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res*, *166*(1), 23-30.
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M. A., Marcolin, M. A., Rigonatti, S. P., & Pascual-Leone, A. (2006). Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disord*, *8*(2), 203-204.
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M. A., Rigonatti, S. P., & Pascual-Leone, A. (2006). Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. *Depress Anxiety*, *23*(8), 482-484.
- Fregni, F., Liebetanz, D., Monte-Silva, K. K., Oliveira, M. B., Santos, A. A., Nitsche, M. A., et al. (2007). Effects of transcranial direct current stimulation coupled with repetitive electrical stimulation on cortical spreading depression. *Exp Neurol*, *204*(1), 462-466.
- Fregni, F., Ono, C. R., Santos, C. M., Bormpohl, F., Buchpiguel, C., Barbosa, E. R., et al. (2006). Effects of antidepressant treatment with rTMS and fluoxetine on brain perfusion in PD. *Neurology*, *66*(11), 1629-1637.
- Fricke, K., Seeber, A. A., Thirugnanasambandam, N., Paulus, W., Nitsche, M. A., & Rothwell, J. C. (2011). Time course of the induction of homeostatic plasticity generated by repeated transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, *105*(3), 1141-1149.
- Fritsch, B., Reis, J., Martinowich, K., Schambra, H. M., Ji, Y., Cohen, L. G., et al. (2010). Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron*, *66*(2), 198-204.
- Galvez, V., Alonzo, A., Martin, D., Mitchell, P. B., Sachdev, P., & Loo, C. K. (2011). Hypomania induction in a patient with bipolar II disorder by transcranial direct current stimulation (tDCS). *The Journal of ECT*, *27*(3), 256-258.
- Gandiga, P. C., Hummel, F. C., & Cohen, L. G. (2006). Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol*, *117*(4), 845-850.
- Garfield, L. D., Scherrer, J. F., Chrusciel, T., Nurutdinova, D., Lustman, P. J., Fu, Q., et al. (2011). Factors associated with receipt of adequate antidepressant pharmacotherapy by VA patients with recurrent depression. *Psychiatric services*, *62*(4), 381-388.
- Gelenberg, A. J., Thase, M. E., Meyer, R. E., Goodwin, F. K., Katz, M. M., Kraemer, H. C., et al. (2008). The history and current state of antidepressant clinical trial design: a call to action for proof-of-concept studies. *J Clin Psychiatry*, *69*(10), 1513-1528.
- George, M. S., & Aston-Jones, G. (2010). Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology*, *35*(1), 301-316.
- George, M. S., Lisanby, S. H., Avery, D., McDonald, W. M., Durkalski, V., Pavlicova, M., et al. (2010). Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*, *67*(5), 507-516.
- Gilmer, W. S., Gollan, J. K., Wisniewski, S. R., Howland, R. H., Trivedi, M. H., Miyahara, S., et al. (2008). Does the duration of index episode affect the treatment outcome of major depressive disorder? A STAR*D report. *J Clin Psychiatry*, *69*(8), 1246-1256.
- Glassman, A. H., Bigger, J. T., Gaffney, M., & Van Zyl, L. T. (2007). Heart rate variability in acute coronary syndrome patients with major depression: influence of sertraline and mood improvement. *Archives of General Psychiatry*, *64*(9), 1025-1031.
- Glassman, A. H., Bigger, J. T., Jr., & Gaffney, M. (2009). Psychiatric characteristics associated with long-term mortality among 361 patients having an acute coronary syndrome and major depression: seven-year follow-up of SADHART participants. *Arch Gen Psychiatry*, *66*(9), 1022-1029.
- Gorenstein, C., & Andrade, L. (1996). Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Brazilian journal of medical and biological research*, *29*(4), 453-457.
- Gorenstein, C., Andrade, L. H. S. G., & Zuardi, A. W. (2000). *Escalas de Avaliação Clínica em Psiquiatria e Psicofarmacologia*. Sao Paulo.
- Gratacos, M., Gonzalez, J. R., Mercader, J. M., de Cid, R., Urretavizcaya, M., & Estivill, X. (2007). Brain-derived neurotrophic factor Val66Met and psychiatric disorders: meta-analysis of case-control studies confirm association to substance-related disorders, eating disorders, and schizophrenia. *Biol Psychiatry*,

- 61(7), 911-922.
- Green, T. D., Reynolds, C. F., 3rd, Mulsant, B. H., Pollock, B. G., Miller, M. D., Houck, P. R., et al. (1999). Accelerating antidepressant response in geriatric depression: a post hoc comparison of combined sleep deprivation and paroxetine versus monotherapy with paroxetine, nortriptyline, or placebo. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 12(2), 67-71.
- Group, U. E. R. (2003). Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 361(9360), 799-808.
- Guidi, J., Fava, G. A., Fava, M., & Papakostas, G. I. (2011). Efficacy of the sequential integration of psychotherapy and pharmacotherapy in major depressive disorder: a preliminary meta-analysis. *Psychological medicine*, 41(2), 321-331.
- Hamilton, J. P., Siemer, M., & Gotlib, I. H. (2008). Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Mol Psychiatry*.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23, 56-62.
- Hashimoto, K. (2007). BDNF variant linked to anxiety-related behaviors. *BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*, 29(2), 116-119.
- Heo, M., Papademetriou, E., & Meyers, B. S. (2009). Design characteristics that influence attrition in geriatric antidepressant trials: meta-analysis. *International journal of geriatric psychiatry*, 24(9), 990-1001.
- Herrmann, L. L., & Ebmeier, K. P. (2006). Factors modifying the efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a review. *J Clin Psychiatry*, 67(12), 1870-1876.
- Hollon, S. D., & Ponniah, K. (2010). A review of empirically supported psychological therapies for mood disorders in adults. *Depression and anxiety*, 27(10), 891-932.
- Holtzheimer, P. E., Kelley, M. E., Gross, R. E., Filkowski, M. M., Garlow, S. J., Barocas, A., et al. (2012). Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant unipolar and bipolar depression. *Archives of General Psychiatry*, 69(2), 150-158.
- Iyer, M. B., Mattu, U., Grafman, J., Lomarev, M., Sato, S., & Wassermann, E. M. (2005). Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology*, 64(5), 872-875.
- Jacobson, L., Koslowsky, M., & Lavidor, M. (2012). tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: a meta-analytical review. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation cerebrale*, 216(1), 1-10.
- Janicak, P. G., Nahas, Z., Lisanby, S. H., Solvason, H. B., Sampson, S. M., McDonald, W. M., et al. (2010). Durability of clinical benefit with transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of pharmacoresistant major depression: assessment of relapse during a 6-month, multisite, open-label study. *BRAIN STIMULATION*, 3(4), 187-199.
- Jones-Webb, R., Jacobs, D. R., Jr., Flack, J. M., & Liu, K. (1996). Relationships between depressive symptoms, anxiety, alcohol consumption, and blood pressure: results from the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Alcohol Clin Exp Res*, 20(3), 420-427.
- Kalu, U. G., Sexton, C. E., Loo, C. K., & Ebmeier, K. P. (2012). Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Psychological medicine*, 1-10.
- Kamida, T., Kong, S., Eshima, N., Abe, T., Fujiki, M., & Kobayashi, H. (2011). Transcranial direct current stimulation decreases convulsions and spatial memory deficits following pilocarpine-induced status epilepticus in immature rats. *Behavioural Brain Research*, 217(1), 99-103.
- Karg, K., Burmeister, M., Shedden, K., & Sen, S. (2011). The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Archives of General Psychiatry*, 68(5), 444-454.
- Kellner, C. H., Knapp, R. G., Petrides, G., Rummans, T. A., Husain, M. M., Rasmussen, K., et al. (2006). Continuation electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression: a multisite study from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE). *Archives of General Psychiatry*, 63(12), 1337-1344.
- Kemp, A. H., Quintana, D. S., Gray, M. A., Felmingham, K. L., Brown, K., & Gatt, J. (2010). Impact of Depression and Antidepressant Treatment on Heart Rate Variability: A Review and Meta-Analysis. *Biol Psychiatry*, 67(11), 1067-1074.
- Kempermann, G., & Kronenberg, G. (2003). Depressed new neurons--adult hippocampal neurogenesis and a

- cellular plasticity hypothesis of major depression. *Biol Psychiatry*, 54(5), 499-503.
- Kempton, M. J., Salvador, Z., Munafo, M. R., Geddes, J. R., Simmons, A., Frangou, S., et al. (2011). Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 68(7), 675-690.
- Kennedy, S. H., Milev, R., Giacobbe, P., Ramasubbu, R., Lam, R. W., Parikh, S. V., et al. (2009). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. IV. Neurostimulation therapies. *J Affect Disord*.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., et al. (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, 289(23), 3095-3105.
- Kessler, R. C., Birnbaum, H., Bromet, E., Hwang, I., Sampson, N., & Shahly, V. (2010). Age differences in major depression: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Psychological medicine*, 40(2), 225-237.
- Kim, C. R., Kim, D. Y., Kim, L. S., Chun, M. H., Kim, S. J., & Park, C. H. (2011). Modulation of cortical activity after anodal transcranial direct current stimulation of the lower limb motor cortex: a functional MRI study. *BRAIN STIMULATION*.
- Kim, S. J., Cho, S. J., Jang, H. M., Shin, J., Park, P. W., Lee, Y. J., et al. (2009). Interaction between Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism and Recent Negative Stressor in Harm Avoidance. *Neuropsychobiology*, 61(1), 19-26.
- Kim, S. J., Kim, B. K., Ko, Y. J., Bang, M. S., Kim, M. H., & Han, T. R. (2010). Functional and histologic changes after repeated transcranial direct current stimulation in rat stroke model. *J Korean Med Sci*, 25(10), 1499-1505.
- Kirsch, I. (2008). Challenging received wisdom: antidepressants and the placebo effect. *Mcgill J Med*, 11(2), 219-222.
- Kirsch, I., Deacon, B. J., Huedo-Medina, T. B., Scoboria, A., Moore, T. J., & Johnson, B. T. (2008). Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med*, 5(2), e45.
- Koenigs, M., & Grafman, J. (2009). The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behav Brain Res*, 201(2), 239-243.
- Kuo, M. F., Grosch, J., Fregni, F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2007). Focusing effect of acetylcholine on neuroplasticity in the human motor cortex. *J Neurosci*, 27(52), 14442-14447.
- Kuo, M. F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2008). Boosting focally-induced brain plasticity by dopamine. *Cereb Cortex*, 18(3), 648-651.
- Largus, S. (1529). *De compositionibus medicamentorum*. Paris.
- Laurenceau, J. P., Hayes, A. M., & Feldman, G. C. (2007). Some methodological and statistical issues in the study of change processes in psychotherapy. *Clinical psychology review*, 27(6), 682-695.
- Leonard, B. E. (2000). Evidence for a biochemical lesion in depression. *J Clin Psychiatry*, 61 Suppl 6, 12-17.
- Leucht, S., Heres, S., Hamann, J., & Kane, J. M. (2008). Methodological issues in current antipsychotic drug trials. *Schizophr Bull*, 34(2), 275-285.
- Licht, C. M., de Geus, E. J., van Dyck, R., & Penninx, B. W. (2010). Longitudinal evidence for unfavorable effects of antidepressants on heart rate variability. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Biological psychiatry*, 68(9), 861-868.
- Licht, C. M., de Geus, E. J., Zitman, F. G., Hoogendijk, W. J., van Dyck, R., & Penninx, B. W. (2008). Association between major depressive disorder and heart rate variability in the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Arch Gen Psychiatry*, 65(12), 1358-1367.
- Liebetanz, D., Fregni, F., Monte-Silva, K. K., Oliveira, M. B., Amancio-dos-Santos, A., Nitsche, M. A., et al. (2006). After-effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cortical spreading depression. *Neurosci Lett*, 398(1-2), 85-90.
- Liebetanz, D., Klinker, F., Hering, D., Koch, R., Nitsche, M. A., Potschka, H., et al. (2006). Anticonvulsant effects of transcranial direct-current stimulation (tDCS) in the rat cortical ramp model of focal epilepsy. *Epilepsia*, 47(7), 1216-1224.
- Liebetanz, D., Koch, R., Mayenfels, S., Konig, F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2009). Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats. *Clin Neurophysiol*, 120(6), 1161-1167.
- Liebetanz, D., Nitsche, M. A., Tergau, F., & Paulus, W. (2002). Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*, 125(Pt 10), 2238-2247.
- Lippold, O. C., & Redfearn, J. W. (1964). Mental Changes Resulting from the Passage of Small Direct Currents through the Human Brain. *The British Journal of Psychiatry*, 110, 768-772.

- Lipsky, R. H., & Marini, A. M. (2007). Brain-derived neurotrophic factor in neuronal survival and behavior-related plasticity. *Ann N Y Acad Sci*, *1122*, 130-143.
- Lok, A., Mocking, R. J., Ruhe, H. G., Visser, I., Koeter, M. W., Assies, J., et al. (2011). Longitudinal hypothalamic-pituitary-adrenal axis trait and state effects in recurrent depression. *Psychoneuroendocrinology*.
- Loo, C. K., Alonzo, A., Martin, D., Mitchell, P. B., Galvez, V., & Sachdev, P. (2012). Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, *x(x)*, x.
- Loo, C. K., Sachdev, P., Martin, D., Pigot, M., Alonzo, A., Malhi, G. S., et al. (2010). A double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *13*(1), 61-69.
- Loo, C. K., Sainsbury, K., Sheehan, P., & Lyndon, B. (2008). A comparison of RUL ultrabrief pulse (0.3 ms) ECT and standard RUL ECT. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum*, *11*(7), 883-890.
- Loo, C. K., Schweitzer, I., & Pratt, C. (2006). Recent advances in optimizing electroconvulsive therapy. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, *40*(8), 632-638.
- Mahmoudi, H., Haghghi, A. B., Petramfar, P., Jahanshahi, S., Salehi, Z., & Fregni, F. (2010). Transcranial direct current stimulation: Electrode montage in stroke. *Disability and Rehabilitation*.
- Malaguti, A., Rossini, D., Lucca, A., Magri, L., Lorenzi, C., Pirovano, A., et al. (2011). Role of COMT, 5-HT(1A), and SERT genetic polymorphisms on antidepressant response to Transcranial Magnetic Stimulation. *Depression and anxiety*, *28*(7), 568-573.
- Mankad, M. V., Beyer, J. L., & Krystal, A. (2010). *Clinical Manual of Electroconvulsive Therapy*: American Psychiatric Publishing, Inc.
- Martin, D. M., Alonzo, A., Mitchell, P. B., Sachdev, P., Galvez, V., & Loo, C. K. (2011). Fronto-extracerebral transcranial direct current stimulation as a treatment for major depression: an open-label pilot study. *Journal of affective disorders*, *134*(1-3), 459-463.
- Matrisciano, F., Bonaccorso, S., Ricciardi, A., Scaccianoce, S., Panaccione, I., Wang, L., et al. (2009). Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline, escitalopram, or venlafaxine. *J Psychiatr Res*, *43*(3), 247-254.
- McFarlane, A., Kamath, M. V., Fallen, E. L., Malcolm, V., Cherian, F., & Norman, G. (2001). Effect of sertraline on the recovery rate of cardiac autonomic function in depressed patients after acute myocardial infarction. *American heart journal*, *142*(4), 617-623.
- Middleton, H., Shaw, I., Hull, S., & Feder, G. (2005). NICE guidelines for the management of depression. [Editorial]. *Bmj*, *330*(7486), 267-268.
- Milby, A. H., Halpern, C. H., & Baltuch, G. H. (2008). Vagus nerve stimulation for epilepsy and depression. *Neurotherapeutics*, *5*(1), 75-85.
- Minhas, P., Bansal, V., Patel, J., Ho, J. S., Diaz, J., Datta, A., et al. (2010). Electrodes for high-definition transcutaneous DC stimulation for applications in drug delivery and electrotherapy, including tDCS. *Journal of Neuroscience Methods*, *190*(2), 188-197.
- Miranda, P. C., Faria, P., & Hallett, M. (2009). What does the ratio of injected current to electrode area tell us about current density in the brain during tDCS? *Clin Neurophysiol*, *120*(6), 1183-1187.
- Miranda, P. C., Lomarev, M., & Hallett, M. (2006). Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol*, *117*(7), 1623-1629.
- Mohr, P., Rodriguez, M., Slavickova, A., & Hanka, J. (2011). The application of vagus nerve stimulation and deep brain stimulation in depression. *Neuropsychobiology*, *64*(3), 170-181.
- Moliadze, V., Antal, A., & Paulus, W. (2010). Electrode-distance dependent after-effects of transcranial direct and random noise stimulation with extracerebral reference electrodes. *Clinical Neurophysiology*, *121*(12), 2165-2171.
- Monte-Silva, K., Kuo, M. F., Thirugnanasambandam, N., Liebetanz, D., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2009). Dose-dependent inverted U-shaped effect of dopamine (D2-like) receptor activation on focal and nonfocal plasticity in humans. *J Neurosci*, *29*(19), 6124-6131.
- Monte-Silva, K. K., Kuo, M. F., Liebetanz, D., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2010). Shaping the optimal repetition interval for cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS). *J Neurophysiol*, *103*(4), 1735-1740.
- Montenegro, R. A., Farinatti Pde, T., Fontes, E. B., Soares, P. P., Cunha, F. A., Gurgel, J. L., et al. (2011). Transcranial direct current stimulation influences the cardiac autonomic nervous control. *Neuroscience*

- Letters*, 497(1), 32-36.
- Morris, D. W., Trivedi, M. H., Fava, M., Wisniewski, S. R., Balasubramani, G. K., Khan, A. Y., et al. (2009). Diurnal mood variation in outpatients with major depressive disorder. *Depression and anxiety*, 26(9), 851-863.
- Munafo, M. R., Durrant, C., Lewis, G., & Flint, J. (2009). Gene X environment interactions at the serotonin transporter locus. *Biological psychiatry*, 65(3), 211-219.
- Murray, C. J., & Lopez, A. D. (1997). Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 349(9064), 1498-1504.
- Murray, E. A., Wise, S. P., & Drevets, W. C. (2011). Localization of dysfunction in major depressive disorder: prefrontal cortex and amygdala. *Biological psychiatry*, 69(12), e43-54.
- Nakajima, S., Suzuki, T., Watanabe, K., Kashima, H., & Uchida, H. (2009). Accelerating response to antidepressant treatment in depression: A review and clinical suggestions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*.
- Nekhendzy, V., Fender, C. P., Davies, M. F., Lemmens, H. J., Kim, M. S., Bouley, D. M., et al. (2004). The antinociceptive effect of transcranial electrostimulation with combined direct and alternating current in freely moving rats. *Anesth Analg*, 98(3), 730-737, table of contents.
- Nemeroff, C. B. (2007a). The burden of severe depression: a review of diagnostic challenges and treatment alternatives. *J Psychiatr Res*, 41(3-4), 189-206.
- Nemeroff, C. B. (2007b). Prevalence and management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*, 68 Suppl 8, 17-25.
- Nitsche, M. A., Boggio, P. S., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2009). Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): a review. *Exp Neurol*, 219(1), 14-19.
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., et al. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul*, 1(3), 206-223.
- Nitsche, M. A., Doemkes, S., Karakose, T., Antal, A., Liebetanz, D., Lang, N., et al. (2007). Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiol*, 97(4), 3109-3117.
- Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., et al. (2003). Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol*, 553(Pt 1), 293-301.
- Nitsche, M. A., Grundey, J., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2004). Catecholaminergic consolidation of motor cortical neuroplasticity in humans. *Cereb Cortex*, 14(11), 1240-1245.
- Nitsche, M. A., Jaussi, W., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2004). Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserine. *Neuropsychopharmacology*, 29(8), 1573-1578.
- Nitsche, M. A., Kuo, M. F., Karrasch, R., Wachter, B., Liebetanz, D., & Paulus, W. (2009). Serotonin affects transcranial direct current-induced neuroplasticity in humans. *Biol Psychiatry*, 66(5), 503-508.
- Nitsche, M. A., Lampe, C., Antal, A., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., et al. (2006). Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex. *Eur J Neurosci*, 23(6), 1651-1657.
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Antal, A., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2003). Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol*, 56, 255-276.
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Schlitterlau, A., Henschke, U., Fricke, K., Frommann, K., et al. (2004). GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans. *Eur J Neurosci*, 19(10), 2720-2726.
- Nitsche, M. A., Nitsche, M. S., Klein, C. C., Tergau, F., Rothwell, J. C., & Paulus, W. (2003). Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*, 114(4), 600-604.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*, 527 Pt 3, 633-639.
- Nitsche, M. A., Schauenburg, A., Lang, N., Liebetanz, D., Exner, C., Paulus, W., et al. (2003). Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J Cogn Neurosci*, 15(4), 619-626.
- O'Reardon, J. P., Blumner, K. H., Peshek, A. D., Pradilla, R. R., & Pimiento, P. C. (2005). Long-term maintenance therapy for major depressive disorder with rTMS. *The Journal of clinical psychiatry*, 66(12), 1524-1528.
- O'Reardon, J. P., Cristancho, P., Pilania, P., Bapatla, K. B., Chuai, S., & Peshek, A. D. (2007). Patients with a

- major depressive episode responding to treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) are resistant to the effects of rapid tryptophan depletion. *Depress Anxiety*, 24(8), 537-544.
- Pae, C. U. (2010). Accelerating response to antidepressant treatment in depression: a possible role for atypical antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34(2), 434; author reply 435-436.
- Pagnin, D., de Queiroz, V., Pini, S., & Cassano, G. B. (2004). Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. *J ECT*, 20(1), 13-20.
- Palm, U., Keeser, D., Schiller, C., Fintescu, Z., Reisinger, E., Nitsche, M., et al. (2008). Skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimul*, 1(4), 386-387.
- Palm, U., Schiller, C., Fintescu, Z., Obermeier, M., Keeser, D., Reisinger, E., et al. (2011). Transcranial direct current stimulation in treatment resistant depression: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *BRAIN STIMULATION*.
- Papakostas, G. I., Charles, D., & Fava, M. (2010). Are typical starting doses of the selective serotonin reuptake inhibitors sub-optimal? A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies in major depressive disorder. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 11(2 Pt 2), 300-307.
- Parazzini, M., Fiocchi, S., Rossi, E., Paglialonga, A., & Ravazzani, P. (2011). Transcranial Direct Current Stimulation: Estimation of the Electric Field and of the Current Density in an Anatomical Human Head Model. *IEEE Trans Biomed Eng.*
- Parikh, S. V., Segal, Z. V., Grigoriadis, S., Ravindran, A. V., Kennedy, S. H., Lam, R. W., et al. (2009). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. II. Psychotherapy alone or in combination with antidepressant medication. *Journal of affective disorders*, 117 Suppl 1, S15-25.
- Parker, G. (2006). Through a glass darkly: the disutility of the DSM nosology of depressive disorders. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 51(14), 879-886.
- Pascual-Leone, A., Rubio, B., Pallardo, F., & Catala, M. D. (1996). Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet*, 348(9022), 233-237.
- Pena-Gomez, C., Sala-Lonch, R., Junque, C., Clemente, I. C., Vidal, D., Bargallo, N., et al. (2011). Modulation of large-scale brain networks by transcranial direct current stimulation evidenced by resting-state functional MRI. *BRAIN STIMULATION*.
- Petrides, G., Tobias, K. G., Kellner, C. H., & Rudorfer, M. V. (2011). Continuation and maintenance electroconvulsive therapy for mood disorders: review of the literature. *Neuropsychobiology*, 64(3), 129-140.
- Piccolino, M. (1998). Animal electricity and the birth of electrophysiology: the legacy of Luigi Galvani. *Brain research bulletin*, 46(5), 381-407.
- Porcelli, S., Fabbri, C., & Serretti, A. (2012). Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with antidepressant efficacy. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 22(4), 239-258.
- Poreisz, C., Boros, K., Antal, A., & Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull*, 72(4-6), 208-214.
- Potter, W. Z., & Manji, H. K. (1994). Catecholamines in depression: an update. *Clinical chemistry*, 40(2), 279-287.
- Prien, R. F., Carpenter, L. L., & Kupfer, D. J. (1991). The definition and operational criteria for treatment outcome of major depressive disorder. A review of the current research literature. *Arch Gen Psychiatry*, 48(9), 796-800.
- Priori, A., Berardelli, A., Rona, S., Accornero, N., & Manfredi, M. (1998). Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport*, 9(10), 2257-2260.
- Prudic, J. (2008). Strategies to minimize cognitive side effects with ECT: aspects of ECT technique. *The Journal of ECT*, 24(1), 46-51.
- Purpura, D. P., & McMurtry, J. G. (1965). INTRACELLULAR ACTIVITIES AND EVOKED POTENTIAL CHANGES DURING POLARIZATION OF MOTOR CORTEX. *Journal of Neurophysiology*, 28, 166-185.
- Quide, Y., Witteveen, A. B., El-Hage, W., Veltman, D. J., & Olf, M. (2012). Differences between effects of psychological versus pharmacological treatments on functional and morphological brain alterations in anxiety disorders and major depressive disorder: a systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 36(1), 626-644.
- Rango, M., Cogiamanian, F., Marceglia, S., Barberis, B., Arighi, A., Biondetti, P., et al. (2008). Myoinositol content in the human brain is modified by transcranial direct current stimulation in a matter of minutes:

- a 1H-MRS study. *Magn Reson Med*, 60(4), 782-789.
- Rigonatti, S. P., Boggio, P. S., Myczkowski, M. L., Otta, E., Fiquer, J. T., Ribeiro, R. B., et al. (2008). Transcranial direct stimulation and fluoxetine for the treatment of depression. *Eur Psychiatry*, 23(1), 74-76.
- Risch, N., Herrell, R., Lehner, T., Liang, K. Y., Eaves, L., Hoh, J., et al. (2009). Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 301(23), 2462-2471.
- Rosa, M. A., & Lisanby, S. H. (2011). Somatic Treatments for Mood Disorders. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*.
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., & Pascual-Leone, A. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*, 120(12), 2008-2039.
- Rossini, D., Magri, L., Lucca, A., Giordani, S., Smeraldi, E., & Zanardi, R. (2005). Does rTMS hasten the response to escitalopram, sertraline, or venlafaxine in patients with major depressive disorder? A double-blind, randomized, sham-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 66(12), 1569-1575.
- Rumi, D. O., Gattaz, W. F., Rigonatti, S. P., Rosa, M. A., Fregni, F., Rosa, M. O., et al. (2005). Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*, 57(2), 162-166.
- Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., et al. (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*, 163(11), 1905-1917.
- Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Stewart, J. W., Nierenberg, A. A., Thase, M. E., et al. (2006). Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *The New England journal of medicine*, 354(12), 1231-1242.
- Rush, A. J., & Weissenburger, J. E. (1994). Melancholic symptom features and DSM-IV. *Am J Psychiatry*, 151(4), 489-498.
- Ryder, A. G., Bagby, R. M., & Schuller, D. R. (2002). The overlap of depressive personality disorder and dysthymia: a categorical problem with a dimensional solution. *Harvard review of psychiatry*, 10(6), 337-352.
- Sacher, J., Neumann, J., Funfstuck, T., Soliman, A., Villringer, A., & Schroeter, M. L. (2011). Mapping the depressed brain: A meta-analysis of structural and functional alterations in major depressive disorder. *Journal of affective disorders*.
- Sackeim, H. A., Dillingham, E. M., Prudic, J., Cooper, T., McCall, W. V., Rosenquist, P., et al. (2009). Effect of concomitant pharmacotherapy on electroconvulsive therapy outcomes: short-term efficacy and adverse effects. *Archives of General Psychiatry*, 66(7), 729-737.
- Sackeim, H. A., Prudic, J., Fuller, R., Keilp, J., Lavori, P. W., & Olfson, M. (2007). The cognitive effects of electroconvulsive therapy in community settings. *Neuropsychopharmacology*, 32(1), 244-254.
- Sackett, D. L. (2001). Why randomized controlled trials fail but needn't: 2. Failure to employ physiological statistics, or the only formula a clinician-trialist is ever likely to need (or understand!). *CMAJ*, 165(9), 1226-1237.
- Sadleir, R. J., Vannorsdall, T. D., Schretlen, D. J., & Gordon, B. (2010). Transcranial direct current stimulation (tDCS) in a realistic head model. *Neuroimage*, 51(4), 1310-1318.
- Schotte, C. K., Van Den Bossche, B., De Doncker, D., Claes, S., & Cosyns, P. (2006). A biopsychosocial model as a guide for psychoeducation and treatment of depression. *Depression and anxiety*, 23(5), 312-324.
- Schutter, D. J. (2009). Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychol Med*, 39(1), 65-75.
- Schutter, D. J. (2010). Quantitative review of the efficacy of slow-frequency magnetic brain stimulation in major depressive disorder. *Psychol Med*, 40(11), 1789-1795.
- Schweid, L., Rushmore, R. J., & Valero-Cabre, A. (2008). Cathodal transcranial direct current stimulation on posterior parietal cortex disrupts visuo-spatial processing in the contralateral visual field. *Exp Brain Res*, 186(3), 409-417.
- Semkovska, M., & McLoughlin, D. M. (2010). Objective cognitive performance associated with electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis. *Biol psychiatry*, 68(6), 568-577.
- Sen, S., Duman, R., & Sanacora, G. (2008). Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and

- antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry*, 64(6), 527-532.
- Serretti, A., Kato, M., De Ronchi, D., & Kinoshita, T. (2007). Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. *Mol Psychiatry*, 12(3), 247-257.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., et al. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*, 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57.
- Sinyor, M., Schaffer, A., & Levitt, A. (2010). The sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) trial: a review. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 55(3), 126-135.
- Spitzer, R. L., Williams, J. B., Gibbon, M., & First, M. B. (1992). The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. *Arch Gen Psychiatry*, 49(8), 624-629.
- Stagg, C. J., Best, J. G., Stephenson, M. C., O'Shea, J., Wylezinska, M., Kincses, Z. T., et al. (2009). Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *J Neurosci*, 29(16), 5202-5206.
- Stewart, J. L., Coan, J. A., Towers, D. N., & Allen, J. J. (2011). Frontal EEG asymmetry during emotional challenge differentiates individuals with and without lifetime major depressive disorder. *Journal of affective disorders*, 129(1-3), 167-174.
- Tadini, L., El-Nazer, R., Brunoni, A. R., Williams, J., Carvas, M., Boggio, P., et al. (2011). Cognitive, mood, and electroencephalographic effects of noninvasive cortical stimulation with weak electrical currents. *The Journal of ECT*, 27(2), 134-140.
- Takano, Y., Yokawa, T., Masuda, A., Niimi, J., Tanaka, S., & Hironaka, N. (2011). A rat model for measuring the effectiveness of transcranial direct current stimulation using fMRI. *Neuroscience Letters*, 491(1), 40-43.
- Taylor, D., Paton, C., & Kapur, S. (2009). *The South London and Maudsley NHS Foundation Trust & Oxleas NHS Foundation Trust Prescribing Guidelines*.
- Taylor, M. J., Sen, S., & Bhagwagar, Z. (2010). Antidepressant response and the serotonin transporter gene-linked polymorphic region. *Biological psychiatry*, 68(6), 536-543.
- Terney, D., Bergmann, I., Poreisz, C., Chaieb, L., Boros, K., Nitsche, M. A., et al. (2008). Pergolide increases the efficacy of cathodal direct current stimulation to reduce the amplitude of laser-evoked potentials in humans. *J Pain Symptom Manage*, 36(1), 79-91.
- Tew, J. D., Jr., Mulsant, B. H., Haskett, R. F., Joan, P., Begley, A. E., & Sackeim, H. A. (2007). Relapse during continuation pharmacotherapy after acute response to ECT: a comparison of usual care versus protocolized treatment. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 19(1), 1-4.
- Thase, M. E. (2011). The small specific effects of antidepressants in clinical trials: what do they mean to psychiatrists? *Current psychiatry reports*, 13(6), 476-482.
- Thoma, N. C., McKay, D., Gerber, A. J., Milrod, B. L., Edwards, A. R., & Kocsis, J. H. (2012). A quality-based review of randomized controlled trials of cognitive-behavioral therapy for depression: an assessment and meta-regression. *Am J Psychiatry*, 169(1), 22-30.
- Thomas, A. J., Kalaria, R. N., & O'Brien, J. T. (2004). Depression and vascular disease: what is the relationship? *J Affect Disord*, 79(1-3), 81-95.
- Trevino, K., McClintock, S. M., & Husain, M. M. (2010). A review of continuation electroconvulsive therapy: application, safety, and efficacy. [Review]. *The Journal of ECT*, 26(3), 186-195.
- Trivedi, M. H., Fava, M., Wisniewski, S. R., Thase, M. E., Quitkin, F., Warden, D., et al. (2006). Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*, 354(12), 1243-1252.
- Turner, E. H., Matthews, A. M., Linardatos, E., Tell, R. A., & Rosenthal, R. (2008). Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med*, 358(3), 252-260.
- Udupa, K., Sathyaprabha, T. N., Thirthalli, J., Kishore, K. R., Raju, T. R., & Gangadhar, B. N. (2007). Modulation of cardiac autonomic functions in patients with major depression treated with repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Affect Disord*, 104(1-3), 231-236.
- Uher, R., & McGuffin, P. (2010). The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the etiology of depression: 2009 update. *Mol Psychiatry*, 15(1), 18-22.

- Utz, K. S., Dimova, V., Oppenlander, K., & Kerkhoff, G. (2010). Electrified minds: Transcranial direct current stimulation (tDCS) and Galvanic Vestibular Stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology-A review of current data and future implications. *Neuropsychologia*, *48*(10), 2789-2810.
- Vanderhasselt, M. A., De Raedt, R., Leyman, L., & Baeken, C. (2009). Acute effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on attentional control are related to antidepressant outcomes. *J Psychiatry Neurosci*, *34*(2), 119-126.
- Vandermeeren, Y., Jamart, J., & Ossemann, M. (2010). Effect of tDCS with an extracephalic reference electrode on cardio-respiratory and autonomic functions. *BMC Neuroscience*, *11*, 38.
- Wachter, D., Wrede, A., Schulz-Schaeffer, W., Taghizadeh-Waghefi, A., Nitsche, M. A., Kutschenko, A., et al. (2011). Transcranial direct current stimulation induces polarity-specific changes of cortical blood perfusion in the rat. *Exp Neurol*, *227*(2), 322-327.
- Walsh, B. T., Seidman, S. N., Sysko, R., & Gould, M. (2002). Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *Jama*, *287*(14), 1840-1847.
- Waraich, P., Goldner, E. M., Somers, J. M., & Hsu, L. (2004). Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry*, *49*(2), 124-138.
- Whang, W., Kubzansky, L. D., Kawachi, I., Rexrode, K. M., Kroenke, C. H., Glynn, R. J., et al. (2009). Depression and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease in women: results from the Nurses' Health Study. *Journal of the American College of Cardiology*, *53*(11), 950-958.
- Williams, J. W., Jr., Noel, P. H., Cordes, J. A., Ramirez, G., & Pignone, M. (2002). Is this patient clinically depressed? *Jama*, *287*(9), 1160-1170.
- Yoshida, T., Yoshino, A., Kobayashi, Y., Inoue, M., Kamakura, K., & Nomura, S. (2001). Effects of slow repetitive transcranial magnetic stimulation on heart rate variability according to power spectrum analysis. *Journal of the neurological sciences*, *184*(1), 77-80.
- Zago, S., Ferrucci, R., Fregni, F., & Priori, A. (2008). Bartholow, Sciamanna, Alberti: Pioneers in the Electrical Stimulation of the Exposed Human Cerebral Cortex. *Neuroscientist*, *14*(5), 521-528.
- Zanardi, R., Magri, L., Rossini, D., Malaguti, A., Giordani, S., Lorenzi, C., et al. (2007). Role of serotonergic gene polymorphisms on response to transcranial magnetic stimulation in depression. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *17*(10), 651-657.
- Zimmerman, M., & Mattia, J. I. (1999). Psychiatric diagnosis in clinical practice: is comorbidity being missed? *Compr Psychiatry*, *40*(3), 182-191.