

Murilo Carvalho Lobato

Preditores de Resposta a Eletroconvulsoterapia  
no tratamento da Depressão

**Brasília**

**2019**



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**Murilo Carvalho Lobato**

## **Preditores de Resposta a Eletroconvulsoterapia no tratamento da Depressão.**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília

**Orientador:** Prof. Dr. Raphael Boechat Barros

**Coorientador:** Prof. MSc. Gabriel Magalhães Nunes  
Guimarães

**BRASÍLIA**

**2019**

**Preditores de Resposta a Eletroconvulsoterapia  
para Depressão: Um estudo de coorte.**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília

**Orientador:** Prof. Dr. Raphael Boechat Barros

**Coorientador:** Prof. MSc. Gabriel Magalhães Nunes  
Guimarães

Aprovado em: 05 de julho de 2019

**BANCA EXAMINADORA**

Presidente: Prof. Dr. Raphael Boechat Barros  
Instituição: Universidade de Brasília - UnB

Membro: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>Tatiana Valverde da Conceição  
Instituição: Universidade de Brasília - UnB

Membro: Prof. Dr. Fabiano Alves Gomes  
Instituição: Departamento Médico da Câmara dos Deputados

Suplente: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>Helga Bezerra Gomes da Silva  
Instituição: Universidade de Brasília - UnB

## **Agradecimentos:**

Ao Prof. Dr. Raphael Boechat Barros pela confiança.

Ao Prof. MSc. Gabriel Magalhães Nunes Guimarães pelo apoio.

Aos inestimáveis professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília pelo conhecimento compartilhado.

Aos destemidos colegas do Instituto Castro e Santos pela coragem de trazer a ECT ao cenário terapêutico regional.

Aos valorosos colegas do Hospital das Forças Armadas pelo estímulo.

Aos prestativos colegas da Secretaria de Saúde do Distrito Federal pela ajuda com as demandas adicionais geradas durante o processo.

Aos amigos e familiares pela presença, suporte, estímulo e paciência e ao longo da jornada.

## Sumário:

Lista de abreviações e siglas.....	8
Resumo.....	9
Abstract.....	10
1-Introdução.....	14
2-Revisão de literatura.....	14
2.1-Breve histórico da eletroconvulsoterapia (ECT) .....	19
2.2- ECT para depressão e possíveis mecanismos de ação.....	21
2.3- Preditores de resposta a ECT para depressão.....	22
2.4- Seleção de artigos.....	22
2.5- Resultado da busca.....	23
2.5.1-Imagens.....	26
2.5.1.1-Resting-state fMRI.....	26
A) Alteração na função da amígdala.....	26
B) Conectividade funcional.....	27
2.5.1.2- Magnetic resonance imaging (MRI) scans.....	29
2.5.1.3- Proton magnetic resonance spectroscopy (MRS).....	33
2.5.1.4- Regional cerebral blood flow (rCBF).....	35
2.5.1.5-Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET).....	36
2.5.2- Dosagem de substâncias.....	37
2.5.2.1-Biomarcadores neuroendócrinos.....	37
2.5.2.2-Líquido cefalorraquidiano.....	37
2.5.2.3-Marcadores de atividade inflamatória.....	38
2.5.2.4-Neurotrofinas.....	40
2.5.2.5-Lipídeos.....	42
2.5.2.6-Genotipagem.....	42
2.5.2.7-Fator de crescimento endotelial vascular.....	44
2.5.2.8-Cortisol.....	45
2.5.3- Eletroencefalograma (EEG).....	46

2.5.3.1-EEG e múltiplosparâmetros.....	46
2.5.3.2-Polissonografia.....	47
2.5.3.3-Analise de múltiplos parâmetros.....	47
2.5.4-Função autonômica cardíacas.....	50
2.6-Resumo sobre os artigos.....	53
3-Objetivo e justificativa.....	54
4-Cauística e Método.....	55
4.1- Ética.....	55
4.2-Seleção de pacientes.....	57
4.3-Rotina de avaliação.....	57
4.4-Aparelho utilizado e técnica de aplicação.....	59
4.5-Parâmetro e correlações.....	61
4.6-Ferramenta de análises dos dados.....	62
5-Resultados.....	63
5.1- Dados epidemiológicos.....	63
5.2-Dados sobre a aplicação da técnica.....	70
5.3-Dados sobre a resposta ao tratamento.....	71
5.4-Avaliação de correlações.....	73
5.5-Avaliação de testes para cognição e qualidade de vida.....	82
6-Discussão.....	89
6.1-A cognição no tratamento com ECT.....	89
6.1.1-Seleção de parâmetros mais seguros.....	89
6.1.2-Seleção de instrumento de avaliação.....	92
6.1.3-A cognição ao término do tratamento.....	95
6.2-O efeito do tratamento.....	97
6.2.1-Seleção de instrumento de avaliação.....	97
6.2.2-A resposta no humor.....	100

6.2.3-A resposta na qualidade de vida.....	101
6.3-As correlações entre os parâmetros.....	102
6.3.1-Uma nova maneira de pensar a crise motora.....	104
6.3.2-A resposta cardíaca na avaliação das crises.....	106
6.3.3-Outras correlações.....	108
7-Conclusões.....	110
8-Referências bibliográficas.....	114
9-Anexo .....	124

## **Lista de abreviações e siglas**

CPF: Córtex pré-frontal

EEG: Eletroencefalografia

ECT: Eletroconvulsoterapia

LCR: Líquido cefalorraquidiano

MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

HAM-D-17: Escala de depressão de Hamilton com 17 itens

HAM-D1: Valor obtido na HAM-D-17 antes do início do tratamento com ECT

HAM-D2: Valor obtido na HAM-D-17 antes da quarta sessão de ECT

HAM-D3: Valor obtido na HAM-D-17 antes da sétima sessão de ECT

HAM-D4: Valor obtido na HAM-D-17 antes da décima sessão de ECT

HAM-D5: Valor obtido na HAM-D-17 ao final do tratamento com ECT

MOCA: Montreal cognitive assesment

MOCA1: Valor obtido na verificação pré ECT

MOCA2: Valor obtido na verificação após a última sessão

Q-LES-Q-SF: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire . Short Form

Q-LES-Q-SF1: Valor obtido na verificação pré ECT

Q-LES-Q-SF2: Valor obtido na verificação após a última sessão

TDM: Transtorno Depressivo Maior

TFV: Teste de fluência verbal modelo FAS

FAS1: Valor obtido na avaliação pré ECT

FAS2: Valor obtido na avaliação após a última sessão



**Resumo:**

Eletróconvulsoterapia (ECT) é a terapia mais eficaz para pacientes com depressão resistente ao tratamento. Os parâmetros do estímulo podem estar relacionados ao desfecho e também com as alterações cognitivas relatadas neste tratamento. Foi realizado um estudo observacional em clínica que utiliza parâmetros mais atualizados. Nosso objetivo foi elencar quais fatores poderiam ser considerados marcadores de qualidade de crises e verificar prejuízos de cognição com as técnicas modernas.

Foram aplicados a escala de Montreal Cognitive Assessment (MoCA) e teste de fluência verbal (TFV) para monitorar a cognição. Aplicamos o Hamilton-D-17 (HAM-D-17) e Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire ó Short Form (Q-LES-Q-SF) para avaliar resposta.

Houve consistente diminuição na pontuação em HAM-D-17 durante as sessões e um aumento na pontuação de Q-LES-Q-SF demonstrando o valor terapêutico da ECT. Não houve alterações cognitivas detectáveis após duas semanas do fim das sessões. Testes estatísticos provaram que a monitorização cardíaca somada a monitorização da duração das crises convulsivas são úteis para monitorar a qualidade das crises.

Técnicas modernas de ECT são eficazes para tratar a depressão e não causam prejuízo na cognição a longo prazo. Métodos simples como monitorização de frequência cardíaca e duração das crises centrais e motoras possuem importância como critério de monitorização de qualidade das crises convulsivas. O estudo deve ser replicado em amostras maiores para assegurar que as generalizações destas conclusões são sólidas.

**Abstract:**

Electroconvulsive Therapy (ECT) is the most effective therapy for patients with treatment-resistant depression. The stimulus parameters may be related to the outcome, and also to the cognitive changes reported in this treatment. An observational clinical study was carried out using the most up-to-date parameters. Our objective was to list which factors could be considered as markers of quality of crisis and to verify cognition impairments with modern techniques.

The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scale and verbal fluency test (TFV) were applied to monitor cognition. Hamilton-D-17 (HAM-D-17) and Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire ó Short Form (Q-LES-Q-SF) were applied to assess the response.

There was a consistent decrease in the HAM-D-17 score during the sessions and an increase in the Q-LES-Q-SF score demonstrating the therapeutic value of ECT. There were no detectable cognitive changes two weeks after the end of the sessions. Statistical tests have proven that cardiac monitoring added to the monitoring of seizure duration are useful to monitor the quality of seizures.

Modern ECT techniques are effective for treating depression and do not cause long-term cognition impairment. Simple methods such as heart rate monitoring and duration of central and motor crises are important as a criterion for monitoring the quality of seizures. The study should be replicated in larger samples to ensure that the generalizations of these conclusions are solid.

## **1-Introdução:**

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma doença bastante comum. A Organização Mundial da Saúde (OMS) afirma que mais de 300 milhões de pessoas são afetadas por essa enfermidade. É uma doença perigosa, pois em casos mais graves a depressão pode levar a comportamento suicida. Aproximadamente 800 mil pessoas cometem suicídio a cada ano, e essa é a segunda causa mais frequente de morte entre pessoas na faixa etária de 15 a 29 anos[1].

Os sintomas centrais são a hipotimia (humor deprimido), a anedonia (perda de interesse e prazer) e a anergia (energia reduzida), levando a uma importante diminuição das atividades em geral. Trata-se de um momento distinto na vida da pessoa, que mostra uma alteração do funcionamento em relação ao comportamento de base, alteração essa que perdura por ao menos duas semanas, conforme o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª edição (DSM-5).

O critério temporal representa apenas um ponto de corte, uma vez que a maioria dos episódios dura um tempo consideravelmente maior que duas semanas. Os sintomas de depressão ocorrem muitas vezes episodicamente, mas podem ser recorrentes ou crônicos. Mais frequente no sexo feminino do que no masculino, o TDM é marcado por alterações importantes no afeto, na cognição e em funções neurovegetativas. Nesse transtorno mental, as comorbidades são muito comuns, sendo frequentes os sintomas de ansiedade, dores musculares e distúrbios do sono e do apetite[2].

A OMS realizou uma avaliação da Carga Global de Doenças para o ano 2000 (CGD 2000) que estimava a prevalência dos episódios depressivos unipolares em torno de 1,9% no sexo masculino e de 3,2% no feminino. A CGD 2000 afirmava ainda que

5,8% dos homens e 9,5% das mulheres enfrentariam um episódio depressivo em um período de 12 meses.

As análises desses dados demonstram que o TDM impacta pesadamente a sociedade. Dentre todas as doenças que originam maiores encargos, o TDM está em quarto lugar, representando 4,4% do total de anos vividos com incapacidade (AVI). Entre os 15 e os 44 anos de idade, o TDM foi a segunda maior causa de ônus, totalizando 8,6% de AVI perdidos. Se as tendências demográficas e epidemiológicas persistirem, até 2020 a carga da depressão será 5,7% da carga total de doenças[3].

O TDM geralmente recorrente (episódios que duram de alguns meses a alguns anos, com um período normal entre eles) é bastante desafiador para o clínico, visto que o tratamento nem sempre é fácil. O estudo STAR\*D (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*) revelou que mais de 50% dos pacientes recrutados através de clínicas de cuidados primários e psiquiátricos não atingiram a remissão após o tratamento antidepressivo de primeira linha, e um terço deles não apresentou remissão após quatro ciclos de tratamento agudo[4]. Um estudo europeu multicêntrico (*Group for the Study of Resistant Depression*) mostrou que 50,7% dos pacientes deprimidos recrutados em centros de referência especializados eram considerados resistentes ao tratamento após dois ciclos consecutivos de tratamento com antidepressivos. Embora não haja uma única definição aceita do que constitui resistência ao tratamento, esses dados sugerem que a não resposta à medicação após o tratamento com antidepressivos é uma questão muito importante[5].

Neste cenário, tratamentos não farmacológicos como a eletroconvulsoterapia (ECT) precisam ser considerados na escolha das abordagens terapêuticas. Desde 1940 a ECT tem demonstrado ser efetiva no tratamento dos sintomas da depressão. Quando os primeiros antidepressivos foram introduzidos no mercado, estudos iniciais afirmavam

que a eficiência da ECT era similar à dos fármacos. Estudos mais atuais, contudo, encontraram taxas de resposta superiores no grupo que realizava ECT[5]. A ECT pode ser eficiente em qualquer forma de depressão, e para episódios primários a taxa de remissão fica entre 80 e 90%[6].

Ainda que apresente boa eficácia, muitos profissionais não consideram o encaminhamento para a ECT antes que vários psicofármacos tenham sido tentados, processo que pode durar muito tempo e deixar o paciente gravemente doente por um período prolongado. Ademais, é importante lembrar que a duração mais longa do episódio depressivo está associada à maior resistência ao tratamento com ECT, motivo pelo qual não se deve procrastinar [7].

Considerando os aspectos mencionados até aqui, este trabalho tem por objetivo fazer com que se compreenda melhor o impacto do tratamento com ECT em pacientes com depressão.

## **2-Revisão de literatura:**

### **2.1-Breve histórico da eletroconvulsoterapia (ECT):**

O uso de correntes elétricas para tratamento de enfermidades diversas possui referências muito antigas. O primeiro registro dessa utilização verifica-se ainda no Império Romano, quando Escribônio Largo, médico do imperador Cláudio (43-48 d.C) descreveu, no livro intitulado *Compositiones medicamentorum*, a aplicação de descargas elétricas do peixe-torpedo para aliviar a dor de cabeça. A denominação grega para alguns membros da família de peixe-torpedo, gênero Hypnos e família Narke (mesma origem da palavra narcótico), ilustra o efeito entorpecente associado à descarga elétrica, visto que tal peixe pode gerar uma diferença de potencial elétrico de 50V. Vários pensadores gregos como Aristóteles, Galeno e Plutarco também descreveram as propriedades das descargas desses peixes[8].

Apesar dos relatos da antiguidade sobre o uso de eletricidade na medicina, a investigação terapêutica foi possível somente após o desenvolvimento de técnicas de manipulação de corrente elétrica. Luigi Galvani (Bolonha, Itália) publicou, no final do século XVIII, diversos experimentos nos quais demonstra contração muscular ao colocar dois metais com cargas elétricas em contato com o nervo da perna de sapos. Galvani teorizou que os experimentos comprovavam uma eletricidade animal inerente. Alessandro Volta (Pávia, Itália) reproduziu tais experimentos para contestar Galvani, demonstrando que as estruturas no sapo apenas conduziam a corrente elétrica. Volta acabou inventando a primeira bateria elétrica capaz de produzir corrente de modo estável, a chamada pilha voltaica[9].

Giovanni Aldini (sobrinho de Galvani) conduziu, no início do século XIX, experimentos com estimulação elétrica cerebral em cadáveres. Usou a pilha voltaica para estimular diretamente o córtex, o que gerava contrações musculares em diferentes locais, conforme a área que recebia a corrente. Ele notou que contrações musculares em uma hemiface eram geradas por estímulos no córtex contralateral[10].

No final do século XIX, o médico norte-americano Roberts Bartholow realizou estimulação elétrica no córtex de uma pessoa desperta. Usou uma bateria voltaica para estimular as meninges de uma paciente cujo crânio estava erodido por epiteloma. Ele documentou contrações musculares e crise convulsiva após o estímulo. A paciente depois evoluiu, com rebaixamento do nível de consciência, paralisia motora e morte, razão pela qual Bartholow foi muito criticado e abandonou as pesquisas[11].

Alberto Albertini, no final do século XIX, comprovou que estímulos elétricos poderiam desencadear convulsões. O psiquiatra Italiano Ezio Sciamanna, também no final do século XIX, estudou um paciente que sofrera trepanação, estimulando o córtex cerebral com corrente contínua, tendo observado efeitos de polaridade dependentes pela primeira vez na história. Documentou que o ânodo tinha efeito despolarizante (excitatório) e o cátodo não. Ezio Sciamanna era professor da Universidade de Roma. Dentre seus alunos mais interessados estava Ugo Cerletti, que se formou psiquiatra no início do século XX e mais tarde se tornou personagem central no desenvolvimento da ECT[10].

Nesse período, muitas terapias baseadas em convulsão estavam em curso, como a malarioterapia, que garantiu o Nobel a Julius Wagner von Jauregg em 1927, e a insulino-terapia, praticada pelo neurologista e psiquiatra polonês Manfred Joshua Sakel [12]. Em 1934 Sakel cuidou de um esquizofrênico usando insulina várias vezes até chegar à convulsão, seguida então de injeção de glicose. A esquizofrenia era

considerada intratável até aquele momento, motivo pelo qual Sakel ficou famoso e sua técnica se difundiu por toda a Europa e os Estados Unidos, o que lhe granjeou fortuna e sucesso.

A convulsoterapia moderna, contudo, surgiu de fato com o médico húngaro László Meduna, que começou a estudar psiquiatria em 1927, quando já era neuropatologista. Pesquisava células da glia de pacientes epiléticos e comparava-as com a glia de esquizofrênicos[13]. Meduna concluiu que as convulsões levavam à hiperfunção da glia, enquanto a esquizofrenia gerava a hipofunção desses tecidos. Ele formulou então a hipótese de que convulsões teriam ação protetiva contra a psicose.

Em 1930, G. Müller publicou estudo em que mostrava diminuição dos sintomas de esquizofrenia em pacientes que se tornavam epiléticos, o que corroborava a teoria de Meduna, o qual logo começou a pesquisar uma substância capaz de provocar convulsões. Já se sabia que no século XVI Paracelso recomendara a ingestão de sementes de cânfora para induzir convulsões e melhorar sintomas psicopatológicos. Meduna, por sua vez, sentiu-se encorajado por uma pesquisa sobre a cânfora publicada por Muskens. Sem apoio, Meduna começou secretamente os testes em humanos em 1934. Publicou que o primeiro paciente a se submeter aos testes foi Zoltam L., que sofria de catatonia.

Em 23 de janeiro de 1934, Zoltam recebeu injeção de cânfora em um hospital estadual em Budapeste. Sofreu uma convulsão que durou 60 segundos. Depois de cinco injeções, no dia 10 de fevereiro, Zoltam L. se levantou da cama, começou a falar, pediu café, vestiu-se sozinho e não acreditava que estivera internado por quatro anos. Meduna não conseguiu o apoio de seus superiores e por isso migrou para os Estados Unidos em 1939, onde continuou em busca de uma substância mais eficiente para gerar



convulsões[14]. Em 1936, Meduna conheceu o médico italiano Lúcio Bini em um congresso. Bini fazia pesquisas com eletricidade e perguntou a Meduna se o uso de eletricidade poderia substituir a cânfora. Meduna lhe respondeu: "Não é a cânfora que cura, é a convulsão. Se você conseguir produzir convulsão com eletricidade, vá em frente!"

Ugo Cerletti, em 1935, tornou-se diretor da Clínica Neuropsiquiátrica de Roma. Em sua equipe estava Lúcio Bini. Ambos foram para Viena estudar a técnica de Meduna, ainda em 1936. Bini ficou encarregado de estudar um modo seguro de usar a eletricidade e desenvolveu um aparelho capaz de gerar descargas elétricas controladas. A primeira sessão de ECT ocorreu (oficialmente) em 20 de abril de 1938, e, após onze ciclos, remeteram um paciente de psicose, marcando o início da eletroconvulsoterapia. Cerletti e Bini são considerados, portanto, os pais da eletroconvulsoterapia [8]. O novo método logo ganhou espaço, pois possibilitava obter convulsões mais facilmente, e as convulsões eram mais controláveis do que aquelas induzidas por agentes farmacológicos. Durante a década de quarenta, a ECT se difundiu para vários lugares do mundo, inclusive o Brasil, onde, em 1941, três diferentes hospitais de São Paulo aderiram à técnica, graças ao esforço de Antônio Carlos Pacheco e Silva[15].

O início da década de sessenta marcou o declínio da ECT em todo o mundo. A descoberta de psicofármacos fez com que muitos julgassem que a ECT era ultrapassada. Algumas vezes era associada a método de tortura, e havia muitas propagandas que aconselhavam substituir a ECT por remédios. A ECT, contudo, nunca foi completamente abandonada. Entretanto, com o tempo, percebeu-se que o uso de psicofármacos também apresentava limitações (efeitos adversos, refratariedade). Como esse fenômeno foi concomitante ao aperfeiçoamento da técnica eletroconvulsiva, o interesse por ela voltou a se manifestar.

O renascimento da ECT foi alavancado pelos trabalhos da Task Force da American Psychiatric Association (APA)[16], que estabeleceram as bases científicas e padronizaram o uso da técnica. O Royal College of Psychiatrists, na Inglaterra, e o National Institute for Clinical Excellence (NICE) também confirmaram e padronizaram o uso da ECT[16]. Nas últimas duas décadas, tem havido um aumento constante na pesquisa da ECT, como evidenciado pelo crescente número de citações na literatura científica. Além disso, o renovado interesse clínico por esta técnica levou ao crescimento de sociedades profissionais dedicadas ao avanço da ECT, incluindo a Sociedade Internacional de ECT e Neuroestimulação (ISEN), anteriormente, a Associação para Terapia Convulsiva (ACT) e a European Forum for ECT (EFFECT), dentre outros em todo o mundo.

O aprimoramento da técnica iniciou-se com a introdução do relaxante muscular associado a anestesia geral. Em Estocolmo, Carl Gunnar Holmberg e Stephen Thesleff propuseram o uso de succinilcolina para a junção neuromuscular [17], sendo necessário, portanto, o uso de anestesia geral, o que eliminou complicações como fraturas ósseas e dentárias. Houve também avanços técnicos nos aparelhos de ECT, como o uso de ondas quadradas (em oposição às ondas senoidais), e o desenvolvimento de novas técnicas, como o do posicionamento unilateral (que concentrava a corrente no córtex motor, maior responsável pela crise tônico-clônica), do pulso breve e da titulação de dose[18], possibilitando uso de cargas menores.

Desse modo, ainda que cercada de preconceitos e estigmas, a eletroconvulsoterapia sobreviveu e passa por uma renovação, sendo até hoje considerada, dentre as técnicas de neuromodulação, a mais incisiva e a mais efetiva diante de quadros graves e refratários.

## **2.2- ECT para depressão e possíveis mecanismos de ação:**

A eletroconvulsoterapia, em uso há mais de oitenta anos, é um tratamento indicado para quadros de humor deprimido unipolar ou bipolar, sendo considerado método muito eficaz[19]. A maioria dos estudos encontrou taxas de resposta de 80% a 90% para a Depressão Maior tratada primariamente com ECT, com taxas de remissão apenas ligeiramente inferiores[20]. Sua eficácia e velocidade de resposta se comparam no mínimo àquelas de medicamentos antidepressivos[21], devendo ser considerada um tratamento convencional na prática psiquiátrica moderna, e não um método obsoleto. Na prática clínica, a ECT é destinada quase sempre aos pacientes graves e refratários aos tratamentos medicamentosos em geral[22], haja vista que a ECT demonstrou eficácia superior à de outros métodos diante desses casos[23].

Quanto aos mecanismos de ação, sabe-se que o estímulo da ECT provoca alterações que vão da contração dos masseteres às respostas metabólicas, eletrofisiológicas e neuroquímicas oriundas da convulsão, passando por efeitos do sistema nervoso autônomo, endócrino e cardiovascular. Existem várias teorias que tentam explicar os efeitos da ECT no sistema nervoso central e na depressão[20].

Desde as pesquisas de Ottosson, em 1960, nas quais a convulsão era interrompida por infusão de lidocaína, sabe-se que o efeito da ECT está vinculado à existência de uma crise convulsiva minimamente duradoura[24]; contudo, nem toda convulsão é igualmente eficiente.

Segundo a teoria pré-central, as convulsões que se iniciam no córtex pré-frontal são mais eficazes, pois estão associadas a distribuição de densidade elétrica mais uniforme[25]. Essa teoria se apoia nos achados de tomografia por emissão de pósitrons (PET), que sugerem diminuição da atividade cerebral em determinadas áreas e que estão relacionados à melhora da depressão[26].

A ação anticonvulsivante é outra teoria que está apoiada na capacidade do cérebro de mobilizar reações orgânicas suficientes para inibir a hiperatividade neuronal, ação que se dá principalmente pelo aumento de ácido gama-aminobutírico (GABA) após a ECT[27].

Alguns estudos sustentam ainda que a convulsão, sendo generalizada, pode estimular o diencéfalo, o que resultaria em alterações neuroendócrinas associadas à melhora da depressão, como a normalização do cortisol pós-ECT, o aumento da prolactina[28], do hormônio adrenocorticotrófico[30], do neuropeptídeo Y[30] e da arginina-vasopressina[31].

Soma-se a essas teorias a ideia de que a convulsão estimula também o sistema límbico, induzindo efeitos neurotróficos relacionados à eficácia da ECT, demonstrado pelo aumento do hipocampo dos pacientes deprimidos após ECT[32], mediado provavelmente, pelo aumento de expressão de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) [33].

A estimulação elétrica no cérebro provoca ainda uma resposta parassimpática inicial marcada por bradicardia. Segue-se, então, uma resposta simpática, com a generalização da crise convulsiva, marcada por taquicardia e elevação da pressão arterial[34], que tendem a se normalizar com o fim da sessão.

Todas essas teorias não são excludentes; na verdade são complementares e mostram o empenho da ciência por compreender os complexos efeitos da ECT.

### **2.3-Preditores de resposta a ECT para depressão:**

A partir dessas teorias sobre os mecanismos de ação, vários elementos foram elencados para uso como preditores de resposta à ECT, avaliando-se a qualidade da resposta associada a alterações fisiológicas mensuráveis ou a sintomas.

Vários preditores de resposta foram estudados para avaliar o desempenho da ECT[35], os quais podem ser divididos em dois grupos: o primeiro faz referência ao quadro sintomatológico e ao perfil epidemiológico do paciente, enquanto o segundo remete a modificações fisiológicas observadas após a aplicação do estímulo. Os preditores de resposta ligados aos sintomas, ou a características epidemiológicas do paciente, estão mais bem estabelecidos, razão por que se sabe que depressão psicótica e depressão em idosos apresentam maior probabilidade de resposta à ECT [36].

Tais elementos ajudam o clínico a orientar a indicação correta do procedimento. Já os preditores que fazem referência às mudanças fisiológicas observadas durante (ou após) as sessões de ECT ajudam a orientar o clínico para o ajuste adequado de dose, o posicionamento de eletrodos e demais parâmetros, no sentido de adequar a técnica a cada paciente. Estes elementos ajudam a inferir antecipadamente as chances de melhora ou, por fim, dizer se vale a pena investir em mais sessões de ECT ou não.

Esse segundo grupo de preditores ainda gera muitos impasses entre os especialistas, de modo que não há consenso sobre um método exequível, fidedigno e de baixo custo. Parâmetros fisiológicos como nível de supressão pós-ictal, pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) refletem a resposta autonômica após a convulsão e são exemplos de preditores intraprocedimentais que podem correlacionar-se com a eficácia terapêutica na (ECT)[34]. Muitos outros elementos foram estudados na tentativa de estabelecer um preditor realmente preciso. Existem, por exemplo, estudos que se concentram em marcadores inflamatórios[37]e modificações de volume em determinadas áreas cerebrais[38]como elementos marcadores de resposta à ECT para depressão.

#### **2.4-Seleção de artigos:**

Com base nos estudos sobre os preditores fisiológicos de resposta à ECT na depressão, produziu-se uma revisão de literatura que excluiu os preditores relacionados exclusivamente aos elementos epidemiológicos e sintomatológicos do paciente.

Para encontrar estudos originais sobre alterações fisiológicas da ECT (e seu possível uso como preditor) em pacientes com depressão, foram aplicados os seguintes critérios de elegibilidade:

- 1) estudos sobre ECT na depressão publicados a partir de 2010; .
- 2) artigos escritos em inglês;

- 3) artigos sobre pacientes diagnosticados com depressão unipolar ou bipolar, conforme critérios diagnósticos do DSM-IV, DSM-IV-TR, DSM-5 ou CID-10, que receberam ECT;
- 4) artigos sobre os efeitos fisiológicos da ECT e seu possível poder preditivo de resposta; e
- 5) estudo em humanos (modelos animais foram excluídos).

Extração de dados:

Entre os dias 5 e 8 de maio de 2018, procedeu-se a uma busca nas seguintes bases de dados: Web of Science, PsycInfo, PubMed e Cochrane. Foram utilizados os seguintes termos, bem como suas variações ou combinações: electroconvulsive therapy / ECT /depressive disorder/ major depression/ predictor of response /therapeutic efficacy /physiological parameters /sympathetic tone / peak heart rate / blood pressure / immune system / biomarkers /limbic system/ postictal suppression /EEG parameters / seizure duration.

## **2.5-Resultados da busca:**

Foram reunidos os seguintes dados: PsycInfo: 3451 referências; Web of Science: 1558 referências; Pub Med: 1632 referências; e Cochrane 520 referências. A seleção foi

realizada em duas fases. Na primeira fase, títulos e resumos foram selecionados de forma independente por dois revisores e, quando eles não concordaram sobre um artigo, um terceiro participante decidiu sobre a inclusão. Na segunda fase, textos completos foram obtidos e, em seguida, os autores decidiram sobre a inclusão de forma independente, novamente. A inclusão de referências cruzadas foi permitida. A seleção do estudo não foi cega. O risco de viés, como a ferramenta Quality In Prognosis Studies tool (QUIPS tool), não foi utilizado nesta revisão[39].

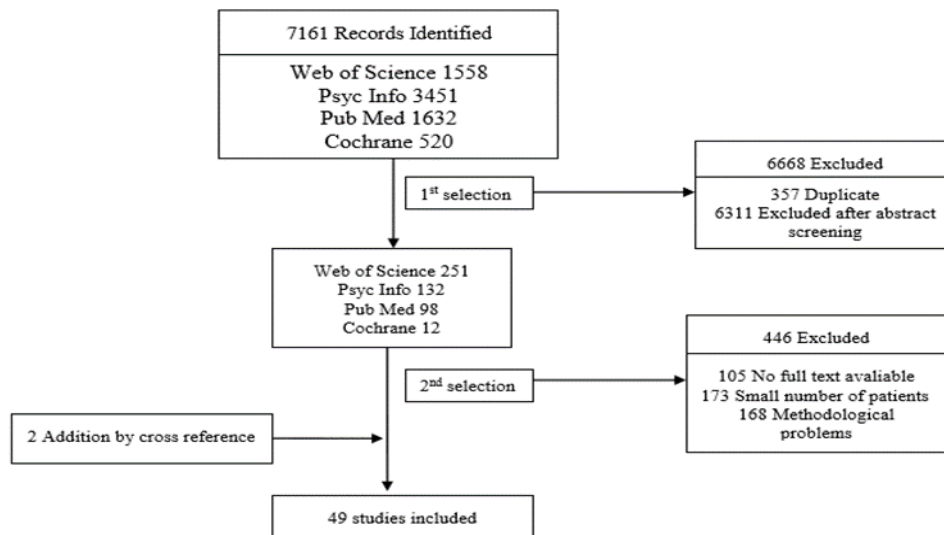


Figura 1

Os resultados foram organizados de acordo com a natureza material da pesquisa, agrupando-se os estudos por semelhança de conteúdo e por técnica de investigação. A maioria dos estudos usa técnicas de imagem para investigação, com destaque para ressonância magnética- magnetic resonance imaging (MRI) (Tabelas 1 e 2).

Natureza do estudo	Número de estudos	Porcentagem
Funções cardiológicas	1	2,0%
Dosagem de	16	32,7%



substâncias		
EEG	7	14,3%
Estudo de imagem e BDNF	1	2,0%
Estudo de imagem	24	49,0%
Total	49	100%

Tabela 1

Subtipo de estudo	Número de estudos	Porcentagem
BDNF	2	4,1%
BDNF + MRI	1	2,0%
BDNF+NGF	1	2,0%
Cortisol	2	4,1%
CSF	1	2,0%
EEG.index	5	10,2%
EEG.LAB	1	2,0%
fMRI	5	10,2%
Genotipagem	3	6,1%
HRV	1	2,0%
IL	3	6,1%
Matrix-metaloproteína	1	2,0%
MRI	12	24,5%
MRS	4	8,2%
Marcadores neuroendócrinos	1	2,0%
PET	2	4,1%
Polissonografia	1	2,0%
RCBF	1	2,0%
Lipídios séricos	1	2,0%
VEGF	1	2,0%
Total	49	100%

Tabela 2

A maioria dos estudos foi feita usando-se eletrodos bilaterais em algum momento do tratamento e poucos usaram unilateral exclusivamente (Tabela 3). Merece destacar que poucos estudos foram feitos sem a utilização de psicofármacos durante a aplicação de sessões de ECT. (Tabela 4).

Posição dos eletrodos	Número de estudos	Porcentagem
Bilateral	18	36,7%
Bilateral + Right-unilateral	18	36,7%
ECT+MST	1	2,0%
Right-unilateral	12	24,5%
Total	49	100%

Tabela 3

Medicamentos foram usados	Número de estudos	Porcentagem
Não	4	8,2%
Sim	45	91,8%
Total	49%	100%

Tabela 4

Variadas pesquisas foram feitas para descobrir a melhor maneira de prever um bom resultado para o tratamento da ECT. Lin *et cols.* 2016 afirmam que a resposta e a remissão poderiam ser previstas pela melhora precoce após 6 sessões de ECT. Pacientes sem melhora precoce provavelmente não alcançariam resposta e remissão[40]. Contudo, cabe descobrir quais mudanças fisiológicas poderiam estar relacionadas a esse achado. Dentre os artigos selecionados, os preditores estudados podem ser assim elencados:

### **2.5.1-Imagens:**

#### **2.5.1.1-Resting-state fMRI (ressonância magnética funcional):**

A) Alteração na função da amígdala:

R. Redlich *et cols.* 2017 [41] elaboraram um estudo prospectivo não randomizado em que dados de ressonância magnética funcional (durante o processamento automático

de faces) foram obtidos duas vezes, com intervalo de seis semanas, em pacientes com Transtorno Depressivo Maior (TDM). Foram divididos em dois grupos (um recebia tratamento farmacológico e outro apenas ECT) e vistos antes e após o tratamento. Ambos os grupos responderam ao tratamento; o grupo da ECT, entretanto, mostrou resposta maior, mas não significativa, em comparação ao segundo. Antes da terapia, ambos os grupos de pacientes mostraram reatividade elevada da amígdala para rostos tristes. Após o tratamento, uma diminuição na atividade da amígdala para estímulos negativos foi detectada em ambas as amostras de pacientes, indicando uma normalização da função da amígdala, o que sugere mecanismos potencialmente inespecíficos para a ECT. Além disso, uma diminuição na atividade da amígdala para rostos tristes foi associada a melhorias sintomáticas na amostra de ECT.

O estudo forneceu resultados sobre mudanças funcionais no processamento de emoções com o tratamento de ECT. Ainda segundo o estudo, uma associação positiva foi encontrada entre mudanças na atividade da amígdala para faces positivas e melhorias sintomáticas na amostra que recebeu ECT.

#### B) Conectividade funcional:

Van Waarde *et cols.* 2015 [42] verificaram que a rede centrada no córtex pré-frontal dorsomedial estava relacionada com a resposta da ECT. Investigaram se a conectividade de rede, em estado de repouso (*resting-state networks*), poderia prever o resultado do tratamento de ECT para TDM usando imagens de ressonância magnética funcional. Extraíram redes em estado de repouso e usaram análise multivariada de padrões para descobrir redes que previam a recuperação da depressão. Uma rede centrada no córtex pré-frontal dorsomedial (incluindo o córtex pré-frontal dorsolateral, o córtex orbitofrontal e o córtex cingulado posterior) mostrou uma sensibilidade de 84% e especificidade de 85%. Outra rede centrada no córtex cingulado anterior (incluindo o

córtex pré-frontal dorsolateral, o córtex sensório-motor, o giro para-hipocampal e o mesencéfalo) mostrou uma sensibilidade de 80% e uma especificidade de 75%. Esses resultados preliminares demonstram que as redes em estado de repouso podem prever o resultado do tratamento para pacientes individuais e sugerem que as redes em estado de repouso têm o potencial de servir como método prognóstico de neuroimagem para orientar decisões personalizadas de tratamento; sugerem ainda que as redes em estado de repouso também têm o potencial de servir como marcadores prognósticos de neuroimagem.

Cano *et cols.* 2016[43] sugeriram que um possível mecanismo de ação da ECT pode ser a redução da hiperconectividade intralímbica, que pode então permitir que o córtex pré-frontal (CPF) recupere o controle da atividade do sistema límbico. Compararam exames de neuroimagem funcional de pacientes com TDM e controles sem transtornos. Além disso, também foi realizada uma análise para testar os efeitos preditivos diretos e indiretos das alterações da conectividade funcional (FC) pré-frontal e límbica na resposta clínica medida com a Escala de Avaliação de Hamilton para Depressão. Um decréscimo significativo da FC intralímbica significou um aumento posterior na FC pré-frontal-límbica, o que, por sua vez, significou uma melhora clínica significativa no final do curso da ECT. Esses dados confirmam que a resposta ao tratamento envolve mudanças sequenciais na FC dentro das regiões das redes intralímbicas e límbico-pré-frontal. Essa abordagem pode ajudar na identificação de potenciais biomarcadores iniciais da resposta ao tratamento.

Wang *et cols.* 2017[44] estudaram cinco redes antes e depois da ECT: rede de modo padrão (DMN), rede de atenção dorsal (DAN), rede de controle executivo (CON), rede de saliência (SAL) e rede sensorial-motora. Foram encontradas conectividades aprimoradas em CON em pacientes com Transtorno Depressivo Maior (TDM) após a

ECT. As conectividades entre redes melhoraram entre DMN e SAL, e entre CON e DMN. No nível nodal, o córtex cingulado posterior tinha conexões aumentadas com o cerebelo posterior esquerdo, o sulco intraparietal posterior direito (rpIPS) e o córtex pré-frontal anterior direito. O rpIPS teve conexões aumentadas com o córtex medial pré-frontal e o córtex cingulado anterior esquerdo. O parietal lateral esquerdo tinha conexões aumentadas com o mCPF dorsal (dmCPF), o córtex pré-frontal anterior esquerdo e o córtex cingulado anterior direito. Ademais, alterações na densidade de conectividade funcional do giro pré / pós-central esquerdo (pré / pós-CG), giro temporal superior esquerdo (STG) e STG direito e foram significativamente correlacionadas com as mudanças da Escala de Hamilton para Depressão em pacientes com TDM antes e depois da ECT. Os autores concluíram que as modificações da *functional connectivity* podem servir como parâmetro de resposta ao ECT.

#### **2.5.1.2- Magnetic resonance imaging-MRI (Ressonância magnética):**

Lyden *et cols.* 2014 [45] interrogaram se mudanças longitudinais na microestrutura da substância branca estavam associadas a resposta aECT em TDM. Os pacientes foram acompanhados longitudinalmente e observaram-se aumentos do grau de difusão do voxel FA (- anisotropia funcional) e reduções no RD (difusividade radial) no cingulado anterior, no fórceps menor e no aspecto dorsal do CPF esquerdo, entre o início e o final da série de ECT. As diminuições na (difusividade média) DM ocorreram em regiões sobrepostas e na região talâmica anterior, embora fossem mais lateralizadas à esquerda. Alterações longitudinais dentro dessas vias, que mantêm mais conexões fronto-límbicas dorsais, foram associadas à melhora da resposta clínica. Na

análise transversal, FA, MD e RD, mostraram diferir entre pacientes e controles no início do estudo. Todas as medidas permaneceram estáveis ao longo do tempo nos controles e não mostraram variação entre os grupos de diagnóstico. Contudo, encontraram diminuições de AF e aumentos de DR e DM em vias que ligam estruturas frontais e límbicas, o que pode representar um marcador biológico de TDM sugerindo que a ECT age para normalizar a conectividade estrutural das vias fronto-límbicas dorsais. Observações de aumento da AF com diminuição do RD sugerem, assim, maior coerência e organização das fibras, o que pode estar relacionado a processos de mielinização ou outras propriedades das membranas. As observações relacionadas ao tratamento sugerem similarmente plasticidade por mielinização, mas também podem refletir reduções de inflamação e/ou alterações relacionadas a densidade celular ou volume extracelular. Tais resultados demonstram uma relação entre ECT e a conectividade estrutural de vias fronto-límbicas.

Doeschate *et cols.* 2014 [46] demonstraram associação positiva entre volume de amígdala e resposta ao tratamento com ECT para depressão. Mais especificamente, uma amígdala esquerda maior predisse melhor resultado da ECT. O volume do hipocampo não teve relevância para o resultado do tratamento. Os autores pontuam que, embora os pacientes sofressem principalmente de depressões recorrentes e crônicas, manter a plasticidade neuronal foi importante para remissão depois de um curso de ECT. Entendem que manter a plasticidade durante o curso da doença e do tratamento contribui para grandes volumes de amígdala pós-ECT, o que está relacionado com uma resposta positiva desse tratamento.

Ota *et cols.* 2015[47] estudaram as alterações estruturais do cérebro após ECT em pacientes com Transtorno Depressivo Maior. Realizaram ressonância magnética antes e depois da ECT e compararam o volume da substância cinzenta. Encontraram

aumento significativo de volume após ECT nos córtices temporais mediais bilaterais, córtex temporal inferior e cíngulo anterior direito. Esse aumento foi correlacionado com a melhora clínica medida pela Escala de Hamilton. Os autores sugerem que um efeito neurotrófico da ECT poderia ter um papel no seu efeito terapêutico.

Nickl-Jockschat *et cols.* 2015[48] investigaram se a resposta terapêutica à ECT necessariamente é acompanhada por efeitos mesoscópicos da substância cinzenta ou da substância branca em pacientes em idade avançada com transtorno depressivo. Antes do tratamento e após a conclusão, foram submetidos à ressonância magnética. Os autores usaram a morfometria baseada em voxel para avaliar as mudanças na substância cinzenta e uma análise do cérebro total para detectar alterações na substância branca no decorrer do tratamento. Os pacientes melhoraram significativamente durante o curso da ECT. Entretanto, isso não foi acompanhado por alterações mesoscópicas. Esse resultado desafia a noção de que mudanças na estrutura mesoscópica do cérebro são um pré-requisito obrigatório para os efeitos antidepressivos da ECT e aponta para uma complexidade mais ampla desse tratamento.

Bouckaert *et cols.* 2015 [49] examinaram as alterações do volume de substância cinzenta após tratamento com ECT unilateral direita. Usaram análise de morfometria baseada em voxel (VBM) em pacientes com TDM. A taxa de remissão foi de 78,6%. Cognição, agitação psicomotora e retardo psicomotor melhoraram significativamente. O volume da substância cinzenta no hemisfério direito aumentou no núcleo caudado, no lobo temporal medial (incluindo hipocampo e amígdala), na ínsula e nas regiões temporais posteriores e superiores, mas não se demonstrou relação com o escore da MADRS. Os autores concluíram que a ECT está associada a um aumento significativo do volume de substância cinzenta, que é mais pronunciado ipsilateral ao lado da estimulação. Não afirmam, porém, se tais medidas possuem valor preditivo de resposta.

Depping *et cols.* 2016 [50] pesquisaram os efeitos cerebelares da ECT na depressão. Usaram métodos de análise baseados em voxel otimizados para o cerebelo em pacientes com TDM que receberam ECT unilateral do lado direito. As diferenças estruturais no TDM em comparação com os controles estavam localizadas dentro do cerebelo cognitivo e permaneceram inalteradas. A ECT promoveu incremento do volume de substância cinzenta da área cerebelar esquerda VIIa crus I, região do cerebelo afetivo/límbico. Os efeitos da ECT no cerebelo se correlacionaram com o alívio geral dos sintomas. Esses achados fornecem evidências preliminares de que as mudanças estruturais do cerebelo em resposta à ECT podem estar relacionadas aos efeitos antidepressivos do tratamento.

Wade *et cols.* 2016[51], usando ressonância nuclear magnética, avaliaram os efeitos da ECT no volume do caudado, putâmen, pallidum e nucleus accumbens em pacientes deprimidos e controles saudáveis. Os pacientes apresentaram menores volumes do pallidum e nucleus accumbens basais do que os controles. Aumentos no volume de putâmen esquerdo ocorreram após o tratamento com ECT. Aumentos globais no volume nucleus accumbens e alterações no volume do pallidum e do caudado ocorreram em pacientes respondedores ao tratamento. Alterações morfométricas foram ausentes ao longo do tempo nos controles. Os autores afirmam que as métricas de volume previram uma resposta geral à ECT com até 89% de precisão. Os resultados confirmam que a ECT provoca plasticidade estrutural no estriado/pálido dorsal e ventral. A morfometria dessas estruturas pode determinar os pacientes que provavelmente se beneficiarão do tratamento.

Redlich *et cols.* 2016[52] investigaram se fatores identificados pelas técnicas de ressonância magnética são capazes de prever a resposta da ECT. A estrutura da substância cinzenta foi avaliada duas vezes com intervalo de aproximadamente seis



semanas, utilizando ressonância magnética e morfometria baseada em voxel. Dois grupos de pacientes com transtorno depressivo maior agudo foram incluídos. Um grupo recebeu ECT e antidepressivos; o outro grupo foi tratado apenas com antidepressivos. Ambos os grupos foram comparados com uma amostra de participantes saudáveis. A classificação do padrão binário resultou em uma previsão bem-sucedida da resposta da ECT, com taxas de acerto de 78,3% e taxas de sensibilidade de 100%. Além disso, uma regressão vetorial de suporte produziu uma previsão significativa de redução na pontuação da Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton. Os achados indicaram uma associação positiva entre o volume do cíngulo subgenua pré-tratamento e a resposta individual da ECT. Além disso, a análise revelou um aumento no volume do hipocampo na amostra tratada com ECT, que não ocorreu na amostra que recebeu apenas medicação. Os autores concluíram que um grau relativamente pequeno de comprometimento estrutural no córtex cíngulo subgenua antes do tratamento parece estar associado ao sucesso da ECT.

S. Bai *et cols.* 2017[53] usaram modelagem computacional em ressonância nuclear para examinar as diferenças regionais na excitação cerebral entre técnica de ECT com eletrodos bitemporal (BT) e unilateral direita (RUL). Modelos de cabeça humana de alta resolução foram gerados a partir de imagens de ressonância magnética de três sujeitos. Nesse estudo exploratório em três modelos de cabeças realistas, a ECT bitemporal resultou em maior estimulação direta de estruturas da linha média profunda e também de regiões frontais temporais e inferiores esquerdas. Os autores propuseram uma abordagem que utiliza modelos de subtração binarizados que podem ser usados para individualizar terapias de ECT, prevendo o posicionamento de eletrodos mais adequado para resposta maximizada.

### **2.5.1.3-Proton magnetic resonance spectroscopy-MRS(Espectroscopia de ressonância magnética de prótons):**

Jorgensen *et cols.*2015[54] estudaram o papel da plasticidade hipocampal no efeito antidepressivo da eletroconvulsoterapia. Por imagens de ressonância magnética, incluindo imagens de tensor de difusão e espectroscopia de prótons,investigaram o volume do hipocampo e alterações metabólicas em pacientes que receberam ECT para depressão grave. Outras regiões aferidas incluíram a amígdala, o córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC), o córtex orbitofrontal e o hipotálamo. Os pacientes fizeram uma tomografia computadorizada antes da ECT, uma semana e quatro semanas após a ECT. O volume do hipocampo e da amígdala aumentou significativamente. O DLPFC exibiu uma redução de volume transitória. Os autores não encontraram alterações significativas pós-ECT nas concentrações de metabólitos cerebrais. Apesar da alteração volumétrica detectada, nenhuma das medidas de imagem cerebral se correlacionou com a resposta clínica. Os resultados mostram então que a ECT provoca remodelação das estruturas cerebrais envolvidas na regulação afetiva, mas, devido à sua falta de correlação com o efeito antidepressivo, essa remodelação não parece estar diretamente ligada à ação antidepressiva da ECT.

Njau *et cols.*2016 [55]investigaram se mudanças no mio-inositol estavam relacionadas aos efeitos antidepressivos da ECT.Relata-se que o mio-inositol (um neurometabólito associado à atividade glial) é reduzido nas regiões fronto-límbicas em pacientes com depressão. Mediram o córtex cingulado anterior dorsomedial (dmACC) e o mio-inositol hipocampal esquerdo e direito em pacientes deprimidos tratados com ECT e em controles. Os pacientes foram digitalizados antes do tratamento, após a segunda sessão de ECT e na conclusão da série de ECT. O mio-inositol aumentou

durante o curso da ECT no dmACC. A redução de mio-inositol no hipocampo esquerdo estava relacionada à melhora dos sintomas. Diferenças transversais entre pacientes e controles no início do estudo não foram detectadas. Alterações no mio-inositol observadas no dmACC em associação com ECT e no hipocampo em associação com a resposta clínica relacionada à ECT sugerem que os mecanismos da ECT poderiam incluir a gliogênese ou uma reversão da gliose. Os autores concluíram que a alteração no mio-inositol em dmACC sugeria compensação, enquanto a alteração hipocampal sugeria normalização.

Novamente Njau *et cols.* 2017 [56] avaliaram se alterações neuroquímicas ligadas à ECT podem ser usadas como biomarcadores e preditores de resposta à ECT para o TDM. Alterações longitudinais no glutamato/glutamina (Glx), creatina (Cre), colina (Cho) e N-acetilaspártato (ANA) no dorsal (dACC), córtex cingulado anterior subgenual (sgACC) e hipocampo bilateral foram aferidas em pacientes recebendo ECT. No início, os pacientes mostraram Glx reduzida no sgACC, ANA reduzido no hipocampo esquerdo e aumento de Glx no hipocampo esquerdo em relação aos controles. ECT foi associado com aumento significativo em Cre no dACC e sgACC e diminuiu em ANA no dACC e no hipocampo direito. Níveis mais baixos de ANA no dACC no início do estudo previram reduções nos sintomas depressivos. Tanto a ECT quanto a melhora dos sintomas foram associadas com diminuição de Glx no hipocampo esquerdo e aumento de Glx no sgACC. Os autores afirmam que ECT provoca efeitos robustos na química do cérebro, impactando Cre, e Glx, o que sugere processos neurotróficos de restauração. Os efeitos diferenciais de Glx no sgACC e no hipocampo podem refletir circuitos límbicos subcorticais pouco ativos e corticais hiperativos em pacientes com TDM. Os níveis de ANA no início do estudo são preditivos do resultado terapêutico e podem informar futuras estratégias de tratamento.

#### **2.5.1.4- Regional cerebral blood flow órCBF (Fluxo sanguíneo cerebral regional):**

Berggren *et cols.* 2014[57] investigaram a relação entre resposta clínica e alterações do fluxo sanguíneo cerebral regional em pacientes deprimidos tratados com ECT. Os pacientes foram divididos entre respondedores e não respondedores. O grupo não respondedor mostrou mais depressão relatada e ansiedade vegetativa e possuía um rCBF temporal esquerdo geralmente maior. Os autores concluíram que pacientes sem melhora ao tratamento com ECT apresentavam mais características de ansiedade e maior rCBF temporal esquerdo. O rCBF temporal esquerdo pode ser útil para prever resposta ruim ao tratamento.

#### **2.5.1.5-Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons óPET:**

Yatham *et cols.* 2010[58] investigaram se ECT altera os receptores cerebrais 5-HT<sub>2</sub> em indivíduos com depressão refratária e se essas mudanças se correlacionam com a melhora dos sintomas. A redução generalizada nos receptores cerebrais 5-HT<sub>2</sub> foi observada em todas as áreas corticais com alterações ligeiramente mais proeminentes no hemisfério direito. Houve tendência de correlação entre a redução nos receptores cerebrais 5-HT<sub>2</sub> no giro para-hipocampal direito e giro frontal medial direito, bem como melhora nos sintomas depressivos. Concluíram que, semelhantemente aos antidepressivos, a ECT reduz os receptores cerebrais 5-HT<sub>2</sub> em indivíduos com

depressão. A forte capacidade da ECT de regular os receptores 5-HT2 cerebrais pode explicar sua eficácia em pessoas com depressão refratária a antidepressivos.

Lanzenberger *et cols.* 2013 [59] estudaram o efeito da ECT no receptor 5-HT1A em indivíduos com depressão grave resistente a tratamento. As medidas antes e depois da ECT revelaram redução de 5-HT1A generalizada nas regiões corticais e subcorticais, exceto para o córtex occipital e o cerebelo. Reduções mais fortes foram encontradas em regiões conhecidamente alteradas na depressão maior e envolvidas na regulação emocional, como a parte subgenual do córtex cingulado anterior, o córtex orbitofrontal, a amígdala, o hipocampo e a ínsula. Esse estudo de PET indica um envolvimento da ligação pós-sináptica do receptor 5-HT1A no efeito da ECT.

## **2.5.2- Dosagem de substâncias:**

### **2.5.2.1-Marcadores neuroendócrinos:**

Barhale *et cols.* 2017[60] inquiriram sobre alteração da ocitocina sérica em um estudo exploratório de pacientes recebendo ECT. A mudança na ocitocina sérica foi avaliada na amostra como um todo e em função de idade, sexo, diagnóstico e resposta ao tratamento. Os dados mostraram que a ocitocina sérica aumentou nos homens, após a ECT, e caiu nas mulheres. A mudança na ocitocina sérica, contudo, não demonstrou relação com a resposta e, portanto, não pode ser um biomarcador útil da ação da ECT.

### **2.5.2.2-Fluído cérebro-espinhal:**

Kranaster *et cols.* 2017 [61] verificaram os níveis dos endocanabinoides N-araquidonoiletanolamina (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG) no líquido

cefalorraquidiano de pacientes que sofrem de um episódio depressivo maior. A AEA aumentou conforme o número de sessões de ECT realizadas. Contudo, devido ao pequeno tamanho da amostra, não foi possível distinguir se as mudanças na concentração de endocannabinoides durante a ECT podem ser atribuídas ao efeito específico do tratamento iniciado ou aos efeitos gerais desta, que poderiam ser detectados independentemente do resultado clínico. Conclui-se que este não pode ser utilizado como biomarcador para a ECT.

Kranaster *et cols.* 2016[62] também sondaram a relação entre o tratamento antidepressivo e o metabolismo amiloide em humanos por meio de um estudo sobre os peptídeos A $\beta$  no líquido cefalorraquidiano (LCR) em pacientes com TDM tratados com ECT. Mediram os níveis de A $\beta$  1-42, A $\beta$  1-40 e de proteínas tau no LCR antes e depois de um curso de ECT. A $\beta$  1-42 foi significativamente elevada após o tratamento com ECT em comparação com o valor basal, enquanto não foi encontrada nenhuma diferença para outros peptídeos e proteínas. O aumento de A $\beta$  1-42 após a ECT foi encontrado em todos os pacientes com resposta clínica ao tratamento, mas não naqueles que não responderam. A diminuição de A $\beta$  1-42 no LCR é encontrada na Doença de Alzheimer (DA) e nas suas formas pré-clínicas precoces, mas também em pacientes cognitivamente inalterados com história de depressão. Os dados apontam para um mecanismo antidepressivo que não é baseado em um aumento geral de A $\beta$ , mas parece envolver apenas A $\beta$  1-42, a isoforma com maior potencial amiloidogênico. Os autores teorizaram que a resposta antidepressiva da ECT muda o equilíbrio de solubilidade de amiloides. A homeostase pode ser alterada por um aumento da forma solúvel, que poderia então ser transportada para fora do cérebro, sendo detectada no LCR. Consequentemente, poder-se-ia propor a hipótese de que a ECT pode reduzir o risco de pacientes com TDM desenvolver a DA mais tarde, porque a concentração de A

dentro do cérebro é fator crítico para determinar a formação de placas amiloides. Não há, entretanto, literatura disponível que confirme essa hipótese.

### **2.5.2.3- Marcadores de atividade inflamatória:**

Järventausta *et cols.* 2016[63] investigaram a relação da interleucina-6 (IL-6) com a ECT. Há relatos de que a IL-6 é elevada no TDM, mas tende a diminuir com o uso de medicação antidepressiva. A resposta à ECT foi medida com a Escala de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS). A ECT causou aumento nos níveis de IL-6 no tempo de quatro horas após a sessão. No entanto, os níveis basais a longo prazo de IL-6 diminuíram entre os que remeteram, mas não entre os que não remeteram. Os autores argumentam que a ECT determina efeitos agudos diferentes dos efeitos de longo prazo na IL-6. O efeito a longo prazo da ECT sobre a IL-6 correlaciona-se com o resultado, fornecendo evidências adicionais do mecanismo de ação da ECT e apoiando a teoria da inflamação em TDM.

Shibasaki *et cols.* 2016[64] exploraram a associação entre níveis sistêmicos de metaloproteinases de matriz (MMPs) e de inibidores teciduais das MMPs (TIMPs) em pacientes que receberam tratamento com ECT. Partiram da hipótese de que processos inflamatórios podem estar associados aos distúrbios do humor. As metaloproteinases de matriz (MMPs) e os inibidores teciduais das MMPs (TIMPs) são moléculas relacionadas à inflamação. Os níveis séricos de MMP-2 em pacientes com TDM antes da primeira sessão de ECT foram significativamente menores do que os controles saudáveis. Após um curso de ECT, os níveis de MMP-2 foram significativamente aumentados, mas os níveis de MMP-9 foram significativamente diminuídos. Os autores

afirmam que as alterações dos níveis séricos de MMP-2 e MMP-9 foram significativas e apontam para uma mudança na homeostase inflamatória que pode estar relacionada a transtornos de humor, e esses marcadores parecem ser sensíveis à eletroconvulsoterapia.

Zincir *et cols.* 2016[65]abordaram a relação entre os níveis de imunomoduladores séricos e o efeito da ECT em pacientes com TDM. A teoria da inflamação em TDM afirma existir uma relação causal entre a ativação do sistema imune e a liberação excessiva de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 1 (IL-1), IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), com a etiologia da depressão. Os autores investigaram como os níveis de imunomoduladores séricos foram afetados pela ECT em pacientes com TDM. Diferenças significativas foram encontradas entre os pacientes com depressão maior e grupo de controle com relação a IL-1 sérica basal, IL-6, TNF-alfa, IL-10, IL-4 e interferon- níveis gama. O tratamento com ECT mostrou reduzir essas diferenças. A ECT pode causar mudanças significativas na atividade do sistema imunológico, e tais mudanças parecem estar relacionadas com a resposta à ECT.

Contudo, Gavin Rush *et cols.* 2016 [66]encontraram informações divergentes. Os autores investigaram a disfunção imune no TDM e sua resposta à ECT. No início do estudo, pacientes deprimidos tinham níveis significativamente mais altos da citocina pró-inflamatória IL-6 e níveis mais baixos da citocina reguladora TGF- do que os controles. Um aumento significativo nos níveis de IL-6 foi observado uma hora após a primeira sessão de ECT, mas nem os níveis de IL-6 nem de TGF- se normalizaram após a conclusão da série ECT. Nem as alterações de IL-6 nem de TGF- se correlacionaram com melhora clínica após a ECT. Não foram encontradas alterações significativas nos níveis de IL-10, TNF- e PCR. Concluíram que pacientes deprimidos



demonstraram aumento periférico na IL-6 e redução no TGF- $\beta$ , o que não normalizou, apesar da resposta clínica à ECT.

#### **2.5.2.4-Neurotrofinas:**

Existem estudos contraditórios sobre as alterações de BDNF com resposta ao tratamento com ECT[67][68]. Há publicações segundo as quais, de maneira similar às intervenções farmacológicas, o BDNF periférico aumenta após o tratamento com ECT[69], e existem publicações que assinalam falta de correlação entre o aumento do BDNF e a melhora da depressão, sugerindo que a ECT induz efeitos neurotróficos, independentemente da resposta clínica na depressão.

Bilgen *et cols.* 2014 [70] investigaram os efeitos da ECT sobre os níveis séricos de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e fator de crescimento do nervo (NGF) em pacientes com depressão maior resistente ao tratamento. Encontraram aumento nos níveis médios de BDNF após o tratamento com ECT. Não houve relação entre a gravidade da depressão e os níveis séricos de BDNF e NGF. Este aponta para uma provável relação entre aumento de BDNF e os efeitos da ECT.

Bumb *et cols.* 2014 [71] estudaram os níveis do BDNF em pacientes com TDM maior antes e após a ECT. Um escore foi criado para qualificar as crises convulsivas com base na duração da crise, amplitude de crises, inibição central, coerência inter-hemisférica e ativação simpática. Os níveis séricos de BDNF foram significativamente maiores após a ECT. A ANOVA revelou uma influência significativa do intervalo entre a última ECT e a retirada do sangue, bem como a qualidade da crise (definida pelo escore criado) na variância dos níveis séricos de BDNF. Os autores sustentam a

hipótese da neurotrofina e sugerem uma elevação do BDNF central induzida pela ECT, levando ao equilíbrio do BDNF periférico. A associação entre a qualidade da convulsão medida pelo citado score e o aumento do BDNF ressalta a importância do monitoramento dos marcadores de qualidade das crises na prática diária.

Freire *et cols.* 2015[72] interrogaram se a remissão da depressão após a ECT estava associada a alterações nos níveis de BDNF. A remissão clínica foi definida como pontuação inferior a oito na HDRS-17 na alta. Os scores do HDRS-17 melhoraram após a ECT. Os autores afirmam que os remitentes de ECT apresentaram maiores níveis séricos de BDNF na admissão e que o nível não variou durante o tratamento. Os não remitentes de ECT apresentaram menores níveis séricos de BDNF na admissão, mas os níveis aumentaram durante o tratamento e foram semelhantes aos dos remitentes de ECT na alta.

A relação entre BDNF e resposta à ECT para quadro de TDM continua em investigação pois não há consenso definitivo.

#### **2.5.2.5-Lipídeos:**

Aksay *et cols.* 2016 [73] estudaram o impacto da ECT no padrão lipídico periférico em pacientes com TDM, com base na teoria segundo a qual o colesterol é reduzido em pacientes deprimidos. Os autores encontraram colesterol total e os subtipos de colesterol HDL e LDL aumentados após o tratamento, em comparação com a linha de base. A apolipoproteína A1 também aumentou após a ECT, enquanto a apolipoproteína B não. A redução da psicopatologia depressiva correlacionou-se negativamente com o aumento do colesterol HDL e da apolipoproteína A1. O estudo

enfrentou limitações como o uso de psicofármacos, o que impede a extrapolação dos resultados e requer mais estudos sobre a relação das alterações lipídicas com resposta à ECT para TDM.

#### **2.5.2.6-Genotipagem:**

Bousman *et cols.*[74] 2015 exploraram os efeitos e a interação dos polimorfismos COMT, Val158Met, DRD2, C957T, BDNF, Val66Met e APOE sobre a eficácia do tratamento e os efeitos colaterais cognitivos da ECT para TDM. De acordo com os autores, os dados apontam que heterozigotos DRD2 C957T apresentaram 3,7 mais chances de remissão do que os homozigotos CC. Entre os homens, os portadores do COMT Val/Val tiveram maior redução dos sintomas depressivos em comparação com os portadores de Met/Met (mas não entre as mulheres) após a ECT. Para as habilidades cognitivas, um efeito de interação na memória anterógrada foi observado entre os polimorfismos DRD2 e BDNF, nos quais os portadores dos genótipos DRD2 TT e BDNF Val/Val tiveram declínio significativamente menor no desempenho anterógrado do que aqueles portadores do CT e alelos Met-alelos ou CC e Met-alelo. No entanto, nenhum resultado resistiu à correção de múltiplas comparações. Assim, é possível apenas dizer que essas s observações fornecem evidências de uma associação entre variação genotípica funcional comum e eficácia da ECT, bem como de efeitos colaterais da memória anterógrada após a ECT; mas não podem ser tomadas como conclusão definitiva.

Kautto *et cols.*[75]2015 investigaram se os polimorfismos do transportador de serotonina (5-HTTLPR) e do transportador de norepinefrina (NET182C) estavam

relacionados à resposta ao tratamento no TDM por ECT. A sub-representação do genótipo 5-HTTLPR l/l no subgrupo NET TT foi observada em pacientes comparados com controles. Não houve diferenças genotípicas ou de frequência alélica entre os pacientes e os grupos controle separadamente. Pacientes com genótipos combinados 5-HTTLPR l/l e NET TT também apresentaram pior resposta ao tratamento do que outros pacientes. Não foram observadas diferenças na resposta da ECT quando os polimorfismos foram examinados separadamente. Os autores concluíram que a interação do polimorfismo NET 182C e 5-HTTLPR está associada à suscetibilidade à depressão resistente ao tratamento e à resposta ao tratamento ECT em pacientes com depressão resistentes a antidepressivos.

Minelli *et cols.* 2016[76], embasados em evidências do envolvimento do sistema glutamatérgico no efeito da ECT (poder de reverter os baixos níveis de glutamato nos pacientes deprimidos), pesquisaram fatores genéticos que podem contribuir para modular os mecanismos subjacentes à terapia eletroconvulsiva. Avaliaram, então, a relação entre três polimorfismos (rs1954787, rs4936554 e rs11218030) do gene do receptor de glutamato ionotrópico cainato 4 (GRIK4) e a resposta ao tratamento com ECT em pacientes com TDM. Os resultados mostraram que as variantes do GRIK4 estavam significativamente associadas à resposta à ECT. Descobriram que os pacientes portadores do alelo G do GRIK4 rs11218030 tiveram resposta significativamente pior, mostrando risco cinco vezes maior de recaída após a ECT, em comparação com os homocigotos AA. Afirmam ainda que os pacientes portadores do genótipo GG rs1954787 e portadores do alelo rs4936554 A apresentaram duplo risco de falta de resposta após a ECT. Concluíram que algumas variantes do GRIK4 modulam a resposta à ECT em pacientes com depressão resistente ao tratamento, sugerindo um papel para a modulação do receptor cainato.

### **2.5.2.7- Fator de crescimento endotelial vascular:**

Minelli *et cols.* 2011 [77],partindo de estudos que relacionavam o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) aos processos neuronais envolvidos no TDM, investigaram se os níveis séricos de VEGF podem estar associados à resposta antidepressiva da ECT. Foi observada uma correlação significativa entre os níveis séricos de VEGF no início do estudo e a redução percentual na sintomatologia depressiva após a ECT. Os autores verificaram que os níveis de VEGF no início do estudo foram significativamente menores nos pacientes que não apresentaram resposta à ECT no acompanhamento. Sugerem, portanto, que o VEGF tem um papel no mecanismo de resposta à ECT.

### **2.5.2.8-Cortisol:**

Vukadin *et cols.* 2010[78] verificaram a relação entre os níveis pré-tratamento de cortisol e a eficácia da ECT em pacientes com TDM. O cortisol salivar foi avaliado três dias antes da ECT em dois momentos, seguido de ingestão de 0,5 mg de dexametasona. No dia seguinte, o cortisol salivar foi novamente avaliado em dois momentos. Os autores encontraram níveis mais altos de cortisol salivar às 9 horas da manhã, após a ingestão de 0,5 mg de dexametasona, nos pacientes que apresentaram redução de sintomas mais significativa. Concluíram que níveis mais altos de cortisol salivar pós-dexametasona às 9 horas da manhã são preditivos da eficácia da ECT.

Watts *et cols.* 2010 [79], apoiados em evidências de que a resposta ao teste de supressão de dexametasona (TSD) pode ser preditiva dos resultados do tratamento para TDM, investigaram se o TSD com 1 e 0,5 mg de dexametasona é preditivo da eficácia da ECT. Os pacientes foram divididos em três grupos com base em sua resposta ao TSD: supressores aumentados, supressores normais e não-supressores. Os autores afirmam que os não-supressores mostraram maior resposta à ECT em comparação com os supressores normais e os supressores aumentados. Os supressores normais mostraram uma resposta maior à ECT do que os supressores aumentados. A eletroconvulsoterapia não pareceu ser efetiva na redução dos sintomas de depressão para os supressores aumentados. Concluíram que há uma relação entre o volume de supressão e a resposta à ECT e que o TSD pode ter poder preditivo.

### **2.5.3- Eletroencefalograma (EEG) e testes multiparamétricos:**

#### **2.5.3.1-EEG/MSE:**

Farzan *et cols.* 2017 [80] investigaram a hipótese de que a terapia convulsiva afeta o humor e a cognição, modulando a dinâmica do cérebro. Usaram entropia de múltiplas escalas (MSE), um algoritmo para quantificar a complexidade da dinâmica temporal do cérebro, a fim de analisar EEG antes e depois da terapia de convulsão. A entropia multiescala estende a entropia de amostra a várias escalas de tempo ou resoluções de sinal para fornecer uma perspectiva adicional quando a escala de tempo é variável. MSE fornece *insights* sobre a complexidade das flutuações em uma escala de tempo, pois calcula a entropia de um sinal em diferentes escalas. A curva de entropia vs

escala de tempo pode produzir um pico que indica uma escala de tempo em que há entropia máxima e pode, portanto, ser de maior relevância. Os autores verificaram que a redução da complexidade em escalas de tempo finas estava relacionada a boa resposta terapêutica. Maior redução na complexidade de escalas de tempo finas em regiões parieto-occipital e central do cérebro foi significativamente relacionada com melhora mais relevante nos sintomas depressivos. Maior aumento na complexidade de escalas de tempo grosseiras foi associado com maior declínio na cognição. Os autores afirmam também que as mudanças específicas de complexidade na região e na escala de tempo classificaram a resposta antidepressiva e cognitiva à terapia convulsiva como boa (80%) e excelente (95%) precisão, respectivamente. Os autores defendem que deve haver um novo alvo biológico de terapia convulsiva: a complexidade da dinâmica do estado de repouso do cérebro. Mudanças na complexidade temporal da dinâmica do estado de repouso do cérebro são um novo marcador de resposta à terapia convulsiva que explica tanto a resposta antidepressiva como as alterações cognitivas associadas a esse tratamento.

#### **2.5.3.2-Polissonografia:**

Robert Göder *et cols.* 2016[81]partiram de evidências que apontam um aumento da densidade do sono dos movimentos rápidos dos olhos (REM), nos pacientes com piores resultados de tratamento da psicoterapia, para estudar a ECT. Os autores investigaram as alterações do sono após o término da terapia eletroconvulsiva. O sono foi registrado polissonograficamente. Os principais resultados foram um aumento na eficiência do sono e uma diminuição no número de despertares no curso da ECT em todo o grupo de pacientes. Aumentos significativos no sono de ondas lentas e uma diminuição significativa na densidade REM foram vistos apenas nos que tiveram

remissão e não entre os não remitentes. No pré-tratamento do sono basal, uma densidade REM maior do primeiro período de sono REM foi significativamente associada a um melhor resultado ao tratamento com ECT. Os autores concluíram que a densidade REM do primeiro período de sono REM parece ser um candidato interessante como preditor putativo do resultado estável do tratamento da ECT.

### **2.5.3.3-Analise de múltiplos parâmetros:**

Azuma *et cols.*2011[82] basearam-se em achados que corroboram que a frequência cardíaca (FC) e a supressão pós-ictal no EEG são preditores de eficácia terapêutica da ECT no TDM; os autores examinaram seesses dois parâmetros fisiológicos previram a eficácia da ECT. Os dados fisiológicos dos pacientes mostraram pico de frequência de  $117,9 \pm 22,1$  / min e  $116,8 \pm 22,0$  / min (apesar de haver divergências na literatura sobre qual deve ser o valor de corte), um índice de supressão pós-ictal de  $76,4 \pm 21,2\%$  e  $76,3 \pm 21,0\%$ , uma duração de EEG  $57,4 \pm 34,3$  s e  $51,4 \pm 35,2$  s. O pico de FC e o índice de supressão pós-ictal estavam relacionados à eficácia terapêutica nos remitentes durante as sessões com convulsão adequada. As características fisiológicas dos remitentes incluíram menor pico de FC, menor energia do estímulo e maior índice de supressão pós-ictal. No entanto, esses resultados não podem ser generalizados e estão limitados a condições sem atropina e ECT bilateral. É necessário ponderar que o autor compara o pico de FC com 140pbm que era o dado de literatura até então. Ademais neste estudo foi usado propofol que tende a diminuir a resposta cardíaca.



Duthie *et al.* 2015 [83] avaliaram vários EEGs em busca da relação entre convulsão e efeito terapêutico, bem como inquiriram sobre os possíveis mecanismos neurobiológicos subjacentes. O limiar convulsivo aumentou em 94,4% dos pacientes, permaneceu o mesmo em 5,6% e não diminuiu em nenhum paciente. Não houve alteração significativa entre aumento no limiar convulsivo e mudança de pontuação na Escala de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS), embora os respondedores tendessem a ter maior aumento no limiar convulsivo do que os não respondedores. Um aumento no limiar convulsivo não é essencial para o efeito terapêutico, mas pode representar importante marcador do estado neuronal subjacente. As evidências apontam para uma ligação entre os efeitos neuroplásticos da ECT e o aumento no limiar convulsivo.

Doesschate *et cols.* 2015 [84] estudaram a conectividade funcional ictal entre os hemisférios e sua relação com a resposta ou tratamento com ECT para TDM. Obtiveram a neuroimagem estrutural realizada antes da ECT. Utilizaram EEG de dois canais ictais em cada sexta sessão de tratamento para determinar as coerências inter-hemisféricas em bandas de frequência específicas. Na sequência, as coerências foram relacionadas à eficácia do tratamento e dados de ressonância magnética. Os autores afirmam que a coerência inter-hemisférica em frequências de ondas lentas está correlacionada com a eficácia do tratamento da ECT. Reafirmam que esses resultados sugerem um papel importante das oscilações de ondas lentas propagando-se do córtex frontal para as estruturas do mesencéfalo para a eficácia do tratamento da ECT.

Minelli *et cols.* 2016[85] realizaram uma investigação sobre os vários parâmetros da ECT em relação ao desfecho, com o intuito de estabelecer quais fatores poderiam ser considerados marcadores putativos de qualidade relevantes para a prática clínica. Realizaram estudo baseado em critérios preestabelecidos de análise de EEG

durante a ECT de pacientes deprimidos. Os critérios usados para formar um escore foram: comprometimento de onda da convulsão no EEG, índice de supressão pós-ictal, amplitude da onda, taquicardia e sincronicidade da onda cerebral hemisférica. Foi estabelecido que uma crise seria considerada adequada se a crise de EEG durasse mais que 25 segundos, a supressão pós-ictal fosse maior ou igual a 80%, a amplitude da onda fosse maior ou igual a 180 V, a taquicardia fosse maior ou igual a 120 batimentos por minuto e a sincronicidade da onda cerebral hemisférica fosse considerada adequada. A crise foi considerada de má qualidade se o escore ficou entre 0 e 1,7, de qualidade mediana se o escore variou entre 1,8 e 3,4 e de boa qualidade se o escore foi entre 3,5 e 5. Apenas pacientes que receberam escores altos e, portanto, tiveram uma convulsão boa ou média obtiveram alta porcentagem de redução no escore MADRS, em comparação com aqueles que receberam menor pontuação no escore. Entre os pacientes com baixa pontuação, 61,5% não responderam à ECT, enquanto esse percentual foi reduzido para 12,5% no grupo que recebeu boa pontuação. Uma diminuição maior da sintomatologia foi associada à qualidade da sincronicidade da onda cerebral hemisférica e à amplitude da onda. Os autores concluem que a qualidade das crises convulsivas foi fortemente correlacionada com a diminuição da sintomatologia depressiva.

#### **2.5.4-Funções autonômicas cardíaca:**

Parâmetros fisiológicos como pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) refletem a resposta autonômica após a convulsão e podem correlacionar-se com a eficácia terapêutica da ECT. A literatura científica, contudo, é controversa quanto à

relação entre a eficácia da ECT e marcadores fisiológicos sem atropina. Estudos anteriores a 2010 (que ainda citam o uso de onda senoidal) sugerem relação significativa como, por exemplo, Azuma 2007[34], para quem a PA diastólica pós-ictal, a PA sistólica e a FC foram todos preditores significativos de resposta por meio da Escala de Depressão de Hamilton. Azuma afirma ainda que quanto mais altos forem esses parâmetros fisiológicos, mais eficaz será o curso da ECT. Existem, contudo, muitas variáveis entre os estudos (como o uso de anestésicos, de atropina, a forma de onda elétrica) que dificultam a comparação entre eles.

Bozkurt *et cols.* 2013 [86], partindo de estudos progressos sobre alterações cardíacas promovidas pela ECT, investigaram os efeitos da ECT sobre as funções autonômicas cardíacas (CAF) em pacientes com TDM, utilizando a análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). O termo variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é usado para caracterizar flutuações no comprimento dos intervalos típicos do ritmo cardíaco normal e pode ser usado para avaliar o sistema nervoso autônomo cardíaco. Partindo do VFC foram obtidos: desvio padrão de batimentos normais (SDNN), desvio padrão de médias de todos os intervalos NN (intervalos de tempo entre batimentos normais consecutivos), medidos a partir de sucessivos segmentos de gravação de cinco minutos, em um período de 24 horas (SDANN), a raiz quadrada da média da soma dos quadrados de diferenças entre todos os intervalos NN adjacentes (RMSSD) e a proporção de pares de intervalos entre batimentos adjacentes que diferem entre si em mais de 50 milissegundos, divididos pelo número total de intervalos RR registrados (pNN50), são medidas no domínio do tempo. Medidas do domínio de frequência fornecem uma estimativa da frequência de oscilações rítmicas na frequência cardíaca. Foram utilizadas quatro faixas principais de frequências: alta frequência (0,15-0,4 Hz), baixa frequência (0,04-0,15 Hz), frequência muito baixa

(0,0030,04 Hz) e frequência ultrabaixa (menor que 0,003 Hz). A potência (variância) das flutuações dentro de cada faixa de frequência é referida como potência de alta frequência (HF), potência de baixa frequência (LF), potência de frequência muito baixa (VLF) e potência de frequência ultrabaixa (ULF). HF, RMSSD e pNN50 são fortemente influenciados pelo sistema nervoso parassimpático. LF pode estar relacionada a sistemas simpáticos ou ambos, simpático/parassimpático. A relação LF/HF é um espelho do equilíbrio simpatovagal. SDNN e SDANN também estão relacionados aos sistemas simpático e parassimpático. Não houve correlação entre os escores da HAM-D e as alterações dos marcadores dos tónus parassimpático (HF, RMSSD, pNN50). O mecanismo de ação não é claro, mas, de acordo com os autores, alguns estudos que relataram mudanças variáveis na VFC após a ECT não utilizaram monitoração eletrocardiográfica de 24 horas, o que é importante, porque os ritmos circadianos podem influenciar a VFC. Holter de 24 horas evita o viés do ritmo circadiano. Embora tenham analisado a VFC três semanas após a última ECT, os autores não concluíram que essas mudanças estão relacionadas aos efeitos tardios da ECT.

## **2.6-Resumo sobre os artigos:**

Existe grande heterogeneidade de variáveis em torno da aplicação da ECT entre os artigos analisados, o que dificulta um paralelismo contundente. Os métodos de

aplicação da ECT divergem nos estudos (usaram posicionamentos diferentes de eletrodos), e em muitos deles o emprego de psicofármacos pode ter limitado a compreensão da magnitude da terapia eletroconvulsiva.

Apesar dessas variáveis, é possível observar que a ciência tem valorizado, mais recentemente, os métodos de imagem para explicar os complexos efeitos da ECT, enquanto estudos sobre EEG, testes multiparamétricos e estudos sobredosagem de substâncias estão mais frequentemente centrados no poder de predição de resposta. Dentre os artigos selecionados, 51% estudam imagens cerebrais, com destaque para a maior frequência do uso de ressonância magnética. Muitos desses estudos tentam relacionar alterações volumétricas de determinadas regiões cerebrais para explicar os efeitos terapêuticos da ECT.

As imagens por ressonância magnética funcional (fMRI) mostram modificações no comportamento funcional da amígdala, indicando que a ECT altera o processamento de emoções. O fMRI aponta ainda para a importância da conectividade funcional, sobremaneira as redes centradas no córtex pré-frontal e no cíngulo anterior. A ECT pode promover a melhora das conectividades em algumas redes, enquanto freia a atividade de outras, permitindo que o CPF recupere o controle da atividade do sistema límbico. A ressonância magnética (MRI) permitiu relacionar volume da amígdala com resposta ao tratamento, bem como aumento de substância cinzenta em várias regiões corticais, inclusive o cerebelo, confirmando que alterações morfométricas estão associadas à resposta à ECT. A espectroscopia de ressonância magnética *in vivo* (MRS) demonstrou que a ECT causa remodelação das estruturas cerebrais envolvidas na regulação afetiva.

Tais modificações envolvem desde atividade da glia até variações na química cerebral (com modificações em glutamato, creatina e acetilaspártato), sugerindo

processos neurotróficos de restauração. A tomografia por emissão de pósitron permitiu demonstrar que, à semelhança dos antidepressivos, a ECT reduz os receptores 5HT<sub>2</sub> corticais. Também foi comprovada redução de 5HT<sub>1A</sub> generalizada em regiões corticais e subcorticais, particularmente em regiões envolvidas na regulação emocional, como amígdala, hipocampo e ínsula.

Em relação aos estudos feitos a partir de dosagens de substâncias, verifica-se que há mudanças na homeostase inflamatória induzida pela ECT, como modificações em moléculas relacionadas a inflamação, a exemplo da IL-6 (dentre outras), que se reduzem a longo prazo em pacientes que remeteram. Foi verificado também que a solubilidade de amiloides foi relacionada aos efeitos antidepressivos da ECT. A relação entre aumento de BDNF e resposta ao tratamento com ECT ainda gera impasses, apesar das evidências positivas. Dados de genotipagem apontam envolvimento de polimorfismos de genes da COMT, genes de receptores de serotonina e norepinefrina e do gene do receptor de glutamato ionotrópico na determinação de resultado da terapia eletroconvulsiva. Testes com supressão de dexametasona comprovam o papel do cortisol na resposta à ECT.

Existem também investigações sobre o papel de lipídeos e do fator de crescimento endotelial vascular na predição de resposta à ECT. Todos estes achados apontam para um complexo mecanismo de ação que envolve várias estruturas e funções neurais.

Estudos envolvendo EEG isolado ou associado a outros parâmetros fornecem dados putativos de resposta por meio de técnicas exequíveis e menos dispendiosas que os exames de imagens. A entropia multiescala de EEG consegue classificar a resposta antidepressiva e alterações de cognição com boa precisão. Elementos do EEG, como a sincronicidade inter-hemisférica, a supressão pós-ictal e a amplitude de onda, são

usados para categorizar as crises convulsivas e estimar uma resposta. A coerência inter-hemisférica em frequência de ondas lentas está associada a boa resposta à ECT. Até mesmo os estudos de EEG em polissonografia são usados, visto que diminuição de densidade de sono REM e aumento do sono de ondas lentas podem ser usados como preditores de resposta. Ademais estudos que monitoram a atividade cardíaca podem ajudar a elucidar os mecanismos de ação da ECT e podem ajudar na qualificação das crises convulsivas.

### **3-Objetivo e justificativa:**

Este estudo procura estabelecer preditores de resposta à terapia eletroconvulsiva para depressão. Não se buscam neste estudo os preditores sintomatológicos ou epidemiológicos que são úteis para direcionar a indicação da eletroconvulsoterapia. O objetivo desta pesquisa é encontrar preditores relacionados à própria técnica, no sentido de orientar o aplicador do método para que faça os ajustes apropriados para cada paciente. Buscam-se preditores intraprocedimentais, ou seja, elementos colhidos durante a aplicação da ECT que sejam capazes de apontar se as respostas convulsivas serão de boa qualidade ou não e, portanto, aptos a prever a resposta final sobre os sintomas. O que se pretende é encontrar um método exequível, simples e pouco dispendioso. Nesse sentido, a pesquisa se concentrará em dados da monitorização do paciente, como dados do EEG e da atividade cardíaca que deve ser registrado rotineiramente a cada sessão. Tais dados são de simples verificação e não representam nenhum gasto adicional, visto que pertencem ao protocolo básico da aplicação ética de eletroconvulsoterapia.

A diferenciação das crises convulsivas entre as de boa qualidade e as de qualidade inferior se justifica pela necessidade de ajustes no método de aplicação entre as sessões, no sentido de garantir a cada paciente a melhor probabilidade de obter uma resposta final (sintomatológica) adequada. Isso ocorre porque algumas vezes o paciente apresenta crise convulsiva que, embora seja de duração central suficiente, não manifesta outros elementos que apontem para uma resposta máxima do sistema nervoso central ao estímulo aplicado.

Assim, ao serem detectados os sinais de uma crise de qualidade inferior, seriam necessários ajustes (por exemplo, mudança de posicionamento de eletrodos, na carga elétrica dispensada, mudança do anestésico usado ou até mesmo alteração de psicofármacos prescritos) para maximizar a resposta convulsiva e garantir melhor resposta sintomatológica ao final do tratamento. Em outras palavras, a pesquisa pretende levantar dados que orientem a adequação de cada crise convulsiva para maximizar a taxa de resposta.

#### **4-Casuística e Método:**

##### **4.1- Ética:**

O protocolo de pesquisa foi submetido ao Conselho de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, tendo sido aprovado e registrado na Plataforma Brasil, segundo o CAAE: 70980116.7.0000.5558. Todos os pacientes participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 1).



## **4.2-Seleção de pacientes:**

A seleção dos participantes da pesquisa ocorreu entre os pacientes tratados com ECT no Instituto Castro e Santos (ICS). Trata-se de estudo de corte prospectivo sendo, portanto, puramente observacional. A população de pacientes que se submeteram à ECT foi determinada por indicação de médicos assistentes (na maioria não vinculados ao Instituto Castro e Santos-ICS). Cada paciente foi considerado individualmente pelos médicos do ICS que julgaram a viabilidade de executar o procedimento. A coleta de dados foi feita nessa população, sem nenhum tipo de interferência nas decisões dos médicos assistentes e dos médicos aplicadores da terapia eletroconvulsiva, e não houve nenhuma intervenção durante as sessões. Um entrevistador independente, que não teve contato com os pacientes em nenhum outro momento, aplicou escalas de avaliação antes, durante o período de tratamento e após o término das sessões de ECT. A coleta de dados correu entre os meses de maio e de dezembro de 2018.

### **A) Critérios de inclusão**

Foram incluídos casos de depressão unipolar e bipolar tratados com ECT (bilateral e unilateral) no Instituto Castro e Santos que tiveram a viabilidade para tal tratamento aprovada pela equipe médica do citado instituto. Os dados incluídos referem-se apenas àqueles que aceitaram participar da pesquisa.

A amostra admitiria pacientes deprimidos que não respondem aos fármacos, pacientes deprimidos que não toleram os fármacos (devido aos efeitos colaterais), pacientes deprimidos com comportamento suicida evidente e pacientes gravemente deprimidos com necessidade de rápida resposta.

### **B) Critérios de exclusão**

Foram excluídos da amostra pacientes pertencentes ao espectro da esquizofrenia, bem como outras condições, cujo sintoma principal não fosse o humor deprimido. Foram excluídos ainda aqueles que não conseguiram terminar todos os testes aplicados ou que desistiram de participar da pesquisa em algum momento.

#### **4.3-Rotina de avaliação:**

A rotina de avaliações previa a aplicação de escalas por um entrevistador independente que não teve contato com os pacientes durante o tratamento. Assim, após a avaliação inicial do psiquiatra da equipe e da liberação para o procedimento emitida pelo anestesista da equipe; o paciente era encaminhado para as primeiras testagens. Neste momento inicial foram aplicados a escala de Hamilton (HAM-D-17), o teste de fluência verbal (TFV), o Montreal Cognitive Assessment (MoCA) e também o Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire ó Short Form (Q-LES-Q-SF). Apenas o HAM-D-17 foi reaplicado durante o tratamento. Foi então reaplicado imediatamente antes da quarta sessão, imediatamente antes da sétima sessão, imediatamente antes da décima sessão e novamente reaplicado duas semanas após o término das sessões. Nesta última avaliação, após quinze dias da última sessão, reaplicamos também o MoCA, o TFV e o Q-LES-Q-SF.

#### **4.4-Aparelho usado e técnicas de aplicação do estímulo:**

O equipamento usado para eletroconvulsoterapia foi o Spectrum 4000 M (Mecta Corporation), aprovado no Brasil pelo Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (Inmetro) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (RDC nº185/01). A largura de pulso é dada em milissegundos, a frequência em hertz, a duração do estímulo em segundos e a corrente em miliampères. Esses dados devem ser manipulados para gerar um estímulo adequado para cada caso. A largura de pulso pode ser predeterminada em 1.0, 0.5 ou 0.3 ms, e a corrente é sempre fixa em 800 mA. A intensidade do estímulo é monitorada como carga total fornecida, usando unidade de milicoulombs (mC). A carga fornecida pode ser expressa como:  $Q = (I/1000) \times PW \times 2F \times D$ . Onde: Q = carga em milicoulombs; I = corrente em miliampères; PW = largura de pulso em milissegundos. F = frequência em ciclos por segundo (hertz). D = duração em segundos.

O caminho elétrico do estímulo de ECT enfrenta uma resistência que se chama de impedância. Muitos fatores influenciam o nível do impedimento, ou impedância, para a circulação da corrente de estímulo, como o couro cabeludo e o crânio. Essa impedância é medida em ohms.

O aparelho escolhido funciona com o princípio de corrente constante. Independentemente da impedância encontrada durante a estimulação, ele manterá a corrente de pico durante cada pulso no valor fixo de 800 mA. A Lei de Ohms deve ser aplicada. Em ECT, a impedância (avaliada em ohms) é sinônimo de resistência (também avaliada em ohms). Assim,  $V = (I/1000) \times R$  Onde: V é a tensão em volts, I é a corrente em miliampères, e R é a resistência em ohms.

Antes da sessão de ECT, o aparelho fornece uma estimativa de energia a ser administrada durante a estimulação. A energia determina a intensidade do estímulo elétrico total. O cálculo da energia depende da impedância encontrada durante a estimulação. Para fornecer a estimativa de energia (antes da estimulação), o aparelho assume um valor de impedância de 220 ohms como valor-base. A energia real administrada é mostrada após a aplicação e pode diferir daquela que foi estimada. A energia pode ser calculada assim:  $U = (Q/1000) * (I/1000) * R$  Onde: U é a energia em joules; Q é a carga em milicoulombs, conforme definido anteriormente; I é a corrente em miliampères; e R é a resistência em ohms. Durante o estímulo, a tensão e a energia fornecida dependem da impedância real do paciente.

Na ECT bilateral foi usada a colocação bifrontotemporal do eletrodo. A distância é aferida entre o canal auditivo e o canto externo do olho em cada lado. O ponto central dessa distância é marcado. O centro do eletrodo é colocado a 4,8 cm perpendicularmente e acima desse ponto. A parte inferior do eletrodo fica precisamente acima do ponto central da linha descrita.

Na ECT unilateral foi selecionada a colocação na posição de Elia, que determina o posicionamento de um eletrodo na posição frontotemporal padrão e o outro eletrodo próximo ao vértice. Uma linha sobre o crânio, ligando os dois canais auditivos, é criada e deve ser perpendicular à linha mediana sagital do crânio (a linha ligando o ínio e o nasion). O centro do eletrodo é então colocado 3 cm abaixo do ponto central, no lado direito, para ECT unilateral direito (ou no lado esquerdo para ECT unilateral esquerdo).

Para determinar a dose de carga dispensada, muitos fatores já foram considerados. Os clássicos fatores (gênero, idade e colocação do eletrodo) predizem aproximadamente 30-40% da variabilidade no limiar convulsivo; contudo, a maioria da variabilidade ainda é inexplicável, e por isso o método empírico, individualizado, foi preferido.

Assim, na determinação da dose inicial para o tratamento, usa-se a titulação empírica, ou seja, uma determinação dos valores limites para cada paciente no primeiro tratamento. Essa técnica envolve a administração de intensidades subconvulsivas no primeiro momento. Após uma administração subconvulsiva, (dose incapaz de gerar convulsão), a dosagem de estímulo é aumentada e o novo estímulo é administrado até se obter uma crise convulsiva. Encontrando-se o valor de intensidade que produz uma convulsão na primeira sessão, ela servirá de base, e nas sessões subsequentes uma intensidade maior (que é uma quantidade fixa acima do limite de convulsão identificado na primeira sessão) será usada.

Foi fixado o dobro da intensidade da titulação quando se usa a posição de eletrodos bifrontotemporais e seis vezes o valor da titulação quando se usa a posição de Døelia. É importante considerar que, após determinar-se a dosagem de carga para um indivíduo específico, diversos fatores seguem influenciando sua sensibilidade. O limite de convulsão pode ser influenciado pelos medicamentos prescritos durante o tratamento com ECT, por exemplo. Além disso, o limite de convulsão normalmente aumenta de maneira sensível durante o andamento da ECT. Assim, ajustes ao longo do tratamento se fizeram necessários.

#### **4.5-Parâmetros e correlações:**

A medida ideal para avaliar a eficácia da terapia eletroconvulsiva é a taxa de resposta, ou seja, a resposta final, caracterizada pela melhora sintomática. Na prática clínica, no entanto, pode ser extremamente útil avaliar a eficácia ou adequação de cada convulsão induzida individualmente. A quantificação da adequação das convulsões

é necessária para otimizar os parâmetros de estimulação durante um curso de ECT e, assim, melhorar o resultado do tratamento.

Variados elementos já foram aventados como possíveis balizas na discriminação das crises convulsivas, separando as de boa qualidade daquelas de qualidade inferior. Tais balizas devem estar correlacionadas com o resultado final do tratamento; portanto, precisam ser capazes de apontar para a eficácia terapêutica. Um exemplo marcante é a própria duração da crise convulsiva central, sobre a qual se sabe que há um mínimo de duração necessária para sua eficiência[24], ainda que o limite inferior de tempo seja motivo de impasse entre os pesquisadores. Isso porque as condições eletrofisiológicas complexas envolvidas no desenvolvimento de uma convulsão generalizada tornam problemático que a eficácia terapêutica da ECT esteja vinculada exclusivamente à duração da convulsão central[107] .

Desse modo, serão investigadas as correlações entre vários parâmetros aferidos durante as sessões de ECT e a evolução na medida da Escala de Hamilton para Depressão.

#### **4.6-Ferramenta de análise dos dados:**

Para a análise dos dados foi usado o programa IBM-SPSS-Statistic 23.

## 5-Resultados:

### 5.1- Dados epidemiológicos:

Foram selecionados ao todo 18 pacientes, sendo 10 do sexo feminino (55,6%) e 8 do sexo masculino (44,4%) conforme visto na tabela 5 e demonstrado no gráfico 1.

Gênero	Frequência	Porcentagem
Masculino	10	55,6
Feminino	8	44,4
Total	18	100

Tabela 5

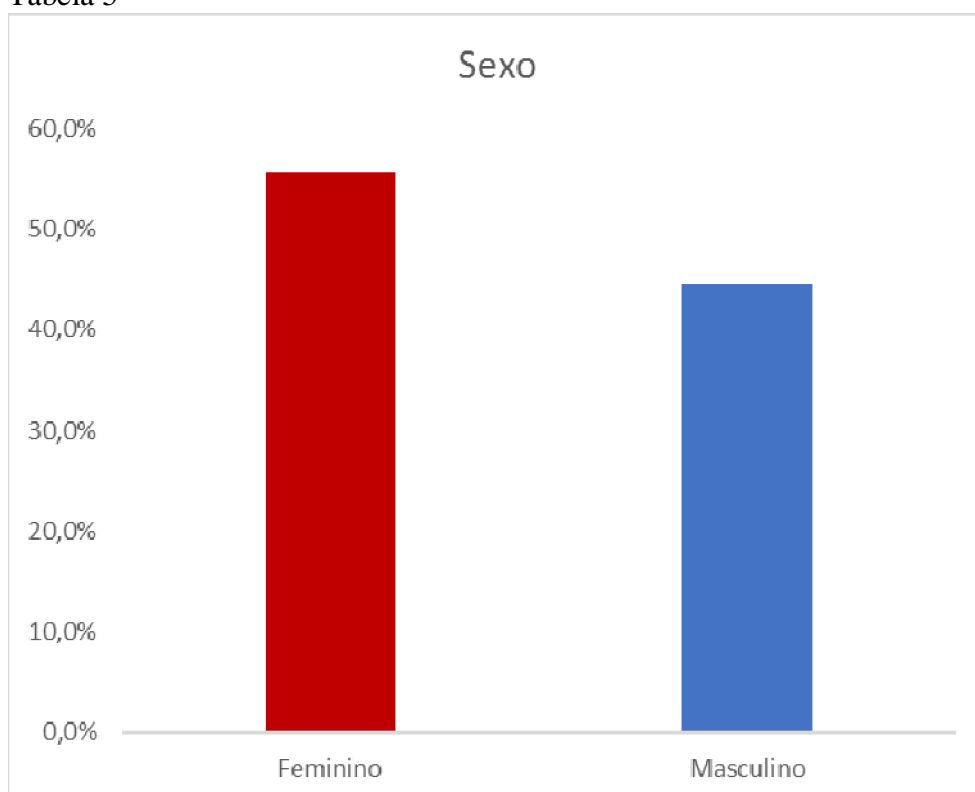


Gráfico 1

A idade variou de 20 até 64 anos, sendo a mediana de 38 anos ea média de 40,22 anos, com desvio padrão de 12,37 conforme visto na tabela 6.No Gráfico 2 está representada em *boxplot* a variação da idade dos pacientes da amostra.

Idade	Em anos
Valor mínimo	20
Valor máximo	64
Média de idade	40,22
Mediana de idade	38
Desvio padrão	12,37

Tabela 6

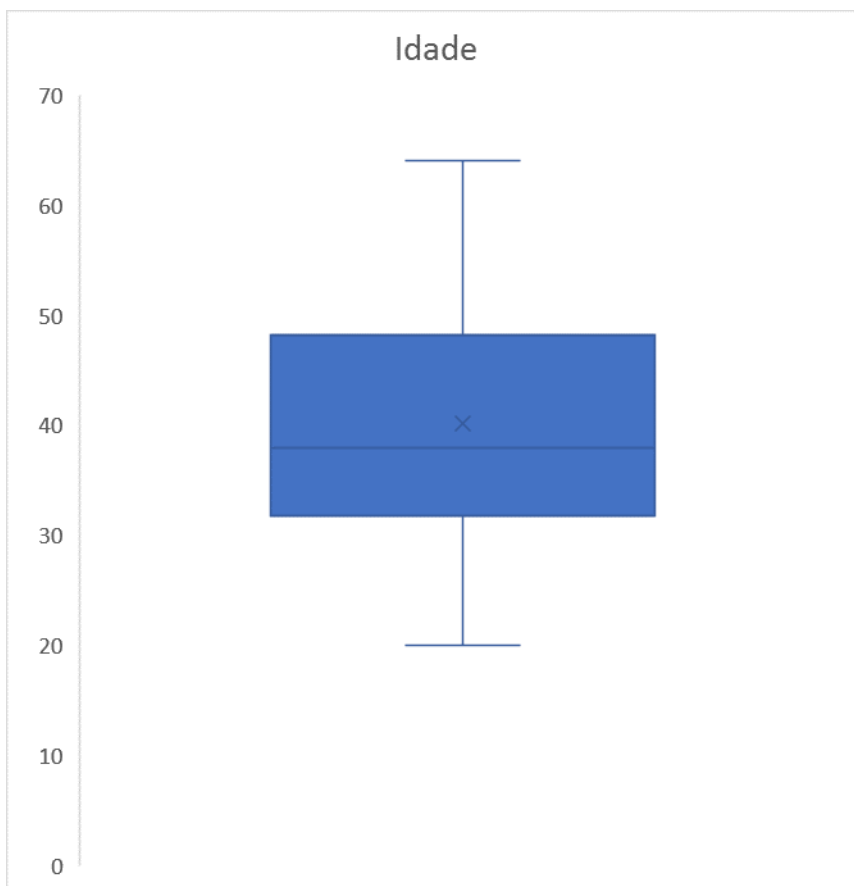


Gráfico 2



Quanto à escolaridade, nota-se que metade dos pacientes tinha o ensino superior completo, enquanto apenas um deles tinha apenas o primeiro grau. Mais de 77% dos pacientes tiveram acesso ao ensino superior conforme informa a tabela 7 e o gráfico 3.

Escolaridade	Frequência	Porcentagem
Primeiro grau	1	5,6
Segundo grau	3	16,7
Superior	9	50,0
Superior incompleto	5	27,8
Total	18	100

Tabela 7

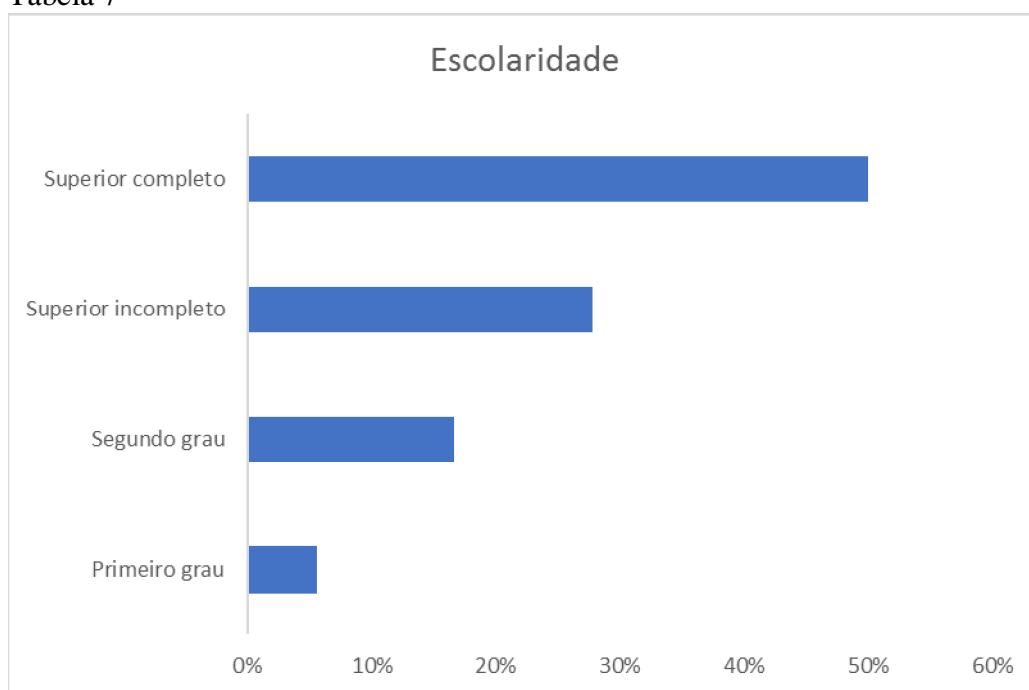


Gráfico 3

A maioria da amostra era composta por pessoas solteiras conforme a tabela 8 e gráfico 4.

Estado civil	Frequência	Porcentagem
Casado	7	38,9
Divorciado	1	5,6
Solteiro	10	55,6
Total	18	100

Tabela 8

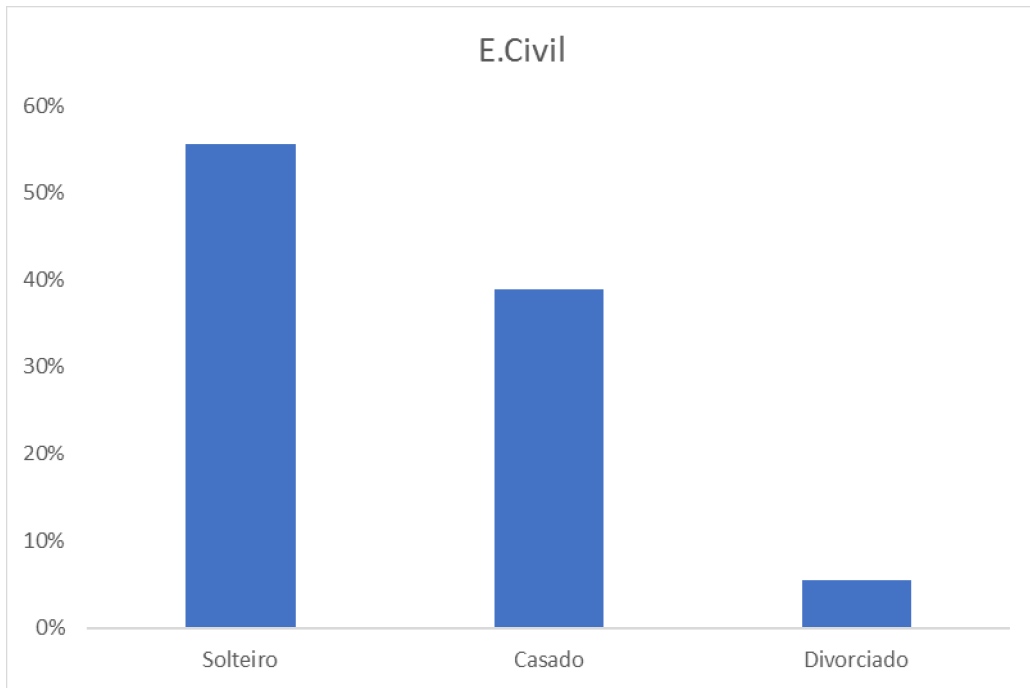


Gráfico 4

Quanto ao tempo de doença, ou seja, o intervalo de tempo entre o diagnóstico até o paciente chegar para a avaliação na clínica de ECT, nota-se que existe grande variação. O menor período foi de 4 anos e o maior foi de 29 anos, com média de 12 anos de tempo de doença e desvio padrão de 7,3 anos conforme informa a tabela 9. O Gráfico 5 mostra em *boxplot* a variação de tempo de doença antes de iniciar a ECT.

Tempo de doença	Valor mínimo	Valor máximo	Mediana	Média	Desvio padrão
Anos	4	29	9,5	12,00	7,3

Tabela 9

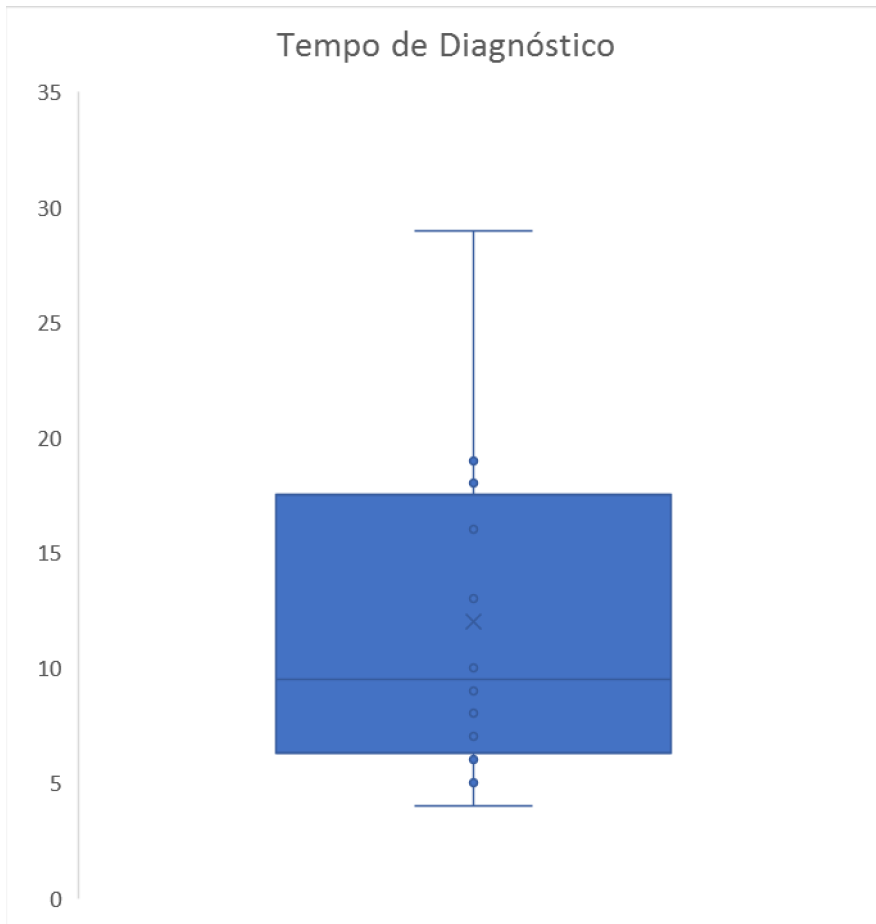


Gráfico 5

Quanto ao número de fármacos tentados antes de iniciar o tratamento com a ECT, nota-se que de 4 a 9 tipos de antidepressivos foram tentados. Verifica-se que cerca de 94% dos pacientes tentaram 5 ou mais tipos de antidepressivos diferentes antes da ECT conforme visto na tabela 10 e no gráfico 6.

Nº de antidepressivos tentados antes da ECT	Frequência	Porcentagem
4	1	5,6
5	6	33,3
6	8	44,4
7	2	11,1
9	1	5,6
Total	18	100

Tabela 10

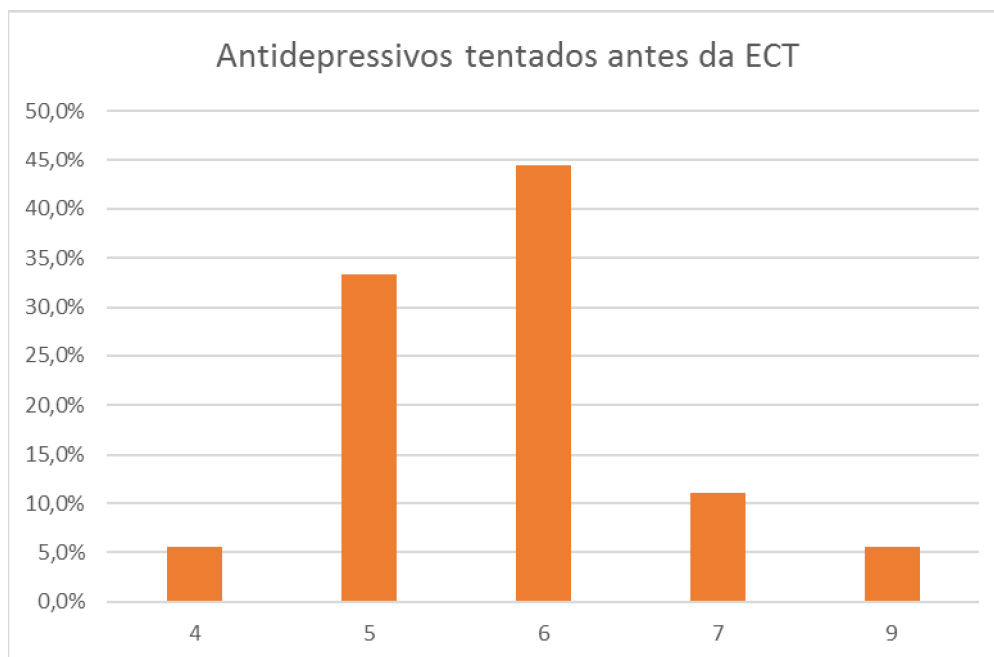


Gráfico 6

Os estabilizadores de humor variaram de 1 tentativa até 4 fármacos diferentes. Antipsicóticos variaram de nenhuns até 5 tipos diferentes de fármacos tentados enquanto os ansiolíticos/hipnóticos variaram de 1 até 7 tipos diferentes de fármacos tentados antes da ECT. Psicoestimulantes foram a classe menos frequente de fármacos tentados neste grupo de pacientes conforme visto na tabela 11. Estes dados estão condensados no gráfico 7.

Fármacos tentados antes da ECT	Nº mínimo	Nº máximo	Média	Desvio padrão
Antidepressivos	4	9	5,83	1,09
Est. de Humor	1	4	2,38	0,97
Antipsicóticos	0	5	2,61	1,37
Ansiolíticos/hipnóticos	1	7	3,16	1,54
Psicoestimulantes	0	2	0,33	0,59

Tabela 11

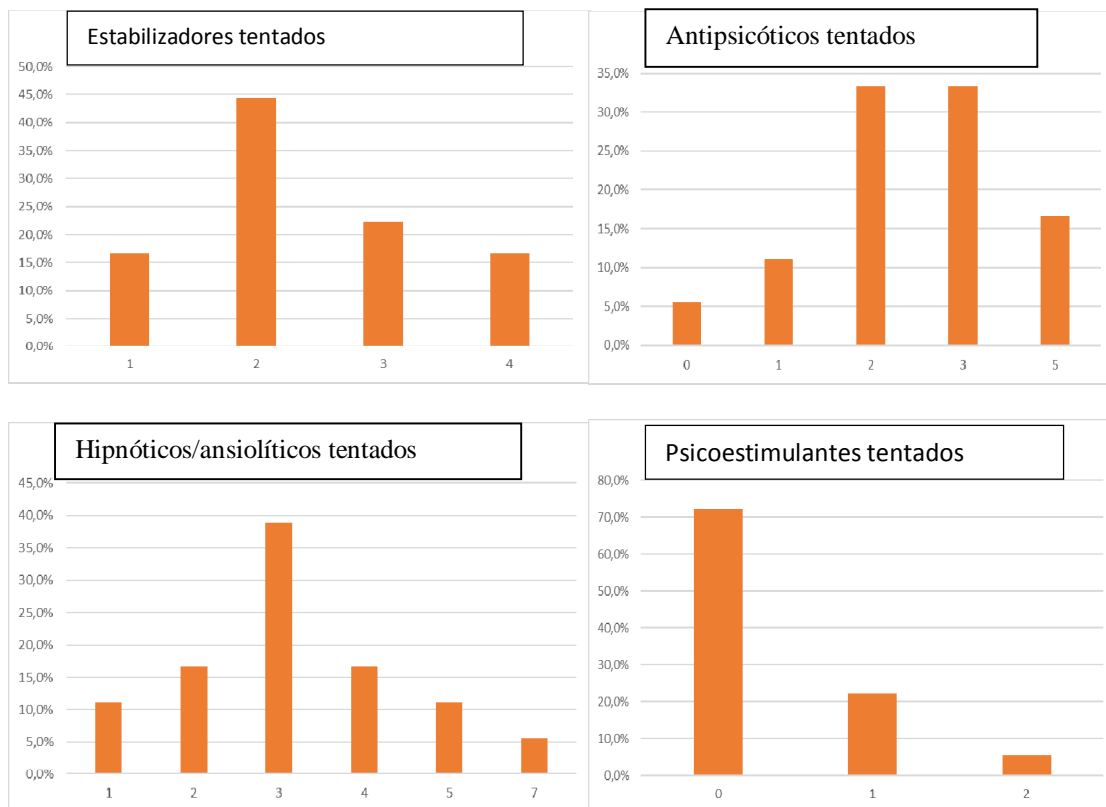


Gráfico 7

Em relação aos diagnósticos firmados, os pacientes que não apresentaram humor deprimido como sintoma central foram excluídos; portanto, nota-se que os diagnósticos F31.4 (Transtorno afetivo bipolar, episódio atual depressivo grave sem sintomas psicóticos) e F32.2 (Episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos) tiveram a mesma frequência, sendo os diagnósticos mais prevalentes neste grupo de pacientes conforme a tabela 12 e o gráfico 8.

CID-10	Frequência	Porcentagem
F31.4	4	22,2
F31.5	2	11,1
F32.2	4	22,2
F33.1	3	16,7
F33.2	3	16,7
F33.3	2	11,1
Total	18	100

Tabela 12

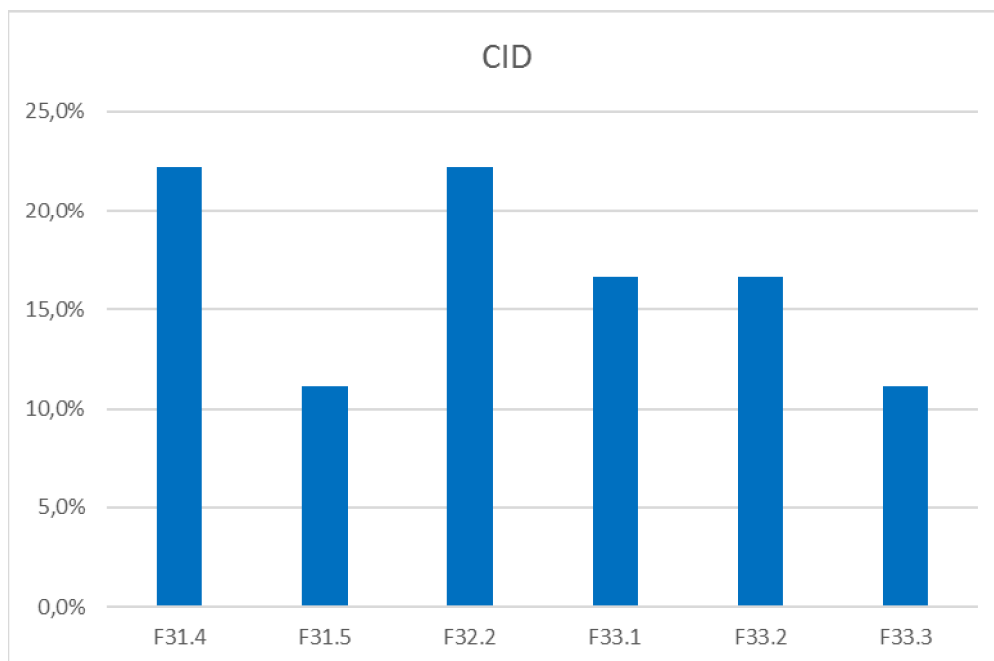


Gráfico 8

## 5.2- Dados sobre a aplicação da técnica:

Em relação às técnicas usadas, dos 18 pacientes incluídos, aproximadamente 88,88% (16 pacientes) receberam apenas aplicação bilateral, enquanto aproximadamente 11,11% (2 pacientes) receberam aplicações bilaterais e unilaterais direita. No total, foram realizadas 228 sessões, média de 12,66 e desvio padrão de 3,80.

Dos anestésicos aplicados, verificou-se que em 55,55% dos pacientes (10 indivíduos) foi utilizado apenas o propofol. A cetamina foi associada ao propofol em determinado momento do tratamento em apenas 16,66% dos casos (3 pacientes). Em outros 3 casos (16,66%), o etomidato substituiu o propofol em alguma fase do tratamento. Apenas em 2 pacientes (11,11%) o etomidato foi usado isoladamente. Em todos os casos (18 pacientes), houve aplicação de succinilcolina, relaxante muscular que é um bloqueador neuromuscular despolarizante.

### 5.3- Dados da resposta ao tratamento:

A versão HAM-D-17 é frequentemente utilizada para avaliar resposta ao tratamento para depressão. Cada um dos itens do instrumento é classificado em uma escala de 3 ou 5 pontos e somado para obter a pontuação total. Apesar de não haver consenso sobre ponto de corte, considera-se que escores a partir de 24 são indicativos de depressão grave, e escores menores que 7 são indicativos de ausência de depressão. O conceito de resposta ao tratamento, classicamente, refere-se a uma redução em 50% na pontuação da escala [108]. Pontuações de HAM-D-17 estão na tabela 13.

Paciente/ HAM	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	P17	P18
HAM-1	14	16	19	24	13	23	17	20	17	13	19	16	25	23	16	21	23	15
HAM-2	16	15	18	24	9	16	15	14	18	12	12	13	31	17	17	16	17	13
HAM-3	9	15	13	23	9	10	10	13	11	12	18	22	23	14	12	16	13	10
HAM-4	15	15	12	17	x	X	10	11	11	13	7	17	X	8	11	13	13	4
HAM-5	8	8	5	7	9	6	4	11	13	13	11	5	24	4	7	11	13	5

Tabela 13

Para compreender a magnitude do tratamento, uma análise estatística das pontuações no escore HAM-D-17 durante o tratamento foi realizada. Utilizou-se o teste de Friedman para estudo estatístico de dados não paramétricos conforme visto na tabela 14.

---

## Teste de Friedman

---

Qui-quadrado	37,135
Graus de liberdade	4
p-valor	0,000

---

Tabela 14

Pode-se notar uma diferença significativa ( $p\text{-valor} < 0,000$ ) entre os tempos em que foram mensurados os escores de Hamilton(HAM-D-17). Pelo gráfico9, de diagrama *boxplot*, é possível notar uma redução progressiva do índice da escala entre a mensuração inicial e a final.

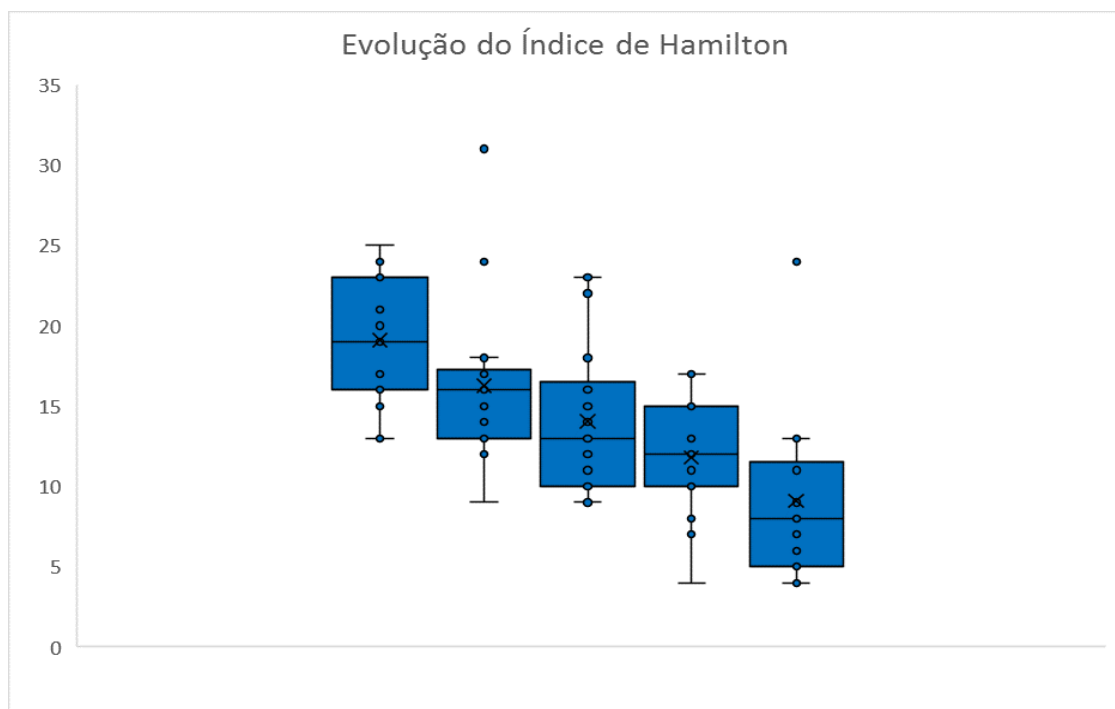


Gráfico9



#### 5.4-Avaliação de correlações:

Muitos preditores de respostas foram aventados como indicadores na qualificação das crises convulsivas, buscando-se prever o perfil de resposta ao tratamento. A partir do teste de Kolmogorov-Smirnov, verificou-se se as variáveis possuíam distribuição normal. A tabela 15, abaixo apresenta o resultado do teste:

Teste de Normalidade Kolmogorov-Smirnov										
		Carga	Energia	Impedância	Duração do Estímulo	Crise Central	Crise Motora	Diferença entre Crise Central e Motora	Frequência Cardíaca	Evolução do Hamilton
N		227	225	225	227	227	227	227	227	227
Parâmetros da Distribuição Normal	Média	187,923	41,670	268,827	7,154	26,546	17,700	8,846	121,982	0,793
	Desvio Padrão	122,284	29,253	44,518	1,394	16,962	10,284	11,068	26,886	1,448
Diferenças Extremas	Absoluto	0,265	0,151	0,055	0,424	0,128	0,112	0,186	0,094	0,133
	Positiva	0,265	0,151	0,055	0,286	0,128	0,112	0,163	0,094	0,125
	Negativa	-0,155	-0,123	-0,029	-0,424	-0,091	-0,064	-0,186	-0,058	-0,133
Kolmogorov-Smirnov Z		3,994	2,263	0,818	6,395	1,928	1,686	2,797	1,423	2,009
p-valor		0,000	0,000	0,516	0,000	0,001	0,007	0,000	0,035	0,001

Tabela 15

Verificou-se que não há distribuição normal dos dados em quase todas as variáveis, com exceção da impedância. Por conseguinte, as análises de correlação serão feitas por estatística não-paramétrica, assim como os testes de comparação de grupos.

Em sequência, na tabela 16, foi avaliada a correlação entre a evolução de Hamilton e o tempo de crise (central, motora e a diferença entre elas). Para tanto, foi calculado o coeficiente de correlação não-paramétrico de Spearman:

		Evolução do Hamilton
Crise Central	Coeficiente de Correlação	0,201
	p-valor	0,002
	N	227
Crise Motora	Coeficiente de Correlação	0,055
	p-valor	0,407
	N	227
Diferença entre Crise Central e Motora	Coeficiente de Correlação	0,285
	p-valor	0,000
	N	227

Tabela 16

Observa-se uma correlação positiva entre as variáveis, o que indica uma relação diretamente proporcional entre a evolução de Hamilton e as crises central e motora. Ou seja, quanto maior o valor da crise, maior tende a ser a evolução de Hamilton. Ressalta-se, entretanto, que, ao avaliar-se a crise motora isoladamente, essa correlação foi próxima de zero, o que mostra independência. A correlação entre a evolução de Hamilton e a crise central foi significativa, porém de fraca intensidade. Já quando se compara a diferença entre a crise central e a crise motora com a evolução de Hamilton, nota-se uma correlação significativa e um pouco mais forte do que aquela observada com a crise central. Isso indica que a diferença entre a crise central e a crise motora pode ser mais importante para a evolução de Hamilton do que somente a crise central.

Foram analisados, na tabela 17, outros fatores como impedância, energia e carga, bem como sua correlação com a melhora clínica:

		Evolução do Hamilton
Carga	Coeficiente de Correlação	0,072
	p-valor	0,277
	N	227
Energia	Coeficiente de Correlação	0,010
	p-valor	0,885
	N	225
Impedância	Coeficiente de Correlação	-0,206
	p-valor	0,002
	N	225

Tabela 17

Observa-se, pela correlação de Spearman, que não há relação entre carga/energia e a evolução de Hamilton. Já em relação à impedância, nota-se uma relação inversamente proporcional. Ou seja, quanto maior a impedância, menor tende a ser a evolução de Hamilton. Essa correlação, entretanto, é de fraca intensidade (0,2 em uma escala em que 0 corresponde a ausência de correlação e 1 indica correlação perfeita).

Ponderou-se também o valor da simetria (entre os hemisférios esquerdo e direito) das crises geradas pela ECT. Foi feito o teste não-paramétrico de Mann-Whitney para comparar o resultado de Hamilton entre as sessões que apresentaram EEG simétrico com aquelas com EEG não simétrico. O gráfico 10 representa este resultado.

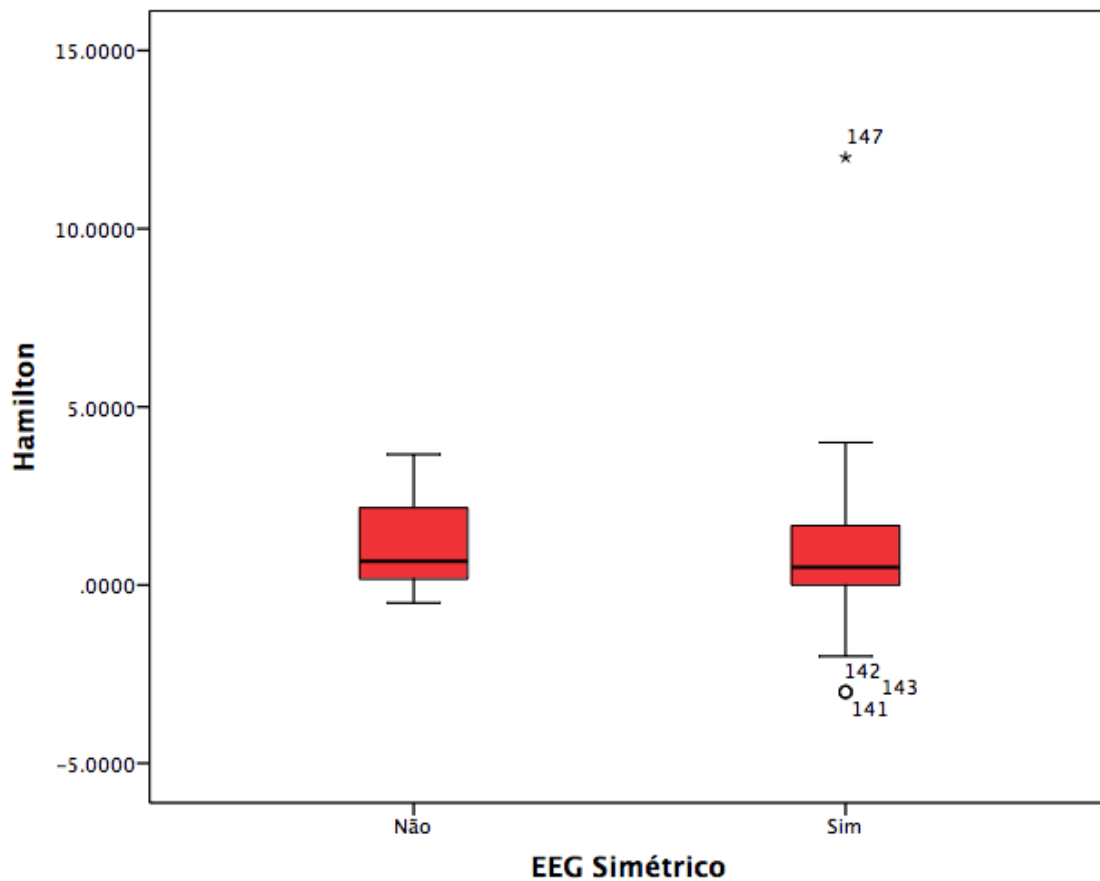


Gráfico 10

O teste mostrou que não há diferença significativa entre os grupos (p-valor = 0,196). O gráfico 10 apresenta a distribuição do resultado de Hamilton para cada grupo. É possível observar que as medianas de cada grupo estão muito parecidas.

Avaliou-se ainda se o número total de sessões poderia estar relacionado à diminuição de pontuação na escala para depressão. Abaixo, na tabela 18, verifica-se a correlação entre a evolução de Hamilton e a quantidade de sessões realizadas pelos pacientes por meio do cálculo do coeficiente de correlação não-paramétrico de Spearman.

		Evolução do Hamilton
Sessões	Coeficiente de Correlação	-0,098
	p-valor	0,699
	N	18

Tabela18

O mínimo de sessões foi de um paciente que fez sete sessões, enquanto o máximo foi observado com um paciente que fez 20 sessões. Em média, os pacientes realizaram 12,6 sessões. Nota-se que não há relação significativa entre a quantidade de sessões e a evolução de Hamilton.

Verificou-se também se o gênero poderia estar relacionado ao padrão de resposta. Com esse objetivo, foi feito teste não-paramétrico de Mann-Whitney para comparar o resultado de Hamilton e o sexo dos pacientes conforme mostra o gráfico 11.

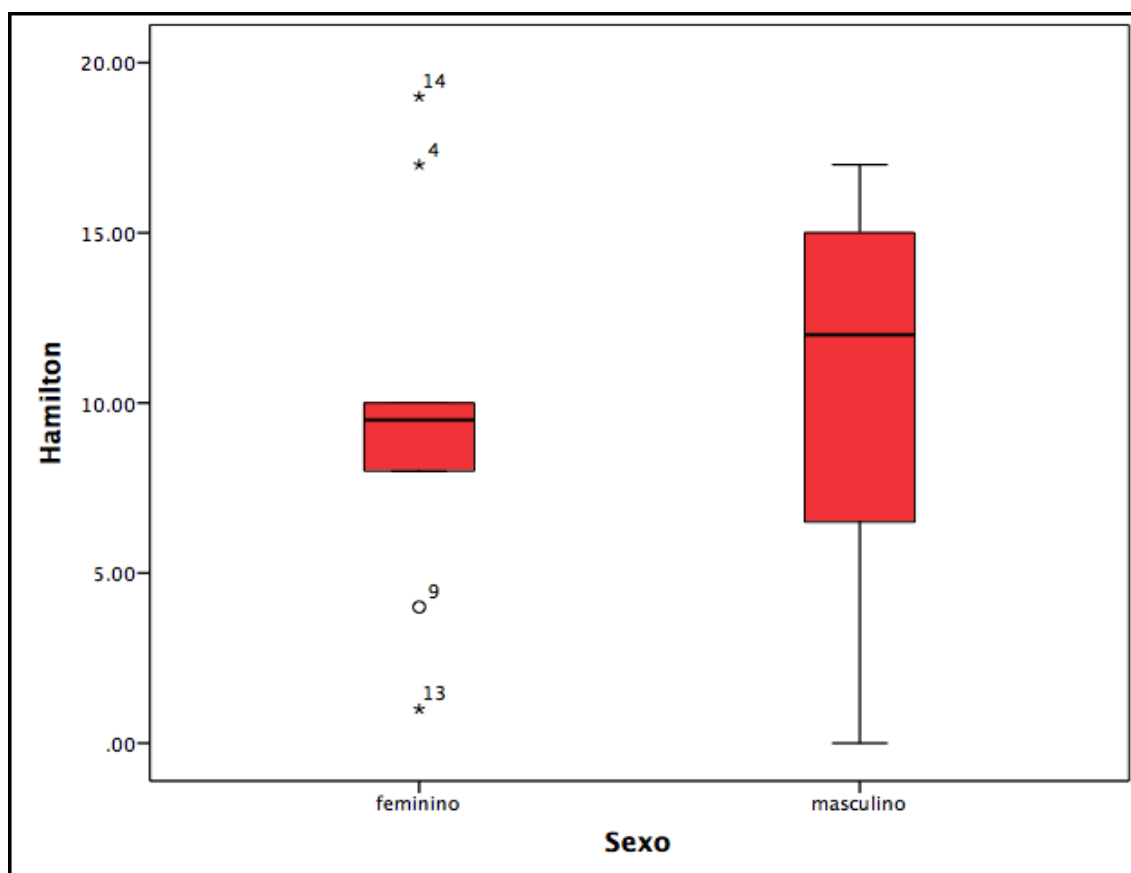


Gráfico11

O teste mostrou que não há diferença significativa entre os grupos (p-valor = 0,562). O gráfico acima apresenta a distribuição do resultado de Hamilton para cada grupo. É possível observar que a mediana entre os homens foi maior, porém também houve maior variabilidade entre os pacientes do sexo masculino.

A idade dos pacientes também foi investigada em relação ao perfil de resposta à ECT, aferindo-se a correlação entre a evolução de Hamilton e a idade dos pacientes. Para isso, foi calculado o coeficiente de correlação não-paramétrico de Spearman visto na tabela 19.

		Evolução do Hamilton
Idade	Coeficiente de Correlação	-0,139
	p-valor	0,582
	N	18

Tabela19

Nota-se que não há relação significativa entre a idade do paciente e a evolução de Hamilton (p-valor = 0,582).

Avaliou-se também a correlação entre a evolução de Hamilton e a quantidade de antidepressivos tentados antes da ECT. Novamente, foi calculado o coeficiente de correlação não-paramétrico de Spearman conforme encontrado na tabela 20.

		Evolução do Hamilton
Quantidade de Antidepressivos	Coeficiente de Correlação	-0,574
	p-valor	0,013
	N	18

Tabela20

Nota-se uma relação significativa entre a quantidade de antidepressivos tentados antes da ECT e a evolução de Hamilton ( $p$ -valor = 0,013). Essa relação é inversamente proporcional, ou seja, quanto maior a quantidade de antidepressivos, menor tende a ser a evolução de Hamilton. Ressalta-se ainda que essa correlação é de intensidade moderada.

Verificou-se a correlação entre a evolução de Hamilton e o tempo de diagnóstico da doença. Foi calculado o coeficiente de correlação não-paramétrico de Spearman para este fim como mostrado na tabela 21.

		Evolução do Hamilton
Tempo de Diagnóstico	Coeficiente de Correlação	-0,369
	p-valor	0,131
	N	18

Tabela 21

Apesar de a correlação apresentar valor de intensidade moderada (-0,369), essa relação não foi significativa ao nível de 5% ( $p$ -valor = 0,131). Há indicação de que, caso a amostra fosse aumentada, observar-se-ia que as duas variáveis possuem relação inversamente proporcional. Em outras palavras, quanto maior o tempo de doença, menor tende a ser a evolução de Hamilton.

Foi avaliada também a correlação entre a evolução de Hamilton e o percentual de Azuma 3, que caracteriza a supressão pós-ictal mais intensa, nas sessões de ECT. Foi calculado o coeficiente de correlação não-paramétrico de Spearman conforme a tabela 22.

		Evolução do Hamilton
% Azuma 3	Coeficiente de Correlação	0,240
	p-valor	0,337
	N	18

Tabela 22

Apesar de a correlação apresentar valor de intensidade moderada (0,240), essa relação não foi significativa ao nível de 5% (p-valor = 0,337). Há indicação de que, caso a amostra fosse aumentada, observar-se-ia que as duas variáveis possuem relação diretamente proporcional, ou seja, quanto maior o percentual de Azuma 3 nas sessões, maior tende a ser a evolução do Hamilton.

Adicionalmente, avaliou-se a correlação entre a evolução de Hamilton, o indicador de qualidade de vida e os testes cognitivos (FAS e MoCa). Com esse objetivo foi calculado o coeficiente de correlação não-paramétrico de Spearman conforme visto na tabela 23.

		Evolução do Hamilton
Q-LES-Q-SF	Coeficiente de Correlação	0,442
	p-valor	0,066
	N	18
FAS	Coeficiente de Correlação	0,234
	p-valor	0,349
	N	18
MOCA	Coeficiente de Correlação	0,035
	p-valor	0,892
	N	19

Tabela 23

Nota-se que a evolução de Hamilton possui relação sensível com o indicador de qualidade de vida, Q-LES-Q-SF nesta amostra (p-valor = 0,066). Essa relação é diretamente proporcional, ou seja, quanto maior a evolução de Hamilton, maior tende a ser o aumento da qualidade de vida; entretanto essa correlação é de intensidade moderada. Já a relação com o FAS não foi significativa, apesar de ser observada uma correlação de fraca intensidade. Por último, não se observa relação com o indicador MoCA.

Por fim, foi realizado um modelo de regressão linear para avaliar preditores da evolução de Hamilton. Para a seleção das variáveis, aplicou-se a técnica de stepwise.



Dessa forma, o modelo apresenta somente aquelas variáveis que demonstraram ser significativas. O resultado final, visto na tabela 24, teve um modelo com duas variáveis (diferença entre crise central e crise motora e frequência cardíaca).

**Coefficiente**

	Coeficientes		Coeficiente Padronizado	t	p-valor
	B	Std. Error	Beta		
Diferença entre Crise Central e Motora	-.508	.154	-.480	-3.305	.004
Frequência Cardíaca Máxima	.117	.013	1.272	8.750	.000

Tabela 24

Na tabela 25 verificamos o valor do coeficiente de determinação, também chamado de R<sup>2</sup>. Esta é uma medida de ajustamento de um modelo estatístico linear generalizado, como a regressão linear, em relação aos valores observados.

**Resumo das Métricas do Modelo**

R	R Quadrado	R Quadrado Ajustado	Erro Padrão da Estimativa
.936	.876	.861	4,2

Tabela 25

Foi feita uma análise da variância pelo ANOVA conforme mostra a tabela 26.

**ANOVA**

	Soma dos Quadrados	Graus de Liberdade	Quadrado Médio	F	p-valor
Regressão	2018,61	2	1009,30	56,59	0,00
Residual	285,39	16	17,84		
Total	2304,00	18			

Tabela 26

O resultado final (tabelas 24,25 e 26) desse modelo com duas variáveis (diferença entre crise central e crise motora e frequência cardíaca máxima) consegue explicar aproximadamente 86% da variabilidade da evolução de Hamilton. Em outras palavras,

o modelo consegue explicar 86% da diferença na Escala de Hamilton, e apenas 14% é explicado por outros fatores. Pelo coeficiente padronizado, pode-se observar que a frequência cardíaca é um preditor mais importante e tem peso maior do que a diferença entre a crise central e a crise motora. Por fim, o modelo pondera essas duas variáveis de forma que o peso de cada uma, representado pelo coeficiente B, foi avaliado para minimizar os erros de estimativa da evolução de Hamilton.

### **5.5-Avaliação de testes para cognição e qualidade de vida:**

Para monitorar alterações de cognição, foram usados o teste MoCA e um teste de fluência verbal do subtipo teste de fluência fonológica, que consiste na verbalização do maior número de palavras iniciadas pelas letras F-A-S em um minuto. Os instrumentos de avaliação foram aplicados antes do início do tratamento com ECT (momento 1) e duas semanas após o final da última sessão (momento 2) para os 18 pacientes (P). Os dados obtidos foram organizados na tabela 27.

	Q-LES-Q-SF1	Q-LES-Q-SF2	FAS1	FAS2	MOCA1	MOCA2
P1	36	38	24	30	26	29
P2	34	57	43	50	23	27
P3	18	66	36	46	29	28
P4	29	61	12	19	16	19
P5	16	39	10	9	19	21
P6	18	75	50	53	25	29
P7	45	75	41	51	26	28
P8	30	54	39	42	27	25
P9	45	75	25	23	25	20
P10	29	51	22	23	24	24
P11	18	38	40	35	21	21
P12	43	55	45	65	26	23
P13	34	38	9	14	14	17
P14	27	75	32	27	27	24
P15	45	52	23	35	26	29
P16	30	52	28	48	30	27
P17	18	29	18	18	20	20
P18	41	77	25	25	29	24

Tabela 27

Foi realizado um teste de distribuição para verificar a normalidade dos dados. Como se trata de amostra pequena, foi selecionado o teste de Shapiro-Wilk. O teste mostra que se pode assumir que os dados das variáveis possuem distribuição normal, pois todos os valores de p são maiores que 0,05. Assim, podem-se realizar testes paramétricos para comparação entre o resultado obtido antes e depois do tratamento conforme se observa na tabela 28.

Teste de Shapiro-Wilk para normalidade dos dados:

VARIÁVEIS	ESTATÍSTICA	P-VALUE
Q-LES-Q-SF1	0,901	0,061
Q-LES-Q-SF2	0,914	0,103
FAS1	0,957	0,541
FAS2	0,964	0,679
MOCA1	0,915	0,107
MOCA2	0,928	0,180

Tabela 28

Ao analisar isoladamente o Q-LES-Q-SF, verifica-se uma diferença importante entre o momento 1 e o momento2 observável em todos os quadrantes conforme resume a tabela 29.

	Q-LES-Q-SF1	Q-LES-Q-SF2
Mínimo	16,00	29,00
1° Quartil	20,25	42,00
Mediana	30,00	54,50
Média	30,89	55,94
3° Quartil	39,75	72,75
Máximo	45,00	77,00

Tabela 29

Aplicou-se então o teste T para amostras pareadas, uma vez que os dados se referem aos mesmos sujeitos vistos em momentos diferentes. Observe na tabela 30.

Teste t para amostras pareadas para o Q-LES-Q-SF

Diferença	Intervalo de		Estatística	Graus de	p-valor
	Confiança (95%)				
Média	Mínimo	Máximo		Liberdade	
-25,056	-32,696	-17,415	-6,919	17	0,000

Tabela 30

A pontuação no questionário, após o tratamento, aumentou significativamente ( $p$ -valor  $< 0,000$ ). Esse aumento, em média, foi de 25 pontos na escala do indicador Q-LES-Q-SF. Essa diferença está representada no gráfico 12 abaixo:

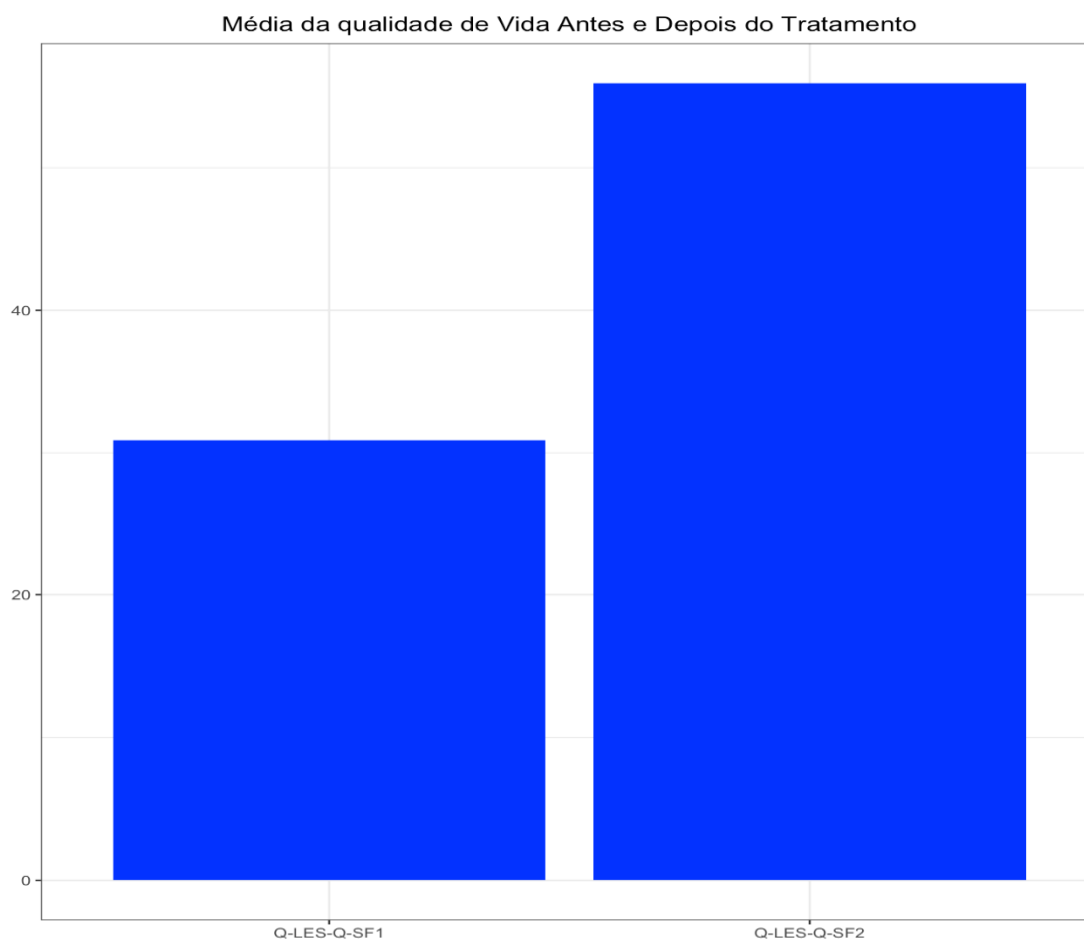


Gráfico 12

Analisando isoladamente o teste de fluência verbal tipo FAS, observa-se uma diferença entre os momentos 1 e 2 conforme apresentado na tabela 31.

	FAS1	FAS2
Mínimo	9,00	9,00
1º Quartil	22,25	23,00
Mediana	26,50	32,50
Média	29,00	34,06
3º Quartil	39,75	47,50
Máximo	50,00	65,00

Tabela 31

Em seguida foi aplicado o teste t para amostras pareadas como é mostrado na tabela 32.

#### Teste t para amostras pareadas para o FAS

Diferença	Intervalo de Confiança		Estatística	Graus de Liberdade	p-valor
	(95%)				
Média	Mínimo	Máximo			
-5,056	-8,708	-1,403	-2,921	17	0,010

Tabela 32

Verificou-se então que a pontuação no FAS após o tratamento aumentou significativamente quando comparada com o valor antes de iniciar o tratamento (p-valor = 0,010). Esse aumento, em média, foi de 5 pontos na escala do indicador. A diferença entre os dois testes de FAS está representada no gráfico 13.

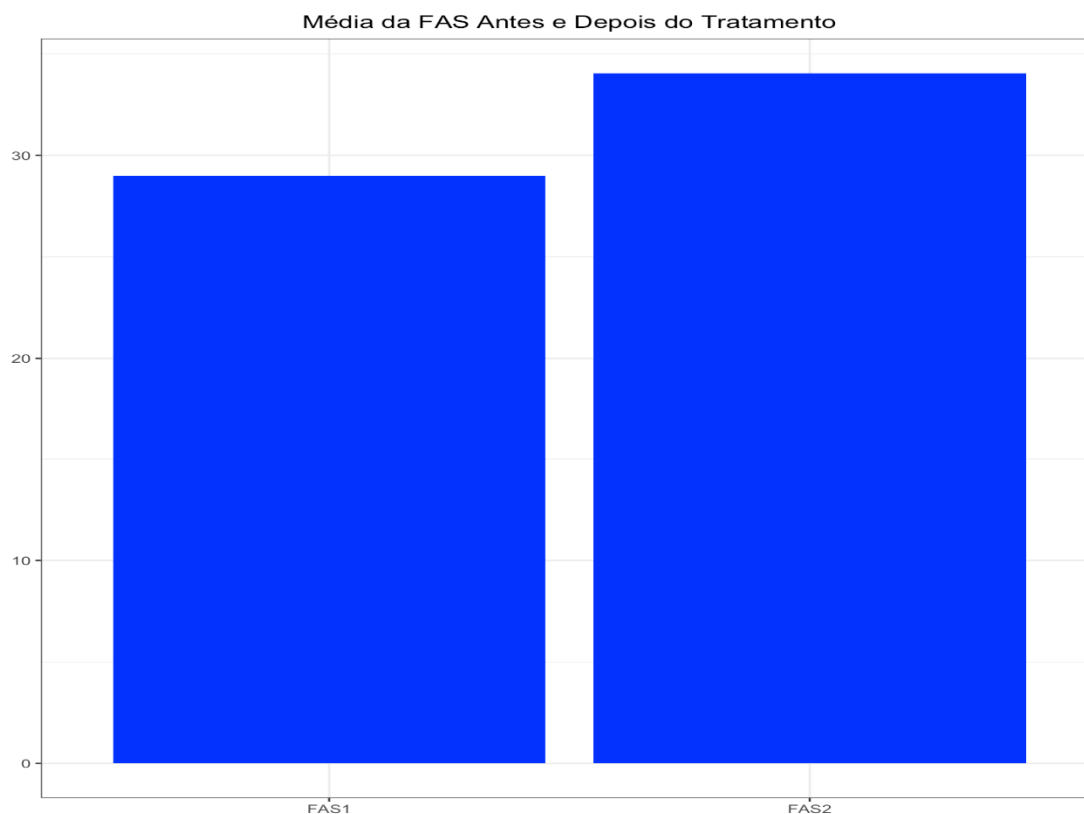


Gráfico 13

Em seguida, foram observados os valores do MoCA, e as diferenças entre o momento 1 e o momento 2 não se destacam como se nota na tabela 33.

	MoCA1	MoCA2
Mínimo	14,00	17,00
1° Quartil	21,50	21,00
Mediana	25,50	24,00
Média	24,06	24,17
3° Quartil	26,75	27,75
Máximo	30,00	29,00

Tabela 33

O testet para amostras variadas foi novamente aplicado para os valores desta escala como está disposto na tabela 34.

### Teste t para amostras pareadas para o MoCA

Diferença Média	Intervalo de Confiança (95%)		Estatística	Graus de Liberdade	p-valor
	Mínimo	Máximo			
-0,111	-1,626	1,404	-0,155	17	0,879

Tabela 34

É possível então verificar que não houve diferença significativa do indicador escala de MoCA entre os períodos antes e após o tratamento (p-valor = 0,879). A diferença média entre os períodos foi de 0,111, indicando que o tratamento não promoveu modificação significativa de valor da escala entre os dois períodos testados.

A ausência de diferença citada pode ser verificada no gráfico 14.

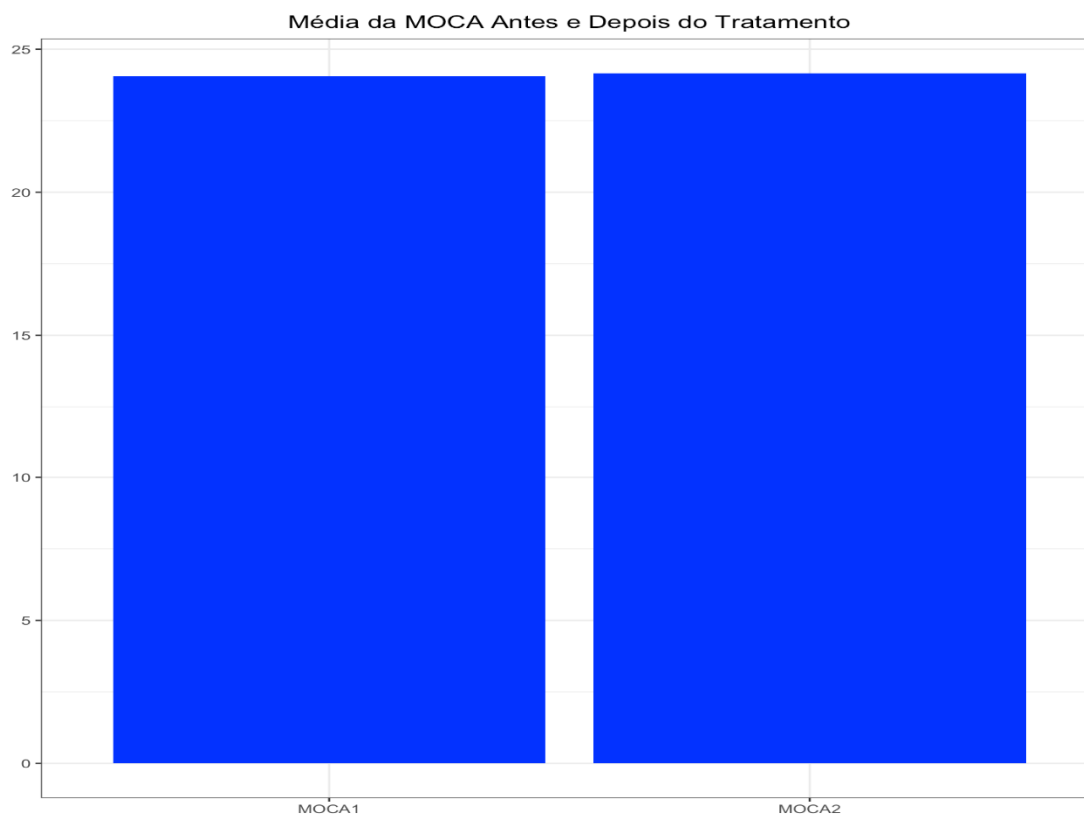


Gráfico 14



## **6-Discussão:**

### **6.1-A cognição no tratamento com ECT:**

Uma das preocupações mais relevantes na aplicação clínica da ECT são os efeitos adversos na cognição. Vários estudos apontaram que a memória é afetada. Mais comumente, os pacientes apresentam amnésia anterógrada para informações recentemente aprendidas, mas também há relato de amnésia retrógrada para informações previamente aprendidas. Ainda que existam relatos de amnésia retrógrada com vários anos de duração, os efeitos adversos da ECT sobre o funcionamento cognitivo são geralmente transitórios. O desempenho cognitivo diminui substancialmente 0 a 3 dias depois de terminado o tratamento, se comparado ao início. Entretanto, começa a melhorar depois de 15 dias após o término do tratamento, em comparação com a linha de base[110].

#### **6.1.1-Seleção de parâmetros de aplicação mais seguros para a cognição:**

A minimização efeito colateral cognitivo tem sido a motivação para muitas modificações na técnica de aplicação da ECT nos últimos anos. Entre os clínicos que aplicam a ECT é de conhecimento comum que o nível de comprometimento de memória varia de acordo com os diferentes parâmetros técnicos da ECT, incluindo o posicionamento de eletrodos, a dosagem (carga) e a forma de onda (largura do pulso)

[111]. Sabe-se que a quantidade de corrente elétrica administrada está relacionada à eficácia clínica e à gravidade do comprometimento cognitivo. Nesse sentido, o conhecimento corrente diz que a estimulação bilateral é discretamente mais efetiva que a estimulação unilateral direita. Entretanto, a estimulação bilateral resulta também em efeitos colaterais cognitivos mais expressivos do que a estimulação unilateral direita[112].

Todavia, estudos recentes demonstraram que altas doses de ECT unilateral direita (estimulando em 6 a 8 vezes o limiar convulsivo) tendem a causar efeitos semelhantes sobre o humor e similares a efeitos no funcionamento cognitivo. Nessas pesquisas, verificou-se que três dias após a conclusão da ECT, não houve diferenças significativas entre os dois tipos de posicionamento de eletrodos. Para a ECT unilateral, a dosagem elétrica não mais previa o desempenho cognitivo, enquanto o aumento do intervalo entre o tratamento final e a nova testagem previa melhora crescente em algumas variáveis. Esse intervalo é um preditor de função cognitiva a longo prazo mais útil do que a colocação de eletrodos ou a dosagem elétrica após a ECT unilateral[113]. Após quinze dias, a velocidade de processamento, a memória de trabalho, a memória anterógrada e alguns aspectos da função executiva melhoram além dos níveis basais[114].

Em resumo, o posicionamento de eletrodos e a quantidade de carga dispensada podem diferir quanto às alterações cognitivas durante ou imediatamente após o tratamento com ECT, mas, com o aumento do intervalo de tempo entre o término das sessões e a nova aplicação de testes de cognição, essas diferenças se diluem. Com base nestes dados, julgamos pertinente, em nossa metodologia, aferir a cognição antes do início do tratamento e novamente com quinze dias da última sessão.

As características da onda também são capazes de influenciar os efeitos adversos na cognição. A aplicação de ondas senoidais caiu em desuso, visto que a ECT de pulso breve resultou em menor comprometimento da memória do que a ECT de onda senoidal, com igual eficiência [115]. Logo, todas as pesquisas recentes investigam os efeitos da onda quadrada (ou quebrada ou semi-senoidal) e, portanto, discutem a largura do pulso elétrica, que se refere ao tempo em que a corrente de fato transita entre os eletrodos[116].

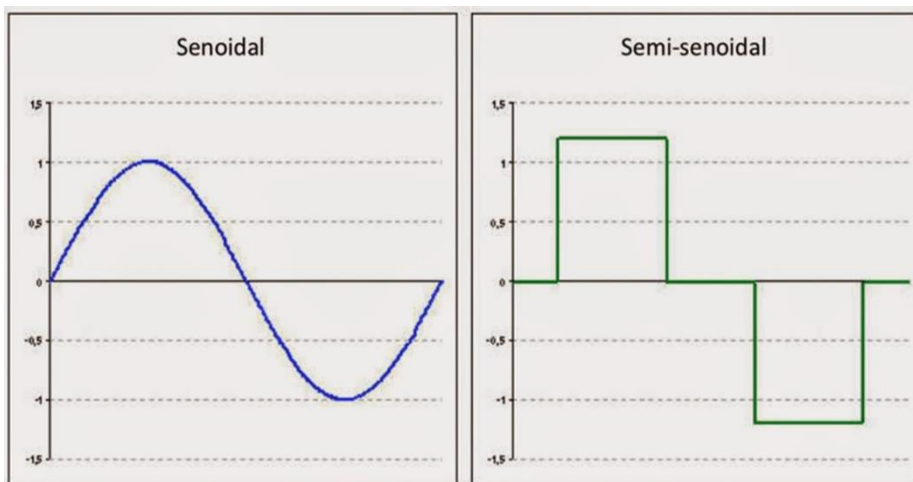


Figura 2

Reduzir a largura do pulso elétrico de 1 milissegundo (ms) tem sido considerado em muitos estudos. O conhecido pulso breve de 0,5 ms (ou o ultrabreve de 0,3ms) pode diminuir os efeitos cognitivos adversos, sobretudo aqueles ocorridos durante o tratamento e imediatamente após o término, preservando a eficácia da ECT[111]. Sabe-se que a redução do pulso para o formato ultrabreve exigiu aumento na carga final dispensada e possivelmente maior número de sessões. Isso porque existe correlação entre carga e efeito terapêutico, porém muitas variáveis devem ser ponderadas. O pulso ultrabreve é conhecido por ter convulsão menor e, conseqüentemente, necessitar de outra intensidade de estímulo[117]. Para compensar tal diferença, os profissionais que aplicam o pulso ultrabreve usam uma estratégia de dosagem dinâmica, que adapta a

intensidade do estímulo de acordo com a qualidade do EEG e não em relação ao limiar de convulsão[118]. A redução da duração do pulso objetiva alcançar menores efeitos colaterais na cognição. Tal efeito parece persistir mesmo quando a carga foi aumentada em um nível de 8 vezes em relação à carga do limiar da convulsão. Os defensores do pulso ultrabreve afirmam que, apesar da menor velocidade de resposta, o pulso reduzido gera desfecho clínico e qualidade de crises semelhantes aos do pulso breve[119]. Objetivando uma resposta mais rápida, o pulso ultrabreve não foi usado em nossa pesquisa. A duração do pulso variou conforme a porcentagem da carga dispensada, mas se manteve inferior a 1 ms e igual ou superior a 0,5ms em todas as sessões.

#### **6.1.2-Seleção dos instrumentos de avaliação para cognição:**

A pontuação na escala de MoCA (Montreal Cognitive Assessment) [91] foi aplicada para avaliar a cognição antes e duas semanas após o tratamento. MoCa é considerado um ótimo instrumento de rastreio para deficiência cognitiva leve [92] e mais sensível que o Mini-Mental State Examination (MMSE). O Montreal Cognitive Assessment constitui instrumento de fácil aplicação para rastreio cognitivo. Originalmente desenhado para o rastreio da deficiência cognitiva leve, o processo de construção do teste passou por sucessivos aperfeiçoamentos em sua estrutura, como a exclusão de cinco itens que não eram discriminativos, a redução do número de domínios cognitivos, o ajuste da pontuação dos itens, a fim de valorizar os itens mais discriminativos. Em todas as patologias nas quais o comprometimento cognitivo envolve estruturas subcorticais do sistema nervoso, o desempenho do MoCA mostra-se

superior ao do MEEM, comparado à avaliação cognitiva com baterias neuropsicológicas amplas [93]. O MoCA foi validado no Brasil demonstrando que o alfa de Cronbach para o MoCA-BR foi de 0,75. A estabilidade temporal utilizando-se o coeficiente de correlação intraclasse foi de 0,75 ( $p < 0,001$ ). A sensibilidade e a especificidade do MoCA-BR foram de 81% e 77%, respectivamente, com um ponto de corte de 25 pontos. A área sob a curva ROC para prever Comprometimento Cognitivo Leve (MCI) foi de  $0,82 \pm 0,06$ , indicando que o MoCA-BR mantém suas principais propriedades diagnósticas, o que o torna uma ferramenta válida e confiável para a triagem de prejuízo cognitivo leve [94]. Tal escala acessa diferentes domínios cognitivos: atenção e concentração, funções executivas, memória, linguagem, habilidades viso-construtivas, conceituação, cálculo e orientação. Trata-se de ferramenta bastante útil para funções executivas, pois há maior exigência no nível das aptidões linguísticas, do processamento viso-espacial complexo e da atenção, concentração e memória de trabalho. O tempo de aplicação do MoCA é de aproximadamente dez minutos, e é, portanto, muito prática [95]. Essa escala foi aplicada antes de iniciar o tratamento e novamente duas semanas após a última sessão. O resultado total final de 26 pontos (ou acima) é considerado normal, pois tal ponto de corte produziu o melhor equilíbrio entre sensibilidade e especificidade, e a escolaridade exerceu influência na pontuação final, com relevância estatística [91]. Em um estudo brasileiro, contudo, a escolaridade não demonstrou correlação significativa com a pontuação. Encontrou-se correlação moderada, positiva e significativa entre o MoCA e a variável idade, o que evidencia que quanto maior a idade do paciente, menor a pontuação encontrada no teste MoCA [96]. Outros valores de pontuações foram sugeridos para situações específicas, por exemplo: ponto de corte ótimo de 22 pontos para o Comprometimento Cognitivo Leve e 17 pontos para Doença de Alzheimer (DA), Demência Frontotemporal (DFT) e Demência Vascular (DV) [97].

O ponto de corte ideal pode, no entanto, ainda precisar ser determinado. Utilizar-se-á aqui um ponto de corte de 26 para o MoCA, como sugerido em investigação para Comprometimento Cognitivo Leve (MCI), mas não há dados sobre um corte ideal para disfunções cognitivas na depressão [98].

Foi aplicado também um teste de fluência verbal (TFV), que requer geração espontânea do maior número de palavras possível, dentro de um limite de tempo (em geral, 1 minuto), de acordo com critérios semânticos (palavras pertencentes a determinada categoria) e/ou ortográficos (palavras que se iniciam por determinada letra) [99]. Por sua vez, o TFV pode ser descrito como teste de fluência fonológica, que consiste na verbalização do maior número de palavras iniciadas por determinada letra. Na investigação científica, os conjuntos de letras mais utilizados são F-A-S, C-F-L, P-F-L, L-P-S e P-M-F [100]. As tarefas de fluência verbal [101] podem mostrar ao menos três diferentes funções cognitivas subordinadas: a) teste de memória verbal (armazenamento léxico e semântico), pois é preciso ter armazenamento da informação semântica e acessos eficientes a essas informações; b) funções executivas, pois redução de iniciativa ou perseverança resultam no comprometimento da performance na fluência. A ordem de emissão das palavras aponta para o tipo de estratégia utilizada. A eficiência nesse teste requer a generalização de palavras dentro de subcategorias e trocas coerentes para uma nova subcategoria quando a primeira se esgota. As formações das subcategorias dependem de processos de memória verbal e estão relacionadas ao lobo temporal. As substituições, por sua vez, exigem flexibilidade mental e cognitiva e estão relacionadas ao lobo frontal e funções executivas; e c) agilidade psicomotora, que é parte da performance da fluência, uma vez que a lentidão psicomotora da fala compromete a produção da fluência quantitativamente, sem afetar a qualidade da performance, o que é comum em quadros depressivos graves nos quais há importante

apatia. Nesses casos, o processo de resgate e o léxico semântico podem ser normais, mas a baixa velocidade psicomotora determina a performance prejudicada. No Brasil, o Teste de Fluência Verbal (TFV) foi normatizado em 1997 [102]. Aqui não foram realizadas adaptações para a língua portuguesa em relação ao critério de frequência das letras, optando-se pela versão original do teste oral, com o uso das letras F, A e S, conjunto amplamente utilizado em avaliações neuropsicológicas em pacientes com danos e queixas cognitivas. A pontuação de corte no teste FAS também é motivo de impasse. Um estudo com a população brasileira encontrou que a pontuação média no FAS para toda a amostra foi de  $28,28 \pm 11,53$ , contudo existe uma influência muito relevante do nível de escolaridade sobre o número de palavras proferidas. Neste estudo, a análise de regressão, a educação contabilizou para 18,6% da variância, enquanto a idade representou apenas 11,0% [103]. Desse modo, estabelecer um ponto de corte único pode ser impossível.

### **6.1.3- A cognição ao término do tratamento:**

A literatura inicial sobre este assunto pontuava a presença de um efeito negativo a longo prazo no funcionamento cognitivo[120]. Cabe ressaltar que esse efeito negativo foi observado apenas por meio de medidas subjetivas e não por meio de testes neuropsicológicos. Pesquisas mais recentes relatam que o funcionamento cognitivo subjetivo pode até melhorar, uma vez que pode estar afetado pelos próprios sintomas da depressão. Devemos ainda considerar que, devido à prática moderna e aos avanços técnicos da ECT (como a titulação de dose e o uso de onda quadrada), houve redução

das alterações de cognição[121]e, portanto, os estudos mais modernos não encontram mais as citadas alterações de longa duração.

Esses dados da literatura estão de acordo com os dados gerados em nossa pesquisa. Verificamos que, ao contrário do que tradicionalmente se esperava sobre o efeito da ECT na cognição, a pontuação no TFV (FAS) após o tratamento aumentou significativamente quando comparada com o valor antes de iniciar o tratamento. Se assumirmos o ponto de corte para o TFV de acordo com a escolaridade (para analfabetos, é de 9 pontos; entre 1 e 8 anos de estudo igual a 12 pontos; e acima de 9 anos de estudo o ponto de corte é igual a 13 pontos) [122], veremos que 83% dos pacientes da amostra tiveram boa pontuação na primeira testagem. Todavia, a análise bruta da pontuação, isoladamente, não demonstra valor clínico no contexto da ECT. Nesse sentido, é mais relevante comparar as pontuações nos dois momentos, sem considerar um ponto de corte. Por isso aplicamos um teste de diferenças entre médias populacionais para dados pareados (mesma população: antes e depois) e comprovamos um aumento sensível na pontuação. Esse aumento, em média de 5 pontos na escala do indicador, é estatisticamente significativo ( $p$ -valor = 0,010). O teste de fluência verbal (na modalidade fluência fonológica) pode mostrar o funcionamento cognitivo através da memória verbal, das funções executivas e da agilidade psicomotora.

É pertinente entender que, como houve melhora do desempenho no teste, o armazenamento semântico e sua evocação não foram prejudicados pela ECT. Ficaram íntegros também os processos de categorização e a troca de palavras referentes à memória verbal que estão relacionados ao lobo temporal e frontal. A velocidade da fluência verbal e o processo de resgate lexical melhorou. Entretanto, é difícil afirmar categoricamente que tal avanço é efeito direto da estimulação elétrica. Possivelmente a baixa velocidade psicomotora oriunda da própria depressão tenha determinado a performance mais baixa



na primeira avaliação. Desse modo, o melhor resultado no TVFV após o tratamento é em grande parte reflexo da melhora do humor.

De maneira semelhante, os resultados do MoCA não demonstram piora no desempenho cognitivo, como os primeiros estudos de cognição na ECT apontavam. Se considerarmos o ponto de corte igual a 26, veremos que aproximadamente 44% da amostra apresenta comprometimento na primeira testagem. Contudo, do mesmo modo que no TVFV, a pontuação em si é menos relevante do que a comparação dos valores nos dois momentos, sendo mais importante a estatística dos dados pareados. Não houve diferença significativa dos valores aferidos pela escala de MoCA entre os períodos antes e após o tratamento ( $p$ -valor = 0,879) em nossa amostra.

Assim, podemos inferir que a função viso-espacial, a função executiva, a memória imediata, a atenção, a linguagem, a orientação temporal/espacial e a evocação tardia não foram prejudicadas cronicamente com a aplicação da ECT. O tratamento não promoveu modificação significativa de valor da escala entre o início do tratamento, em comparação com a testagem ocorrida quinze dias após o término das sessões. Isso aponta para a segurança do tratamento e corrobora os dados atuais da literatura, de acordo com os quais as alterações cognitivas são transitórias e as sessões de ECT não deixam sequelas crônicas.

O mais importante é destacar que não foram observados efeitos adversos cognitivos de longo prazo em nossa pesquisa.

## **6.2- O efeito do tratamento:**

### **6.2.1-Seleção de instrumento de avaliação:**

Consideramos o valor da pontuação na Escala de Hamilton D-17 [87], do tipo medidas repetidas, para avaliar o humor em vários momentos no percurso do tratamento. Assim, tal escala foi aplicada antes da primeira sessão, imediatamente antes da quarta, imediatamente antes da sétima e antes da décima, e novamente após o término do tratamento (segunda semana após o término). A versão da HAM-D mais utilizada é aquela composta por dezessete itens. O tempo de aplicação varia em torno de quinze a trinta minutos em média. Não se encontram na literatura pontos de corte determinados pelo autor da escala. Isso gerou impasse, mas na prática clínica corriqueiramente se aceitam escores acima de 25 pontos como característicos de pacientes gravemente deprimidos; escores entre 18 e 24 pontos, de pacientes moderadamente deprimidos; e escores entre 7 e 17 pontos, de pacientes com depressão leve. Muitos estudos consideram pontuações diferentes, e há ainda muitas deliberações sobre a relação da pontuação na escala e sua correlação com a gravidade do quadro clínico. Desse modo, pode-se concluir que não há consenso entre o valor do ponto de corte da escala HAM-D para diferenciar a gravidade dos sintomas de depressão [88]. A Escala de Hamilton foi escolhida porque o grau de confiabilidade medido pela consistência interna e pela confiabilidade entre avaliadores [89] é considerado bom ou excelente. Os coeficientes de consistência interna variam de 0,83 a 0,94, dependendo do estudo. A confiabilidade entre avaliadores tem sido, em geral, acima de 0,85. Sua validade, comparada à de outros instrumentos para avaliação de sintomas de depressão, tem sido demonstrada em vários estudos, nos quais os escores são comparados em grupos de pacientes com transtornos depressivos de gravidade diferente [90].

Utilizou-se também o Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire ó Short Form (Q-LES-Q-SF) para avaliar a resposta final (sintomática) do ponto de vista do próprio paciente. O Q-LES-Q-SF é um questionário autorrelatado, com 16 itens, derivados da escala de atividades gerais da forma original de 93 itens [104]. Ele avalia globalmente a satisfação com a saúde física, o humor, o trabalho, as atividades domésticas, de lazer, as atividades sociais, os relacionamentos familiares, o funcionamento diário, a vida sexual e o bem-estar geral. A qualidade de vida tem sido definida como a percepção do indivíduo sobre sua vida no contexto cultural e sistemas de valores em relação a crenças e expectativas. O questionário refere-se não só ao físico, ao emocional, ao bem-estar social, mas mais precisamente ao impacto que as condições de saúde e seus sintomas têm na qualidade de vida de um indivíduo. A medição de qualidade de vida fornece uma referência pessoal do impacto da doença e de tratamentos diferentes em um nível individual. Uma melhoria no estado de saúde e na qualidade de vida é um importante resultado primário na determinação do benefício terapêutico. A aplicação do Q-LES-Q-SF é recomendável porque pode ser instrumento sensível a diferenças entre pacientes deprimidos que não são detectados pelas medidas usualmente empregadas [104]. A versão em português do questionário mostrou boa consistência interna e revelou coeficientes alfa de Cronbach significativos para todas as oito áreas da Q-LES-Q. Da mesma forma, a versão abreviada em português do Q-LES-Q-SF apresentou coeficientes alfa de Cronbach significativos, o que atesta a substancial uniformidade da versão abreviada. A consistência interna de cada dimensão avaliada pela versão em português do Q-LES-Q reflete a precisão do processo de medição [105]. Os pacientes são solicitados a classificar sua satisfação em relação a cada item de uma escala de 1 a 5: 1 demonstra satisfação muito ruim e 5, uma satisfação muito boa. A pontuação nesse questionário envolve a soma dos primeiros quatorze itens para produzir

uma pontuação total bruta que varia de 14 a 70 pontos. A pontuação bruta é transformada em pontuação máxima pela fórmula (pontuação bruta - 14) / 56, que é expressa em porcentagem da pontuação máxima. As pontuações são calibradas de modo que 50 é a pontuação média, contudo, muitas variáveis (incluindo elementos culturais) podem influenciar na pontuação. Alguns estudos, incluindo um com população brasileira, sugerem ponto de corte mais baixo e outros chegam a adotar 42 como ponto de corte [106]. O Q-LES-Q-SF apresentou consistência interna sólida, confiabilidade teste-reteste com 80% de sensibilidade e 100% de especificidade. O questionário pode produzir avaliações confiáveis, válidas e sensíveis da qualidade de vida na prática psiquiátrica de rotina [123].

#### **6.2.2-A resposta no humor:**

Houve importante melhora sintomatológica dos pacientes desta amostra. Verificamos que aproximadamente 44,44% (8 pacientes) remitiram os sintomas ao término das sessões e que em 55,55% deles (10 pacientes) houve resposta ao tratamento. Uma diferença significativa ( $p$ -valor < 0,000) foi aferida entre os tempos em que foram mensurados os escores de Hamilton (HAM-D-17), demonstrando consistente redução da pontuação desta escala, o que indica efetividade do tratamento com ECT para sintomas de depressão. Conforme a análise da tabela de resultados de avaliações repetidas de HAM-D-17, dos 18 pacientes verifica-se que aproximadamente 66,66 % dos casos (12 pacientes) sofrem com depressão de moderada a grave intensidade no início do tratamento. Cabe ponderar que o parâmetro usado para definir se um tratamento teve efeito clínico é mais modesto que o de resposta. Pode-se considerar

que, para um tratamento antidepressivo ser considerado efetivo hoje, deve-se verificar a capacidade de a terapêutica provocar uma mudança no escore de Hamilton de pelo menos 3 pontos, que é tido como o nível limiar para a mudança clinicamente sensível para o paciente [109]. Sendo assim, pode-se obter dos dados que 88,88% (16 pacientes) dos pacientes apresentaram mudança clinicamente sensível.

### **6.2.3-A resposta na qualidade de vida:**

É necessário pontuar que nossa amostra usou Q-LES-Q-SF durante um episódio de doença mental quando os pacientes chegaram às instalações médicas para tratamento. Isso determina que a pontuação inicial está prejudicada pela enfermidade. Ademais, é preciso ponderar que muitos fatores (incluindo os culturais) podem influenciar a percepção do enfermo sobre si mesmo e as respostas aos questionários. População de origem oriental, por exemplo, tende a considerar com mais peso os sintomas físicos da depressão, enquanto os ocidentais consideram mais os aspectos psicológicos. Apesar dessas variações, o Q-LES-Q-SF é tido como instrumento de autorrelato orientado para a recuperação válido e confiável dentro de uma população geral de saúde mental[124].

Em nossa amostra, o citado questionário foi aplicado antes do início do tratamento com ECT (momento 1) e duas semanas após o término das sessões (momento 2). Ao analisar a pontuação no Q-LES-Q-SF, verificamos uma diferença importante entre os dois momentos. Aplicamos o teste t para amostras pareadas e comprovamos que houve aumento significativo na pontuação ( $p$ -valor  $< 0,000$ ). Esse aumento, em média de 25 pontos na escala do indicador Q-LES-Q-SF, demonstra a

eficiência do tratamento. O questionário mostrou-se muito efetivo em discriminar os pacientes que apresentaram mudanças significativas após um tratamento, relativamente àqueles que não apresentaram mudanças significativas.

Na nossa amostra, se assumirmos que 50 é um ponto de corte, veremos que 100% dos pacientes estão comprometidos na primeira aplicação do questionário. No segundo momento, aproximadamente 72% dos pacientes ficaram acima desse ponto de corte. Ainda que se discuta muito sobre um ponto de corte no valor da pontuação do questionário, dados sugerem que um aumento de 9 pontos já é suficiente para indicar uma mudança promovida pela terapêutica instituída[123]. Dessa maneira, verificamos que aproximadamente 83% dos pacientes da amostra exibiram diferença entre os dois momentos da avaliação, denotando resposta positiva ao tratamento.

### **6.3- As correlações entre os parâmetros:**

Dentre as correlações que se mostraram relevantes, destaca-se o tempo de convulsão. Observamos correlação positiva entre as variáveis, o que indica uma relação diretamente proporcional entre a evolução de Hamilton e a duração das crises central e motora. Ou seja, quanto maior o valor da crise, maior tende a ser a evolução de Hamilton. Os méritos da monitorização da duração da convulsão com base no EEG, em relação à duração da convulsão motora na estimativa da eficácia do tratamento com ECT, foram demonstrados em vários ensaios[125].

Muitos estudos mostraram correlação positiva entre a duração da convulsão e a eficácia terapêutica, embora ainda haja debates e controvérsias consideráveis, principalmente em relação ao tempo mínimo necessário de convulsão. Pesquisas

indicam que convulsões de menos de 15 segundos estão associadas a respostas inferiores complicações autonômicas pós-ictais [125], mas há questionamentos de que um período de convulsão superior a 20 segundos poderia estar associado a complicações autonômicas pós-ictais [24]. A Associação Americana de Psiquiatria recomenda uma duração de convulsão de mais de 20 segundos como ideal durante a administração de ECT [126]. Essa recomendação, entretanto, tem sido enfrentada como muitas ponderações, visto que muitos fatores influenciam essa variável sem alterar o resultado final sobre os sintomas; por exemplo, alguns estudos com anestesia com propofol atingiram durações médias abaixo de 20 segundos e resultado equivalente a controles [127]. Por isso existem pesquisadores que criticam as diretrizes sobre a duração das crises convulsivas na ECT, sob o argumento de que são valores arbitrários, sugerindo que são durações exageradas para o tratamento [128].

Independentemente de um ponto de corte consensual para a duração das crises centrais, nossos dados mostram correlação entre a evolução nas aferições de sintomas no Hamilton com a duração da convulsão. Observa-se correlação positiva entre as variáveis, o que indica uma relação diretamente proporcional entre a redução na pontuação de Hamilton e as crises central e motora. Ressalta-se, entretanto, que na crise motora essa correlação foi baixa e, portanto, denota fator independente. A correlação entre a evolução de Hamilton e a crise central foi significativa, porém de fraca intensidade. Sabemos que a crise motora isoladamente perdeu posições quanto ao prestígio como preditor de resposta na ECT. Parte desse posicionamento atual é consequência do aperfeiçoamento da técnica.

No início da prática da eletroestimulação convulsiva, não havia a monitorização central, mas somente a convulsão motora como parâmetro. Ocorre que nem sempre as convulsões centrais e motoras possuem similaridade cronológica, ou seja, a convulsão

motora pode acabar e a central continuar. Desse modo, corria-se o risco de entender que a duração total da crise era aquela demonstrada pela convulsão motora; o clínico, então, poderia julgar erroneamente que determinada crise tinha sido muito curta, quando na verdade a central tivera duração adequada. Muitos estudos sugerem que, na ECT, a monitoração de crises motoras sozinha é insatisfatória e, portanto, a necessidade de monitoramento de crises de EEG é imperativa. Caso contrário, poderia resultar em reestimulação desnecessária ou falha na detecção de convulsões prolongadas[129], razão pela qual o EEG entrou obrigatoriamente nos protocolos da ECT.

### **6.3.1- Uma nova maneira de pensar a importância da crise motora:**

Pelo exposto notamos que o monitoramento motor perdeu posição para o monitoramento central. Sabemos, contudo, que, ainda que a duração das crises motora e central seja diferente, a crise motora (tônico-clônica) é sinal irrefutável da convulsão central. Ademais, sabemos que no mínimo essas duas crises possuem a mesma duração. Foi a partir desse ponto que propusemos nova valoração da crise motora. Verificamos, na prática clínica, que os pacientes que exibiam melhora sintomática mais exuberante geralmente apresentavam maior diferença de tempo entre as crises motoras e centrais; em contrapartida aqueles com resposta mais tímida geralmente apresentavam pouca ou nenhuma diferença de tempo entre essas duas formas de crise. Nos casos de melhor resposta, as durações de convulsões motoras certamente estão associadas a convulsões monitoradas por EEG mais longas. Em outras palavras, quanto maior a diferença de tempo entre a convulsão motora e a central, maior a qualidade da crise, independentemente da polêmica sobre a duração mínima eficaz da crise central. Em



realidade, os dados de nossa pesquisa sustentam esta teoria. Quando se afere a diferença entre a crise central e a crise motora com a evolução de Hamilton, nota-se correlação significativa e um pouco mais forte do que aquela observada com a crise central isolada. Isso indica que a diferença entre a crise central e a motora é mais importante para a evolução de Hamilton do que somente a crise central.

A valoração da convulsão motora perante as crises vistas no EEG pode melhorar a especificidade do desfecho, já que as convulsões baseadas no EEG podem ocorrer sem manifestação motora, mas o contrário não é possível. Nossa hipótese é a de que, após a disseminação do potencial de ação, as reservas neurais respondem ao estímulo de modo diferente no córtex motor e no córtex pré-frontal. Sendo efetivas, as medidas fisiológicas debelam mais rapidamente a convulsão no córtex motor e posteriormente na área pré-frontal, e a diferença de tempo entre as crises motoras e centrais reflete essa propriedade. Esta ideia é compatível com a teoria pré-frontal[130], segundo a qual a eficácia da ECT está vinculada a uma distribuição da densidade da corrente elétrica no córtex pré-frontal, que é a região cerebral tradicionalmente associada aos transtornos de humor. Essa teoria é embasada em vários estudos que mostram redução de fluxo sanguíneo e atividade metabólica nessa região após a ECT[26].

Tal ideia também é condizente com a teoria anticonvulsivante, de acordo com a qual a ação antidepressiva promovida pela ECT depende da liberação de substâncias capazes de inibir a hiperatividade neuronal nas crises convulsivas. Tal teoria se firma principalmente em achados que demonstram aumento da ação de ácido-gama-aminobutírico (GABA) após a ECT[131]. Outros tipos de estimulação também promoveram aumento da ação de GABA em regiões frontais[132]. Por fim, nossa hipótese também encontra apoio na teoria da hiperconectividade da depressão, nos termos da qual ligações mais fortes entre certos circuitos límbicos são detectadas em

pacientes com depressão. Desse modo, os sintomas de depressão estão associados a circuitos disfuncionais rígidos[133]. Dados mostram que a ECT afeta a região cortical pré-frontal dorsolateral esquerda, local onde a conectividade funcional global média consideravelmente diminui após o tratamento com ECT, o que foi relacionado a melhora nos sintomas depressivos[134].

Em resumo, essas teorias afirmam que a ECT é capaz de modular a atividade cerebral em região pré-frontal ao fazer o organismo reagir ao estímulo elétrico da ECT, combatendo a desorganização artificialmente deflagrada e restabelecendo o equilíbrio rompido; com isso, há uma reorganização neuroquímica que suprime os sintomas da depressão. Nesse sentido, a diferença de tempo entre convulsão central e motora pode refletir a efetividade dessa atividade pré-frontal e, portanto, pode ser pensada como elemento preditor de resposta à ECT para depressão. Isso propiciaria um novo parâmetro que independe da simples medida temporal das crises e oferece uma nova visão para o clínico qualificar as sessões como de boa qualidade ou não e, posteriormente, ajustar o tratamento.

### **6.3.2-A resposta cardíaca na avaliação das crises convulsivas:**

Encontramos ainda uma relação importante entre a frequência cardíaca máxima e a resposta ao tratamento com ECT. Essa medida é importante porque representa manifestação autonômica que ajuda a comprovar que determinado estímulo foi capaz de promover uma crise generalizada. Isso porque o estímulo elétrico causará reação parassimpática (mesmo na ausência de crise generalizada) que é seguida por uma resposta parassimpática marcada pela aceleração da frequência cardíaca, logo após a

crise tornar-se generalizada[135]. Existe ainda muito impasse na determinação de um valor de frequência cardíaca que possa ser considerado marcador de boa resposta. Minelli[85] considerou 120 bpm como valor de corte em sua pesquisa, mas alguns autores apostam em um valor mais elevado (existem referências com 140 bpm).

Ainda que se discuta muito sobre um valor específico para determinar o ponto de corte para aumento mínimo necessário na frequência cardíaca, a correlação entre aceleração cardíaca e crise convulsiva generalizada é um consenso. Dito isso, de igual maneira, quando falamos sobre o tempo de convulsão, preferimos documentar a correlação, sem nos deter em um ponto de corte que pode ser contestável. Assim, foi encontrada em nossa amostra uma significativa e direta relação ( $p= 0,00$ ) entre frequência cardíaca máxima e evolução na Escala de Hamilton, ou seja, maiores frequências cardíacas estão relacionadas a maiores regressões na pontuação da escala para depressão. A utilidade desse registro na qualificação das crises é relevante. Alterações na frequência cardíaca durante a ECT indicam atividade convulsiva cerebral mais profunda do que o que habitualmente é mostrado pela eletroencefalografia e pelo registro de atividade motora[136]. Dessa maneira, tais mudanças podem fornecer informações importantes que são úteis na avaliação da qualidade do tratamento. Ademais, a simplicidade do monitoramento dessa informação ressalta sua imprescindibilidade nas rotinas de eletroconvulsoterapia.

De fato, os dois elementos de maior peso na explicação da variabilidade da pontuação na Escala de Hamilton foram a frequência cardíaca máxima e a diferença temporal entre crise convulsiva motora e central. No modelo estatístico criado, a soma desses dois parâmetros é capaz de explicar 86% da variabilidade da evolução de Hamilton. Ou seja, segundo o modelo, apenas 14% da variabilidade em questão é explicado por outros fatores.

### **6.3.3-Outras correlações entre parâmetros:**

A supressão pós-ictal é observada após convulsões induzidas pela ECT e se refere ao momento em que a crise convulsiva é debelada naturalmente[76]. A intensidade da supressão elétrica pode medir a qualidade da crise. O silêncio elétrico após a convulsão, ou seja, a máxima diminuição de atividade registrada no EEG, tem sido correlacionado com a eficácia antidepressiva da crise induzida[94]. Ainda é motivo de discussão entre os estudiosos a explicação desse fenômeno. Alguns teóricos afirmam que o mecanismo de supressão reflete o resultado terapêutico, devido à sua associação a efeitos anticonvulsivantes da ECT ao longo do tempo, enquanto outros acreditam que um estímulo elétrico que se propaga profundamente gera resposta mais pronunciada das estruturas da linha central, aumentando o poder de inibição central.

De todo modo, ambos os raciocínios são dependentes da teoria dos mecanismos gabaérgicos disparados pela convulsão[95]. Azuma[82] classificou as crises pós-ictais de maneira que aquela que representa a parada mais abrupta da convulsão teria a melhor avaliação. Em nossa amostra, contudo, ainda que a correlação entre o índice de Azuma mais bem qualificado e a evolução na Escala de Hamilton tenha intensidade moderada, essa relação não foi significativa ( $p$ -valor = 0,337). Possivelmente não tenha havido grande variação nessa qualificadora, visto que ajustes constantes de dose de carga eram feitos assim que qualquer sinal de resposta inferior era detectado. Desse modo, mesmos os pacientes que apresentaram avanços mais tímidos na pontuação de Hamilton tiveram

boas classificações no raciocínio de Azuma. De fato, há indícios de que, caso a amostra fosse aumentada, uma relação mais nítida seria vista.

De maneira semelhante, a sincronia das crises convulsivas não revelou relação significativa. Sabemos que quanto mais semelhantes são os padrões de convulsão entre os hemisférios cerebrais, ou seja, quanto maior a sincronia, mais evidente é a relação com respostas relevantes [85]. Em nossa amostra, não foi possível aferir tal diferença, uma vez que o número de episódios assimétricos foi muito pequeno. Isso se deve aos constantes ajustes dos parâmetros afim de garantir a cada paciente as melhores chances de resposta efetiva.

Não encontramos relações significativas entre a resposta sintomatológica e o número de sessões realizadas, bem como não registramos influência da carga/energia. O registro de impedância apenas reflete a variação do padrão de resistência individual à passagem da carga; com isso, valores mais robustos de impedância podem estar relacionados a resultados menos expressivos. Tal parâmetro, contudo, não é passível de manipulação, pois geralmente é apenas reflexo constitucional do crânio de cada paciente. Também não houve relação entre padrão de resposta e gênero.

Quanto ao tempo de doença, verificamos uma relação de intensidade moderada (-0,369). Essa relação, entretanto, não foi significativa ( $p$ -valor = 0,131). Apesar disso, as duas variáveis possuem relação inversamente proporcional, ou seja, o tempo de doença mais curto tende a estar relacionado a boa evolução de Hamilton. Essa informação está de acordo com a literatura segundo a qual as chances de resposta à ECT na depressão diminuem quanto mais se demorar para iniciar o tratamento. [7]. Isso fica mais claro quando se verifica a relação entre a quantidade de antidepressivos tentados antes de o paciente chegar à clínica de ECT e o volume de resposta ao tratamento. Há uma relação significativa (de intensidade moderada) entre a quantidade de antidepressivos tentados

antes da ECT e a evolução de Hamilton ( $p$ -valor = 0,013). Essa relação é inversamente proporcional, ou seja, quanto maior a quantidade de antidepressivos, menor tende a ser a evolução de Hamilton. Essa medida aponta para a cronicidade da doença e reforça a ideia de que o tratamento com ECT precisa ser considerado mais cedo na evolução da depressão.

## **7- Conclusões:**

A Organização Mundial da Saúde (OMS) afirma que mais de 300 milhões de pessoas são afetadas pelo Transtorno Depressivo Maior (TDM) em todo o mundo. Trata-se de enfermidade que, além de muito prevalente, muitas vezes é de difícil tratamento. O estudo STAR \* D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) revelou que mais de 50% dos pacientes recrutados por clínicas de cuidados primários e psiquiátricos não atingiram a remissão após o tratamento medicamentoso com antidepressivo de primeira linha, e um terço deles não apresentou remissão após quatro ciclos de tratamento agudo.

Nesse cenário, tratamentos não farmacológicos como a eletroconvulsoterapia (ECT) precisam ser considerados na escolha das abordagens terapêuticas. Desde 1940, a ECT tem se demonstrado efetiva no tratamento dos sintomas da depressão. Para episódios primários, a taxa de remissão pode chegar a 80% - 90%, mas, apesar disso, existem clínicos que evitam a indicação desse tratamento.

Embora seja eficiente, o tratamento com ECT pode causar medo, principalmente devido aos relatos de alterações de cognição. Por isso, as técnicas da ECT vêm sendo submetidas a constantes aperfeiçoamentos nas últimas décadas, com o intuito de

minimizar tais alterações de funções cognitivas. Nesse sentido, foram estudados novos posicionamentos de eletrodos, adotaram-se mudanças na estipulação da carga necessária (técnicas de titulação de dose), no formato da onda elétrica e na duração do pulso, construindo-se, assim, um escopo de técnicas mais modernas para o tratamento do TDM com ECT.

Malgrado o uso das novas técnicas, é necessário encontrar um método que possa monitorar a qualidade do tratamento. Isso ajudará o clínico a realizar ajustes dos parâmetros com a finalidade de melhorar a eficiência das sessões e de proporcionar aos pacientes as melhores chances de obter uma boa resposta para o tratamento. Ademais, é preciso assegurar-lhes que as alterações cognitivas serão minoradas ao máximo, garantindo segurança e confiabilidade na aplicação da ECT.

Este estudo teve por objetivo encontrar indicadores exequíveis para monitorar a qualidade das sessões e avaliar possíveis prejuízos à cognição quando da aplicação de técnicas mais atualizadas de ECT.

A escala HAM-D-17 mostrou que aproximadamente 44,44% dos pacientes (8 indivíduos) remitiram os sintomas ao término das sessões e que em 55,55% dos casos (10 pacientes) houve resposta ao tratamento (p-valor < 0,000).

O Q-LES-Q-SF apontou aumento na qualidade de vida, entre o momento inicial e o momento final (p-valor < 0,000), da ordem de 25 pontos, em média, na escala desse indicador. Por sua vez, o teste de fluência verbal mostrou melhora de desempenho entre os momentos inicial e final (p-valor = 0,010), da ordem de 5 pontos, em média, na escala do referido indicador.

Em contrapartida, a escala MoCA não revelou diferenças entre o momento inicial e o final (p-valor = 0,879).

A correlação entre a evolução do HAM-D-17 e o tempo de crise (central, motora e a diferença entre elas) foi calculada. A correlação com a duração da crise central foi significativa, porém de fraca intensidade ( $p=0,002$  e coeficiente de correlação = 0,201). Já a diferença de tempo entre a crise central e a crise motora revelou correlação significativa mais forte do que aquela observada com a crise central isoladamente ( $p=0,00$  e coeficiente de correlação= 0,285).

Nota-se relação significativa entre a quantidade de antidepressivos tentados antes da ECT e a evolução em HAM-D-17 ( $p$ -valor = 0,013). Essa relação é inversamente proporcional.

Não encontramos correlação significativa entre carga, simetria inter-hemisférica, intensidade de supressão pós-ictal e padrão de redução na pontuação em HAM-D-17. Também não houve influência do número de sessões aplicadas, do gênero e da idade dos pacientes na evolução verificada por HAM-D-17.

Um modelo de regressão linear para avaliar preditores da evolução em HAM-D-17 foi elaborado, apresentando duas variáveis (diferença de tempo entre crise central e motora e frequência cardíaca máxima). O modelo é capaz de explicar 86% da variabilidade da evolução na escala de Hamilton.

Concluimos que as técnicas atuais de ECT promoveram redução nas alterações de cognição costumeiramente associadas ao tratamento. Após duas semanas do término das sessões, não houve qualquer diferença na escala de MoCA, enquanto se verificou melhora no desempenho no TFV e um sensível incremento na qualidade de vida dos pacientes.

Tais dados corroboram que a ECT é um método eficaz e seguro. Ademais, propusemos uma nova forma de olhar para o monitoramento da crise motora e central,



recuperando a importância do monitoramento motor e da frequência cardíaca durante a ECT. Isso ajuda a mostrar que métodos simples possuem importância como critério de monitorização de qualidade das crises convulsivas.

O estudo enfrentou muitas limitações. A ECT não pertencia ao conjunto de técnicas terapêuticas utilizadas no Distrito Federal havia décadas, e sua indicação, até mesmo entre os psiquiátricos, era motivo de grande temor, em virtude de um arraigado discurso anti-ECT prevalecente na região. Esse discurso, por sua vez, contribuiu para alimentar o estigma que de que tem sido objeto a estimulação elétrica.

Esse estado de coisas explica por que não existe ECT em nenhum serviço público da cidade, e até mesmos os planos de saúde criam fortes obstáculos para a liberação dessa terapêutica. A forte oposição à ECT limitou bastante o número de pacientes, pois muitas vezes só tinham acesso a esse tratamento os pacientes que podiam arcar com seus custos, o que certamente influenciou no perfil epidemiológico da amostra.

Ademais, devemos considerar que se trata aqui de um estudo observacional e, portanto, nenhuma interferência foi estabelecida no tratamento. Dessa maneira, cumpre observar que houve muitas variáveis não ponderadas neste trabalho, como, por exemplo, o uso de psicofármacos durante o período das sessões, as mudanças de posicionamento de eletrodos durante o tratamento, o uso de anestésicos e suas eventuais alterações durante o tratamento, bem como a quantidade de relaxante muscular usada.

Este estudo deve ser replicado em amostras maiores para assegurar se as generalizações de suas conclusões são sólidas, visto que a pequenez da amostra pode ter comprometido estatisticamente algumas correlações entre os parâmetros.

## 8-Referências bibliográficas:

- [1] Murray CJL, Lopez A. A comprehensive assessment of mortality and disability from disease, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. *Glob. Burd. Dis.*, 1996.
- [2] &NA; DSM V. *J Dev Behav Pediatr* 2013. doi:10.1097/DBP.0b013e3182978a90.
- [3] WHO. *Mental Health Action Plan 2013-2020*. 2013.
- [4] Wiles N, Thomas L, Abel A, Barnes M, Carroll F, Ridgway N, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for treatment-resistant depression in primary care: The CoBaIT randomised controlled trial. *Health Technol Assess (Rockv)* 2014. doi:10.3310/hta18310.
- [5] Hollinghurst S, Carroll FE, Abel A, Campbell J, Garland A, Jerrom B, et al. Cost-effectiveness of cognitive-behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for treatment-resistant depression in primary care: Economic evaluation of the CoBaIT Trial. *Br J Psychiatry* 2014. doi:10.1192/bjp.bp.112.125286.
- [6] Rasmussen K. *The practice of electroconvulsive therapy: recommendations for treatment, training, and privileging (second edition)*. *J ECT* 2002. doi:10.1097/00124509-200203000-00015.
- [7] Perugi G, Medda P, Zanillo S, Toni C, Cassano GB. Episode length and mixed features as predictors of ECT nonresponse in patients with medication-resistant major depression. *Brain Stimul* 2012. doi:10.1016/j.brs.2011.02.003.
- [8] Tsoucalas G, Karamanou M, Lymperi M, Gennimata V, Androutsos G. The “torpedo” effect in medicine. *Int Marit Health* 2014. doi:10.5603/IMH.2014.0015.
- [9] Piccolino M. Animal electricity and the birth of electrophysiology: The legacy of Luigi Galvani. *Brain Res Bull* 1998. doi:10.1016/S0361-9230(98)00026-4.
- [10] Zago S, Ferrucci R, Fregni F, Priori A, Bartholow, Sciamanna, Alberti: Pioneers in the electrical stimulation of the exposed human cerebral cortex. *Neuroscientist* 2008. doi:10.1177/1073858407311101.
- [11] Harris LJ, Almerigi JB. Probing the human brain with stimulating electrodes: The story of Roberts Bartholow’s (1874) experiment on Mary Rafferty. *Brain Cogn* 2009. doi:10.1016/j.bandc.2009.01.008.

- [12] Editorial G. Its Successes and Promises After 75 Years 2011;56:3–4.
- [13] Baran B, Bitter I, Ungvari GS, Gazdag G. The birth of convulsive therapy revisited: A reappraisal of László Meduna's first cohort of patients. *J Affect Disord* 2012;136:1179–82. doi:10.1016/j.jad.2011.11.045.
- [14] McCall WV, Kellner CH, Fink M. Convulsive therapy and the journal of ECT: 30 years of publication and continuing. *J ECT* 2014;30:1–2. doi:10.1097/YCT.000000000000107.
- [15] Rosa MA. Pacheco e siva and the origins of electroconvulsive therapy in Brazil. *J ECT* 2007. doi:10.1097/yct.0b13e318155984d.
- [16] Royal College of Psychiatrists. The ECT handbook. 2015.
- [17] HOLMBERG G, THESLEFF S. Succinyl-choline-iodide as a muscular relaxant in electroshock therapy. *Am J Psychiatry* 1952. doi:10.1176/ajp.108.11.842.
- [18] Sackeim HA, Decina P, Portnoy S, Neeley P, Malitz S. Studies of dosage, seizure threshold, and seizure duration in ECT. *Biol Psychiatry* 1987. doi:10.1016/0006-3223(87)90144-2.
- [19] Rosa MA, Odebrecht M, Rigonatti SP, Marcolin MA. Eletroconvulsoterapia e estimulação magnética transcraniana: Semelhanças e diferenças. *Rev Psiquiatr Clin* 2004;31:243–50. doi:10.1590/S0101-60832004000500008.
- [20] Kellner CH. Brain stimulation in psychiatry: ECT, DBS, TMS and other modalities. 2012. doi:10.1017/CBO9780511736216.
- [21] Husain MM, Rush AJ, Fink M, Knapp R, Petrides G, Rummans T, et al. Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): A consortium for research in ECT (CORE) report. *J Clin Psychiatry* 2004. doi:10.4088/JCP.v65n0406.
- [22] Lisanby SH. Electroconvulsive therapy for depression. *N Engl J Med* 2007;357:1939–45. doi:10.1056/NEJMct075234.
- [23] Janicak PG, Davis JM, Gibbons RD, Ericksen S, Chang S, Gallagher P. Efficacy of ECT: A meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1985. doi:10.1176/ajp.142.3.297.
- [24] OTTOSSON JO. Experimental studies of the mode of action of electroconvulsive therapy: Introduction. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1960;35:5–6.
- [25] Nobler MS, Lubner B, Moeller JR, Katzman GP, Prudic J, Devanand DP, et al. Quantitative EEG during seizures induced by electroconvulsive therapy: Relations to treatment modality and clinical features. I. Global analyses. *J ECT* 2000;16:211–28. doi:10.1097/00124509-200009000-00002.
- [26] Nobler MS, Sackeim HA, Prohovnik I, Moeller JR, Mukherjee S, Schnur DB, et al. Regional cerebral blood flow in mood disorders, III. Treatment and clinical response. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:884–97. doi:10.1001/archpsyc.1994.03950110044007.
- [27] Esel E, Kose K, Hacimusalar Y, Ozsoy S, Kula M, Candan Z, et al. The Effects of Electroconvulsive Therapy on GABAergic Function in Major Depressive Patients. *J ECT* 2008;24:224–8. doi:10.1097/YCT.0b013e31815cbaa1.
- [28] Lisanby SH, Devanand DP, Prudic J, Pierson D, Nobler MS, Fitzsimons L, et al. Prolactin response to electroconvulsive therapy: Effects of electrode placement and stimulus dosage. *Biol Psychiatry* 1998;43:146–55. doi:10.1016/S0006-3223(97)00222-9.

- [29] Allen JP, Denney D, Kendall JW, Blachly PH. Corticotropin release during ECT in man. *Am J Psychiatry* 1974;131:1225–8. doi:10.1176/ajp.131.11.1225.
- [30] Mathe AA. Neuropeptides and electroconvulsive treatment. *J ECT* 1999;15:60–75.
- [31] Sørensen PS, Hammer M, Bolwig TG. Vasopressin release during electroconvulsive therapy. *Psychoneuroendocrinology* 1982;7:303–8. doi:10.1016/0306-4530(82)90034-8.
- [32] Nordanskog P, Dahlstrand U, Larsson MR, Larsson E-M, Knutsson L, Johanson A. Increase in hippocampal volume after electroconvulsive therapy in patients with depression: a volumetric magnetic resonance imaging study. *J ECT* 2010;26:62–7. doi:10.1097/YCT.0b013e3181a95da8.
- [33] Madsen TM, Treschow A, Bengzon J, Bolwig TG, Lindvall O, Tingström A. Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* 2000;47:1043–9. doi:10.1016/S0006-3223(00)00228-6.
- [34] Azuma H, Fujita A, Sato K, Arahata K, Otsuki K, Hori M, et al. Postictal cardiovascular response predicts therapeutic efficacy of electroconvulsive therapy for depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007;61:290–4. doi:10.1111/j.1440-1819.2007.01665.x.
- [35] Haq AU, Sitzmann AF, Goldman ML, Maixner DF, Mickey BJ. Response of depression to electroconvulsive therapy: A meta-analysis of clinical predictors. *J Clin Psychiatry* 2015;76:1374–84. doi:10.4088/JCP.14r09528.
- [36] Diermen L Van, Ameele S Van Den, Kamperman AM, Sabbe BCG, Vermeulen T, Schrijvers D, et al. Prediction of electroconvulsive therapy response and remission in major depression : meta-analysis 2018:71–80. doi:10.1192/bjp.2017.28.
- [37] Yrondi A, Sporer M, Péran P, Schmitt L, Arbus C, Sauvaget A. Electroconvulsive therapy, depression, the immune system and inflammation: A systematic review. *Brain Stimul* 2018;11:29–51. doi:10.1016/j.brs.2017.10.013.
- [38] Takamiya A, Chung JK, Liang KC, Graff-Guerrero A, Mimura M, Kishimoto T. Effect of electroconvulsive therapy on hippocampal and amygdala volumes: Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2018;212:19–26. doi:10.1192/bjp.2017.11.
- [39] Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med* 2013;158:280–6. doi:10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00009.
- [40] Lin C-H, Chen M-C, Yang W-C, Lane H-Y. Early improvement predicts outcome of major depressive patients treated with electroconvulsive therapy. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015:1–9. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.12.019.
- [41] Redlich R, Bürger C, Dohm K, Grotegerd D, Opel N, Zaremba D, et al. Effects of electroconvulsive therapy on amygdala function in major depression - A longitudinal functional magnetic resonance imaging study. *Psychol Med* 2017. doi:10.1017/S0033291717000605.
- [42] van Waarde JA, Scholte HS, van Oudheusden LJB, Verwey B, Denys D, van Wingen GA. A functional MRI marker may predict the outcome of electroconvulsive therapy in severe and treatment-resistant depression. *Mol Psychiatry* 2015. doi:10.1038/mp.2014.78.
- [43] Cano M, Cardoner N, Urretavizcaya M, Martínez-Zalacaín I, Goldberg X, Via E, et al. Modulation of Limbic and Prefrontal Connectivity by Electroconvulsive Therapy in

- Treatment-resistant Depression: A Preliminary Study. *Brain Stimul* 2016. doi:10.1016/j.brs.2015.08.016.
- [44] Wang J, Wei Q, Yuan X, Jiang X, Xu J, Zhou X, et al. Local functional connectivity density is closely associated with the response of electroconvulsive therapy in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2018;225:658–64. doi:10.1016/j.jad.2017.09.001.
- [45] Lyden H, Espinoza RT, Pirnia T, Clark K, Joshi SH, Leaver AM, et al. Electroconvulsive therapy mediates neuroplasticity of white matter microstructure in major depression. *Transl Psychiatry* 2014. doi:10.1038/tp.2014.21.
- [46] ten Doesschate F, van Eijndhoven P, Tendolkar I, van Wingen GA, van Waarde JA. Pre-treatment amygdala volume predicts electroconvulsive therapy response. *Front Psychiatry* 2014. doi:10.3389/fpsy.2014.00169.
- [47] Ota M, Noda T, Sato N, Okazaki M, Ishikawa M, Hattori K, et al. Effect of electroconvulsive therapy on gray matter volume in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2015. doi:10.1016/j.jad.2015.06.051.
- [48] Nickl-Jockschat T, Palomero Gallagher N, Kumar V, Hoffstaedter F, Brüggmann E, Habel U, et al. Are morphological changes necessary to mediate the therapeutic effects of electroconvulsive therapy? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2016. doi:10.1007/s00406-015-0631-z.
- [49] Bouckaert F, De Winter FL, Emsell L, Dols A, Rhebergen D, Wampers M, et al. Grey matter volume increase following electroconvulsive therapy in patients with late life depression: A longitudinal MRI study. *J Psychiatry Neurosci* 2016. doi:10.1503/jpn.140322.
- [50] Depping MS, Nolte HM, Hirjak D, Palm E, Hofer S, Stieltjes B, et al. Cerebellar volume change in response to electroconvulsive therapy in patients with major depression. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2017. doi:10.1016/j.pnpbp.2016.09.007.
- [51] Wade BSC, Joshi SH, Njau S, Leaver AM, Vasavada M, Woods RP, et al. Effect of Electroconvulsive Therapy on Striatal Morphometry in Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology* 2016. doi:10.1038/npp.2016.48.
- [52] Redlich R, Opel N, Grotegerd D, Dohm K, Zaremba D, Burger C, et al. Prediction of individual response to electroconvulsive therapy via machine learning on structural magnetic resonance imaging data. *JAMA Psychiatry* 2016. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.0316.
- [53] Bai S, Gálvez V, Dokos S, Martin D, Bikson M, Loo C. Computational models of Bitemporal, Bifrontal and Right Unilateral ECT predict differential stimulation of brain regions associated with efficacy and cognitive side effects. *Eur Psychiatry* 2017. doi:10.1016/j.eurpsy.2016.09.005.
- [54] Jorgensen A, Magnusson P, Hanson LG, Kirkegaard T, Benveniste H, Lee H, et al. Regional brain volumes, diffusivity, and metabolite changes after electroconvulsive therapy for severe depression. *Acta Psychiatr Scand* 2016. doi:10.1111/acps.12462.
- [55] Njau S, Joshi SH, Leaver AM, Vasavada M, van Fleet J, Espinoza R, et al. Variations in myo-inositol in fronto-limbic regions and clinical response to electroconvulsive therapy in major depression. *J Psychiatr Res* 2016. doi:10.1016/j.jpsychires.2016.05.012.
- [56] Njau S, Joshi SH, Espinoza R, Leaver AM, Vasavada M, Marquina A, et al. Neurochemical

- correlates of rapid treatment response to electroconvulsive therapy in patients with major depression. *J Psychiatry Neurosci* 2017. doi:10.1503/jpn.150177.
- [57] Berggren Å, Gustafson L, Höglund P, Johanson A. A long-term follow-up of clinical response and regional cerebral blood flow changes in depressed patients treated with ECT. *J Affect Disord* 2014. doi:10.1016/j.jad.2014.06.005.
- [58] Yatham LN, Liddle PF, Lam RW, Zis AP, Stoessl AJ, Sossi V, et al. Effect of electroconvulsive therapy on brain 5-HT<sub>2</sub> receptors in major depression. *Br J Psychiatry* 2010. doi:10.1192/bjp.bp.109.069567.
- [59] Lanzenberger R, Baldinger P, Hahn A, Ungersboeck J, Mitterhauser M, Winkler D, et al. Global decrease of serotonin-1A receptor binding after electroconvulsive therapy in major depression measured by PET. *Mol Psychiatry* 2013. doi:10.1038/mp.2012.93.
- [60] Barhale C, Raju MSVK, Pawar A V., Kadam K, De Sousa A, Andrade C. Serum oxytocin concentration in patients receiving electroconvulsive therapy: An exploratory study and review of literature. *J ECT* 2017. doi:10.1097/YCT.0000000000000388.
- [61] Kranaster L, Hoyer C, Aksay SS, Bumb JM, Leweke FM, Janke C, et al. Electroconvulsive therapy enhances endocannabinoids in the cerebrospinal fluid of patients with major depression: a preliminary prospective study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2017;267:781–6. doi:10.1007/s00406-017-0789-7.
- [62] Kranaster L, Aksay SS, Bumb JM, Janke C, Alonso A, Hoyer C, et al. Electroconvulsive therapy selectively enhances amyloid  $\beta$  1–42 in the cerebrospinal fluid of patients with major depression: A prospective pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016. doi:10.1016/j.euroneuro.2016.11.004.
- [63] Järventausta K, Sorri A, Kampman O, Björkqvist M, Tuohimaa K, Hämäläinen M, et al. Changes in interleukin-6 levels during electroconvulsive therapy may reflect the therapeutic response in major depression. *Acta Psychiatr Scand* 2017. doi:10.1111/acps.12665.
- [64] Shibasaki C, Takebayashi M, Itagaki K, Abe H, Kajitani N, Okada-Tsuchioka M, et al. Altered serum levels of matrix metalloproteinase-2,-9 in response to electroconvulsive therapy for mood disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016. doi:10.1093/ijnp/pyw019.
- [65] Zincir S, Öztürk P, Bilgen AE, Izci F, Yükselir C. Levels of serum immunomodulators and alterations with electroconvulsive therapy in treatment-resistant major depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016. doi:10.2147/NDT.S106652.
- [66] Rush G, O'Donovan A, Nagle L, Conway C, McCrohan AM, O'Farrelly C, et al. Alteration of immune markers in a group of melancholic depressed patients and their response to electroconvulsive therapy. *J Affect Disord* 2016. doi:10.1016/j.jad.2016.06.035.
- [67] Allen AP, Naughton M, Dowling J, Walsh A, Ismail F, Shorten G, et al. Serum BDNF as a peripheral biomarker of treatment-resistant depression and the rapid antidepressant response: A comparison of ketamine and ECT. *J Affect Disord* 2015;186:306–11. doi:10.1016/j.jad.2015.06.033.
- [68] Rapinesi C, Kotzalidis GD, Curto M, Serata D, Ferri VR, Scatena P, et al. Electroconvulsive therapy improves clinical manifestations of treatment-resistant depression without changing serum BDNF levels. *Psychiatry Res* 2015;227:171–8. doi:10.1016/j.psychres.2015.04.009.

- [69] Brunoni AR, Baeken C, Machado-Vieira R, Gattaz WF, Vanderhasselt M-A. BDNF blood levels after electroconvulsive therapy in patients with mood disorders: A systematic review and meta-analysis. *World J Biol Psychiatry* 2014;15:411–8. doi:10.3109/15622975.2014.892633.
- [70] Bilgen AE, Bozkurt Zincir S, Zincir S, Özdemir B, Ak M, Aydemir E, et al. Effects of electroconvulsive therapy on serum levels of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in treatment resistant major depression. *Brain Res Bull* 2014. doi:10.1016/j.brainresbull.2014.04.005.
- [71] Bumb JM, Aksay SS, Janke C, Kranaster L, Geisel O, Gass P, et al. Focus on ECT seizure quality: serum BDNF as a peripheral biomarker in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015. doi:10.1007/s00406-014-0543-3.
- [72] Freire TFV, de Almeida Fleck MP, da Rocha NS. Remission of depression following electroconvulsive therapy (ECT) is associated with higher levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Brain Res Bull* 2016. doi:10.1016/j.brainresbull.2016.02.013.
- [73] Aksay SS, Bumb JM, Janke C, Biemann R, Borucki K, Lederbogen F, et al. Serum lipid profile changes after successful treatment with electroconvulsive therapy in major depression: A prospective pilot trial. *J Affect Disord* 2016. doi:10.1016/j.jad.2015.09.037.
- [74] Bousman CA, Katalinic N, Martin DM, Smith DJ, Ingram A, Dowling N, et al. Effects of COMT, DRD2, BDNF, and APOE genotypic variation on treatment efficacy and cognitive side effects of electroconvulsive therapy. *J ECT* 2015. doi:10.1097/YCT.0000000000000170.
- [75] Kautto M, Kampman O, Mononen N, Lehtimäki T, Haraldsson S, Koivisto PA, et al. Serotonin transporter (5-HTTLPR) and norepinephrine transporter (NET) gene polymorphisms: Susceptibility and treatment response of electroconvulsive therapy in treatment resistant depression. *Neurosci Lett* 2015. doi:10.1016/j.neulet.2015.01.077.
- [76] Minelli A, Congiu C, Ventriglia M, Bortolomasi M, Bonvicini C, Abate M, et al. Influence of GRIK4 genetic variants on the electroconvulsive therapy response. *Neurosci Lett* 2016. doi:10.1016/j.neulet.2016.05.030.
- [77] Minelli A, Maffioletti E, Bortolomasi M, Conca A, Zanardini R, Rillosi L, et al. Association between baseline serum vascular endothelial growth factor levels and response to electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand* 2014. doi:10.1111/acps.12187.
- [78] Vukadin M, Birkenhäger TK, Wierdsma AI, Groenland THN, Van den Broek WW. Post-dexamethasone cortisol as a predictor for the efficacy of electroconvulsive therapy in depressed inpatients. *J Psychiatr Res* 2011. doi:10.1016/j.jpsychires.2011.03.012.
- [79] Watts B V., Groft A. Retrospective evaluation of the dexamethasone suppression test as a predictor of response to electroconvulsive therapy in patients with comorbid major depressive disorder and posttraumatic stress disorder. *J ECT* 2010. doi:10.1097/YCT.0b013e3181c30481.
- [80] Farzan F, Atluri S, Mei Y, Moreno S, Levinson AJ, Blumberger DM, et al. Brain temporal complexity in explaining the therapeutic and cognitive effects of seizure therapy. *Brain* 2017. doi:10.1093/brain/awx030.
- [81] Göder R, Hinrichsen I, Seeck-Hirschner M, Pfeiffer R, Weinhold SL, Baier PC, et al. Sleep

- at baseline and after electroconvulsive therapy in patients with major depression. *Psychiatry Res* 2016. doi:10.1016/j.psychres.2016.10.064.
- [82] Azuma H, Yamada A, Shinagawa Y, Nakano Y, Watanabe N, Akechi T, et al. Ictal physiological characteristics of remitters during bilateral electroconvulsive therapy. *Psychiatry Res* 2011;185:462–4. doi:10.1016/j.psychres.2010.05.007.
- [83] Duthie AC, Perrin JS, Bennett DM, Currie J, Reid IC. Anticonvulsant Mechanisms of Electroconvulsive Therapy and Relation to Therapeutic Efficacy. *J ECT* 2015. doi:10.1097/YCT.0000000000000210.
- [84] F. TD, G.A. VW. Clinical and neural correlates of ictal interhemispheric EEG coherence during electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* 2015.
- [85] Minelli A, Abate M, Zampieri E, Gainelli G, Trabucchi L, Segala M, et al. Seizure adequacy markers and the prediction of electroconvulsive therapy response. *J ECT* 2016. doi:10.1097/YCT.0000000000000274.
- [86] Bozkurt A, Barcin C, Isintas M, Ak M, Erdem M, Nahit Ozmenler K. Changes in heart rate variability before and after ECT in the treatment of resistant major depressive disorder. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2013.
- [87] Williams JBW. Standardizing the Hamilton Depression Rating Scale: Past, present, and future. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001. doi:10.1007/s004060170060.
- [88] Freire MA, Figueiredo VLM, Gomide A, Jansen K, Silva RA, Silva Magalhaes PV, et al. Hamilton Scale: study of the psychometric characteristics in a sample from Southern Brazil. *J Bras Psiquiatr* 2014.
- [89] Shafer AB. Meta-analysis of the factor structures of four depression questionnaires: Beck, CES-D, Hamilton, and Zung. *J Clin Psychol* 2006. doi:10.1002/jclp.20213.
- [90] Carneiro AM, Fernandes F, Moreno RA. Hamilton depression rating scale and montgomery-asberg depression rating scale in depressed and bipolar I patients: Psychometric properties in a Brazilian sample. *Health Qual Life Outcomes* 2015. doi:10.1186/s12955-015-0235-3.
- [91] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
- [92] Ciesielska N, Sokolowski R, Mazur E, Podhorecka M, PolakSzabela A, KedzioraKornatowska K. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. *Psychiatr Pol* 2016.
- [93] Ihara M, Okamoto Y, Takahashi R. Suitability of the montreal cognitive assessment versus the mini-mental state examination in detecting vascular cognitive impairment. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.01.001.
- [94] Memória CM, Yassuda MS, Nakano EY, Forlenza O V. Brief screening for mild cognitive impairment: Validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013. doi:10.1002/gps.3787.
- [95] Freitas S, Simões MR, Martins C, Vilar M, Santana I. Estudos de Adaptação do Montreal Cognitive Assessment (MOCA) para a População Portuguesa. *Avaliação Psicológica* 2010.



- [96] Cecato JF, Montiel JM, Bartholomeu D, Martinelli JE. Poder preditivo do MoCa na avaliação neuropsicológica de pacientes com diagnóstico de demência. *Rev Bras Geriatr e Gerontol* 2015. doi:10.1590/1809-9823.2014.13123.
- [97] Freitas S, Simões MR, Alves L, Santana I. Montreal cognitive assessment: Validation study for mild cognitive impairment and alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2013. doi:10.1097/WAD.0b013e3182420bfe.
- [98] Moirand R, Galvao F, Lecompte M, Poulet E, Haesebaert F, Brunelin J. Usefulness of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) to monitor cognitive impairments in depressed patients receiving electroconvulsive therapy. *Psychiatry Res* 2017;259:476–81. doi:10.1016/j.psychres.2017.11.022.
- [99] Abwender DA, Swan JG, Bowerman JT, Connolly SW. Qualitative Analysis of Verbal Fluency Output: Review and Comparison of Several Scoring Methods. *Assessment* 2007. doi:10.1177/107319110100800308.
- [100] Moura O, Simões MR, Pereira M. Fluência verbal semântica e fonêmica em crianças: funções cognitivas e análise temporal TT - Semantic and phonemic verbal fluency in children: cognitive functions and temporal analysis. *Aval Psicol* 2013.
- [101] Phillips LH, Bull R, Adams E, Fraser L. Positive Mood and Executive Function. Evidence From Stroop and Fluency Tasks. *Emotion* 2002. doi:10.1037/1528-3542.2.1.12.
- [102] Brucki SMD, Malheiros SMF, Okamoto IH, Bertolucci PHF. Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio = Normative data: Category verbal fluency. *Arq Neuropsiquiatr* 1997. doi:10.1590/S0004-282X1997000100009.
- [103] Machado TH, Fichman HC, Santos EL, Carvalho VA, Fialho PP, Koenig AM, et al. Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task - FAS. *Dement Neuropsychol* 2016. doi:10.1590/s1980-57642009dn30100011.
- [104] Endicott J, Nee J, Harrison W, Blumenthal R. Quality of Life and Satisfaction Questionnaire: a new measure. *Psychopharmacol Bull* 1993.
- [105] Homero W, Zubaran C, Franceschini PR, Foresti K, Thorell MR. Portuguese version of the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: a validation study. *Rev Panam Salud Pública* 2009. doi:10.1590/s1020-49892009000500010.
- [106] Noronha DD, Martins AME de BL, Dias D dos S, Silveira MF, Paula AMB De, Haikal DSA. Qualidade de vida relacionada à saúde entre adultos e fatores associados: um estudo de base populacional. *Cien Saude Colet* 2016. doi:10.1590/1413-81232015212.01102015.
- [107] Folkerts H. The ictal electroencephalogram as a marker for the efficacy of electroconvulsive therapy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1996. doi:10.1007/BF02189117.
- [108] Tohen M, Bowden CL, Nierenberg AA, Geddes JR. Clinical Trial Design Challenges in Mood Disorders. 2015. doi:10.1016/C2012-0-00773-9.
- [109] Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: A meta-analysis of data submitted to the food and drug administration. *PLoS Med* 2008. doi:10.1371/journal.pmed.0050045.
- [110] Van Oostrom I, Van Eijndhoven P, Butterbrod E, Van Beek MH, Janzing J, Donders R, et al. Decreased Cognitive Functioning after Electroconvulsive Therapy Is Related to

- Increased Hippocampal Volume: Exploring the Role of Brain Plasticity. *J ECT* 2018. doi:10.1097/YCT.0000000000000483.
- [111] Ingram A, Saling MM, Schweitzer I. Cognitive side effects of brief pulse electroconvulsive therapy: A review. *J ECT* 2008. doi:10.1097/YCT.0b013e31815ef24a.
- [112] Shah AJ, Wadoo O, Latoo J. Electroconvulsive therapy (ECT): Important parameters which influence its effectiveness. *Br J Med Pract* 2013;6.
- [113] Semkovska M, Keane D, Babalola O, McLoughlin DM. Unilateral brief-pulse electroconvulsive therapy and cognition: Effects of electrode placement, stimulus dosage and time. *J Psychiatr Res* 2011. doi:10.1016/j.jpsychires.2010.11.001.
- [114] Semkovska M, McLoughlin DM. Objective cognitive performance associated with electroconvulsive therapy for depression: A systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2010. doi:10.1016/j.biopsych.2010.06.009.
- [115] Squire LR, Zouzounis JA. ECT and memory: Brief pulse versus sine wave. *Am J Psychiatry* 1986. doi:10.1176/ajp.143.5.596.
- [116] Sackeim HA, Prudic J, Fuller R, Keilp J, Lavori PW, Olfson M. The cognitive effects of electroconvulsive therapy in community settings. *Neuropsychopharmacology* 2007. doi:10.1038/sj.npp.1301180.
- [117] Sackeim HA, Prudic J, Nobler MS, Fitzsimons L, Lisanby SH, Payne N, et al. Effects of pulse width and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *Brain Stimul* 2008. doi:10.1016/j.brs.2008.03.001.
- [118] Brunner I, Grözinger M. Brief vs. ultrabrief pulse ECT: focus on seizure quality. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2018. doi:10.1007/s00406-018-0925-z.
- [119] Krystal AD, Holsinger T, Weiner RD, Coffey CE. Prediction of the utility of a switch from unilateral to bilateral ECT in the elderly using treatment 2 ictal EEG indices. *J ECT* 2000. doi:10.1097/00124509-200012000-00002.
- [120] Squire LR. A stable impairment in remote memory following electroconvulsive therapy. *Neuropsychologia* 1975. doi:10.1016/0028-3932(75)90047-0.
- [121] Nuninga JO, Claessens TFI, Somers M, Mandl R, Nieuwdorp W, Boks MP, et al. Immediate and long-term effects of bilateral electroconvulsive therapy on cognitive functioning in patients with a depressive disorder. *J Affect Disord* 2018. doi:10.1016/j.jad.2018.06.040.
- [122] Montiel JM, Cecato JF, Bartholomeu D, Martinelli JE. Testes do desenho do relógio e de fluência verbal: contribuição diagnóstica para o Alzheimer. *Psicol - Teor e Prática* 2014. doi:10.15348/1980-6906/psicologia.v16n1p169-180.
- [123] Stevanovic D. Quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire - short form for quality of life assessments in clinical practice: A psychometric study. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2011. doi:10.1111/j.1365-2850.2011.01735.x.
- [124] Riendeau RP, Sullivan JL, Meterko M, Stolzmann K, Williamson AK, Miller CJ, et al. Factor structure of the Q-LES-Q short form in an enrolled mental health clinic population. *Qual Life Res* 2018. doi:10.1007/s11136-018-1963-8.
- [125] Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Kiersky JE, Fitzsimons L, Moody BJ, et al. Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *N Engl J Med* 1993. doi:10.1056/NEJM199303253281204.

- [126] JAFFE R. The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging: A Task Force Report of the American Psychiatric Association, 2nd ed. *Am J Psychiatry* 2002;159:331–331. doi:10.1176/appi.ajp.159.2.331.
- [127] Fear CF, Littlejohns S, Rouse E, McQuail P. Propofol anaesthesia in electroconvulsive therapy. Reduced seizure duration may not be relevant. *Br J Psychiatry* 1994.
- [128] Lalla FR, Milroy T. The current status of seizure duration in the practice of electroconvulsive therapy. *Can J Psychiatry* 1996. doi:10.1177/070674379604100507.
- [129] Mayur PM, Gangadhar BN, Janakiramaiah N, Subbakrishna DK. Motor seizure monitoring during electroconvulsive therapy. *Br J Psychiatry* 1999.
- [130] Boylan LS, Devanand DP, Lisanby SH, Nobler MS, Prudic J, Sackeim HA. Focal prefrontal seizures induced by bilateral ECT. *J ECT* 2001;17:175–9. doi:10.1097/00124509-200109000-00005.
- [131] Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, Hyder F, Ciarcia JJ, Ostroff RB, et al. Increased cortical GABA concentrations in depressed patients receiving ECT. *Am J Psychiatry* 2003. doi:10.1176/appi.ajp.160.3.577.
- [132] Dubin MJ, Mao X, Banerjee S, Goodman Z, Lapidus KAB, Kang G, et al. Elevated prefrontal cortex GABA in patients with major depressive disorder after TMS treatment measured with proton magnetic resonance spectroscopy. *J Psychiatry Neurosci* 2016. doi:10.1503/jpn.150223.
- [133] Alamian G, Hincapié AS, Combrisson E, Thiery T, Martel V, Althukov D, et al. Alterations of intrinsic brain connectivity patterns in depression and bipolar disorders: A critical assessment of magnetoencephalography-based evidence. *Front Psychiatry* 2017. doi:10.3389/fpsy.2017.00041.
- [134] Perrin JS, Merz S, Bennett DM, Currie J, Steele DJ, Reid IC, et al. Electroconvulsive therapy reduces frontal cortical connectivity in severe depressive disorder. *Proc Natl Acad Sci* 2012. doi:10.1073/pnas.1117206109.
- [135] Ranganath RD, Jagadisha A, Gangadhar BN, Tomar M, Candade VS, Hemalatha KR. ECT and heart rate changes: An alternative to EEG monitoring for seizure confirmation during modified ECT. *Ger J Psychiatry* 2003;6:60–3.
- [136] Swartz CM, Manly DT. Endpoint of ECT-Induced Elevation in Heart Rate. *J ECT* 1999. doi:10.1097/00124509-199906000-00003.

## **Anexo 1**

### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE**

Convidamos o(a) Senhor(a) a participar do projeto de pesquisa "Fatores Preditores de Resposta à Eletroconvulsoterapia para Depressão", sob a responsabilidade do pesquisador médico-psiquiatra Murilo Carvalho Lobato. O projeto é baseado somente em coleta de dados (antes, durante e após o tratamento com ECT) e em nada vai alterar os procedimentos adotados no Instituto Castro e Santos. Serão realizadas entrevistas adicionais e serão aplicadas algumas escalas simples (teste com perguntas objetivas e interpretação de gravuras). O objetivo desta pesquisa é encontrar elementos que apontem para uma boa resposta ao tratamento com ECT e, assim, ajudar na elaboração de protocolos mais adequados para o futuro. O (a) senhor (a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa. Asseguramos que seu nome não será divulgado em nenhum banco de dados e garantimos sigilo absoluto a todas as demais informações de cunho pessoal aqui fornecidas, cujo acesso ficará terminantemente negado. Sua participação se dará por meio de entrevistas e aplicação de escalas no próprio Instituto Castro e Santos. As entrevistas serão feitas nos dias em que o paciente receber a sessão de ECT, não sendo necessárias visitas adicionais durante o tratamento. Tais entrevistas são diretas e objetivas e podem durar de 20 a 30 minutos.

Não há risco para sua participação nesta pesquisa. Se o paciente aceitar participar, estará auxiliando na elaboração de protocolos mais adequados, que poderão contribuir para aumentar a assertividade das indicações de ECT e diminuir os efeitos indesejáveis do tratamento.

O (a) Senhor (a) pode se recusar a responder a qualquer questão que lhe pareça constrangedora, e lhe é facultado desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para si. Sua participação é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração.

Não haverá nenhum tipo de despesas extras por participar da pesquisa.

Em caso de dano direto ou indireto decorrente de sua participação na pesquisa, você poderá ser indenizado, observadas as disposições legais vigentes no Brasil.

Os resultados da pesquisa serão divulgados no Instituto Castro e Santos e poderão ser publicados posteriormente em periódicos científicos e congressos. Os dados e materiais serão utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de cinco anos, após o qual serão destruídos.

Se o (a) Senhor (a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor entre em contato com o Sr. Murilo Carvalho Lobato, no Instituto Castro e Santos, telefones (61) 3703-3345 (61) 3556-0058 (61) 3556-0062, inclusive para ligação a cobrar, ou acesse o e-mail: murilopsq@gmail.com

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou aos direitos do sujeito da pesquisa podem ser esclarecidas pelo telefone: (61) 3107-1918 ou pelo e-mail cepfm@unb.br. O referido Comitê é composto por profissionais de diferentes áreas, cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir para o desenvolvimento da pesquisa em conformidade com padrões éticos.

Caso concorde em participar, pedimos que assine este documento em duas vias, uma das quais ficará com o pesquisador responsável e a outra com o Senhor (a)

---

Nome / assinatura

---

Pesquisador Responsável

Nome e assinatura

Brasília, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.