UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE PSICOLOGIA

ADRIANO HENRIQUE DE MATOS MOFFA

Estimulação transcraniana por corrente continua na fase aguda do Episódio Depressivo Maior: uma meta-análise de dados individuais.

São Paulo

2016

ADRIANO HENRIQUE DE MATOS MOFFA

Estimulação transcraniana por corrente continua na fase aguda do Episódio Depressivo Maior: uma meta-análise de dados individuais.

Dissertação apresentada ao
Instituto de Psicologia da
Universidade de São Paulo
como parte dos requisitos para a obtenção
do título de Mestre em Neurociências

Área de Concentração:
Neurociências e Comportamento

Orientador: Prof. Dr.
André Russowsky Brunoni

São Paulo

2016

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

Catalogação na publicação

Biblioteca Dante Moreira Leite

Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo

Moffa, Adriano Henrique de Matos.

Estimulação transcraniana por corrente continua na fase aguda do episódio depressivo maior: uma meta-análise de dados individuais / Adriano Henrique de Matos Moffa; orientador André Russowsky Brunoni. -- São Paulo, 2016.

77 f.

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

1. Meta-análise de dados individuais de pacientes 2. Meta-análise 3. Estimulação transcraniana por corrente contínua 4. Estimulação elétrica 5. Estimulação cerebral 6. Depressão 7. Ensaio clínico randomizado I. Título.

RC537

FOLHA DE APROVAÇÃO

Adriano Henrique de Matos Moffa

Estimulação transcraniana por corrente continua
na fase aguda do Episódio Depressivo Maior:
uma meta-análise de dados individuais.

Dissertação apresentada ao
Instituto de Psicologia da
Universidade de São Paulo
como parte dos requisitos para a obtenção
do título de Mestre em Neurociências

Área de Concentração: Neurociências e Comportamento

Orientador: Prof. Dr. André Russowsky Brunoni

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. André Russowsky Brunoni por ter me apresentado ao campo da neuromodulação e compartilhado toda sua experiência e conhecimento na área.

Aos colegas e amigos do Hospital Universitário da USP.

Aos meus queridos pais.

RESUMO

Introdução: A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) é uma intervenção não farmacológica com resultados discordantes quanto à sua eficácia para o tratamento do Episódio Depressivo Maior (EDM). Possivelmente devido a heterogeneidade dos estudos, as três meta-análises publicadas até agora sobre o assunto apontam para uma pequena vantagem a favor da técnica, dependendo da variável de desfecho analisada (melhora de depressão ou resposta). Todas essas meta-análises utilizaram dados agregados. Focamo-nos, no presente estudo, na realização de uma revisão sistemática da literatura e de uma meta-análise baseada em dados individuais de pacientes (MA-DIP) com Depressão Maior (DM) submetidos à ETCC na fase aguda. Este tipo de análise é mais preciso na avaliação da eficácia de uma intervenção e na obtenção dos preditores de respostas de tratamento, já que as características individuais de cada sujeito são consideradas ao invés das médias e frequências, como nas meta-análises de dados agregados.

Objetivos: (1) avaliar a eficácia da ETCC na fase aguda da DM, (2) identificar preditores de resposta, remissão e melhora da depressão específicos e (3) avaliar a aceitabilidade da intervenção.

Resultados: Os dados foram colecionados de 6 ensaios clínicos randomizados placebo controlados, totalizando 289 sujeitos. A ETCC ativa foi estatisticamente superior à estimulação simulada em relação à resposta (34% vs. 19%, respectivamente; RC=2,44, IC 95% = 1,38-4,32, NNT=7), remissão (23,1% vs. 12,7%, respectivamente; RC= 2,38, IC 95% = 1,22 - 4,64, NNT=9) e melhora da depressão (coeficiente β = 0,35, IC 95% =0,12 – 0,57). Demonstrou-se que após ajustes para outros preditores e confundidores, depressão resistente a tratamento e “doses” mais altas de ETCC foram, respectivamente, inversa e diretamente associadas com a eficácia da ETCC.

Conclusões: O tamanho de efeito do tratamento com ETCC foi comparável àqueles reportados, em outros estudos, para a Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (EMTr) e para o tratamento farmacológico (com antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivos de recaptação de serotonina) na atenção primária para depressão. Os parâmetros mais importantes para otimização em ensaios clínicos futuros são a refratariedade da depressão e a dose da ETCC.

Palavras chave: meta-análise de dados individuais de pacientes; meta-análise; estimulação transcraniana por corrente contínua; estimulação elétrica; estimulação cerebral; depressão, ensaio clínico randomizado.

ABSTRACT

MOFFA, A. H. M. Transcranial direct current stimulation for acute major depressive episodes: meta-analysis of individual patient data. 2016. 77 f. Dissertação (Mestrado) Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, 2016.

Introduction: Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a nonpharmacological intervention for depression. Randomised, sham-controlled clinical trials (RCTs) conducted hitherto have presented mixed results regarding its efficacy. Although recent meta-analyses suggest some efficacy when measuring depression symptoms using a continuous outcome, these meta-analyses were limited in their results as they used an aggregate data approach. We aimed therefore to perform an individual patient data (IPD) meta-analysis. In contrast to an aggregate data meta-analysis, an IPD approach uses the raw data of each participant within a study. IPD is more accurate in estimating the efficacy of an intervention since aggregate data meta-analyses present only summary estimates of efficacy. IPD meta-analysis is also superior to the aggregate data approach for obtaining predictors of treatment outcome, as the characteristics of each patient are assessed instead of the mean and frequency values obtained in the traditional aggregate data meta-analysis.
Objectives (a) To provide precise estimates of tDCS efficacy based on continuous (depression improvement) and categorical (response and remission rates) outcomes, (b) to identify variables associated with tDCS efficacy and (c) to estimate the treatment acceptability.
Results: Data were gathered from six randomised sham-controlled trials, enrolling 289 patients. Active tDCS was significantly superior to sham for response (34% v. 19%, respectively, odds ratio (OR) = 2.44, 95% CI 1.38–4.32, number needed to treat (NNT) = 7), remission (23.1% v. 12.7%, respectively, OR = 2.38, 95% CI 1.22–4.64, NNT = 9) and depression improvement (β coefficient 0.35, 95% CI 0.12–0.57). Mixed effects models showed that, after adjustment for other predictors and confounders, treatment-resistant depression and higher tDCS ‘doses’ were, respectively, negatively and positively associated with tDCS efficacy.
Conclusions: The effect size of tDCS treatment was comparable with those reported for repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and antidepressant drug treatment in primary care. The most important parameters for optimisation in future trials are depression refractoriness and tDCS dose.

Keywords
Individual patient data meta-analysis; meta-analysis; transcranial direct current stimulation; electric stimulation; brain stimulation; depression; randomized, clinical trial.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 9
1.1. A Depressão Maior.....10
1.2. Tratamentos para o Episódio Depressivo Maior..... 12
1.2.1. Terapias biológicas não farmacológicas.....13
1.2.2. A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) 14
1.3. Revisão sistemática e Meta-análise 16
1.3.1 Meta análises sobre ETCC na Depressão Maior até agora 17
2. MÉTODOS E MEDIDAS..... 20
2.1 Revisão sistemática 20
2.2. Qualidade metodológica dos estudos 20
2.3. Medidas de desfecho 21
2.4. Variáveis preditoras 22
2.5. Análise de dados 24
3. RESULTADOS 28
3.1. Visão geral 28
3.2. Descrição dos estudos e avaliação de qualidade 28
3.3. Principais resultados 30
3.4. Preditores de resposta clínica 34
3.5. Preditores de remissão 36
3.6. Preditores de melhora da depressão 37
3.7. Aceitabilidade 40
4. DISCUSSÃO 41
5. DESTAQUES E LIMITAÇÕES 48
6. CONCLUSÃO 51
7. REFERÊNCIAS 52
8. APÊNDICE.....61
9. ANEXOS 62

1. Introdução

A presente dissertação de mestrado versa sobre a primeira meta-análise de dados individuais de pacientes (MA-DIP) para a avaliação da eficácia da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) no tratamento da fase aguda do episódio depressivo maior (EDM).

Essa seção começa com uma revisão da literatura sobre a depressão maior (DM) focando principalmente na sua definição diagnóstica, nos aspectos epidemiológicos e nas principais características a ela associadas. Em seguida descrevemos os principais tratamentos utilizados, em especial os de base biológica (farmacologia e técnicas de neuromodulação não-invasiva). Sobre a ETCC, em particular, abordamos aspectos históricos, seu mecanismo de ação e seu potencial uso clínico no tratamento da depressão. Ainda nessa parte introdutória são apresentados e explicados aspectos do que seja uma revisão sistemática e meta-análise, encerrando com a menção dos estudos feitos até o momento que utilizaram essa técnica estatística para avaliar a eficácia da ETCC no contexto da depressão.

Na sequência apresentamos a metodologia utilizada para o desenvolvimento de nossa MA-DIP, com foco nas estratégias usadas na revisão sistemática da literatura e no processo de avaliação de qualidade dos estudos selecionados. Foram definidos os desfechos utilizados e as medidas de efeito para a avaliação da eficácia da ETCC, assim como as candidatas a variáveis preditoras de resposta, remissão e melhora da depressão. Complementando essa seção, são abordados aspectos envolvidos na análise dos dados com detalhes sobre as premissas, estratégias e recursos envolvidos nos modelos de regressão que utilizamos para estimar a eficácia da técnica e identificar as variáveis preditoras.

O tópico seguinte, que aborda os resultados, inicia com uma apresentação pormenorizada das etapas envolvidas na revisão sistemática e das razões de exclusão dos estudos descartados. Segue com uma análise, através de instrumentos padronizados, da qualidade dos estudos incluídos na meta-análise e uma descrição pormenorizada das principais características dos respectivos ensaios clínicos. Posteriormente apresentamos os resultados relativos a eficácia da técnica e abordamos os principais aspectos dos modelos de regressão utilizados para a identificação dos preditores de resposta, remissão e melhora da depressão. Finalizamos essa seção com uma estimativa da aceitabilidade da ETCC através da comparação da taxa de atrito entre os grupos ativo e simulado.

Na sequência são discutidos os principais resultados da meta-análise comparando-os com outros estudos sobre o DM. Finalmente são apresentados os destaques e as limitações do trabalho, suas conclusões, bem como hipóteses e aspectos para serem explorados e incorporados em futuros estudos sobre essa nova técnica. Vale lembrar que os resultados deste estudo foram aceitos para publicação na prestigiosa revista *The British Journal of Psychiatry*, cujo fator de impacto é aproximadamente 8.

1.1. A Depressão Maior

A depressão é uma condição clínica comum e debilitante que, segundo estimativas de outubro de 2015 da Organização Mundial da Saúde (OMS), atinge cerca de 350 milhões de pessoas em todo o mundo. Um estudo de Murray e Lopez (1997) que utilizou dados epidemiológicos globais projetou que em 2020 a depressão será a segunda maior causa mundial de *incapacitação* (medida em anos vividos com alguma incapacidade), ficando atrás somente das doenças cardíacas. Devido a diferenças operacionais e metodológicas é difícil estabelecer precisamente a real prevalência da DM na população mundial. Uma pesquisa da OMS que foi realizada em 18 países utilizando medidas e desenhos de estudo padronizados apontou os seguintes valores de prevalência: cerca de 11% ao longo da vida e 5% no período de 12 meses nos países em desenvolvimento e, respectivamente, 14% e 6% nos países desenvolvidos (Kessler e Bromet, 2013). Esta mesma pesquisa estimou para o Brasil uma prevalência em 12 meses de cerca de 10% e ao longo da vida de aproximadamente 18%.

Muitas vezes o termo depressão é usado de forma indiscriminada para descrever uma queda no ânimo, na cognição ou no comportamento que não necessariamente estão vinculados a algum tipo de transtorno (Beck e Alford, 2009). Portanto, é necessário o uso de um critério diagnóstico preciso para a definição do que é um episódio depressivo maior (EDM). Segundo a 5ª edição do manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-5) da Associação Americana de Psiquiatria (2014), para que um EDM se configure é necessário que o indivíduo apresente pelo menos cinco de uma lista de nove sintomas que devem estar presentes durante no mínimo duas semanas na maior parte do tempo. Dentre os sintomas obrigatórios, pelo menos um entre (i) humor deprimido e (ii) anedonia (falta de prazer em atividades antes prazerosas); complementado pelos sintomas acessórios: (iii) perda/ganho de peso e/ou alterações de apetite, (iv) insônia ou hipersônia, (v) agitação ou retardo psicomotor, (vi) fadiga ou perda de energia, (vii) sentimento de

inutilidade ou culpa excessiva, (viii) capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se e (ix) pensamento de morte ou ideação suicida.

É importante salientar que esta definição de EDM também contempla os episódios depressivos que ocorrem como parte do Transtorno Afetivo Bipolar (TAB). Por sua vez, o chamado Transtorno Depressivo Maior (TDM) é definido como uma condição na qual um ou mais episódios de depressão maior se alterna com períodos de eutimia (equilíbrio do humor).

O EDM pode ter duração variada, ocorrer em diferentes graus de gravidade e se mostrar mais ou menos resistente ao tratamento.

Um importante estudo populacional desenvolvido em Baltimore (EUA) por Eaton et al. (1997) apontou 12 semanas como sendo o período de duração mais frequente do EDM naquela amostra. A duração média foi de 27 semanas e em aproximadamente 25% dos casos os episódios se estenderam por mais de 24 meses. Segundo sua duração, os episódios depressivos são classificados por alguns autores como agudos (até 6 meses), subagudos (7 a 23 meses) e crônicos (24 meses ou mais) (Gilmer et al., 2008; Nemeroff, 2007a).

Em relação a gravidade, os episódios depressivos podem ser divididos em leves, moderados ou graves. Esta estimativa de gravidade se baseia no número de sintomas manifestados e do grau de prejuízo funcional que causam (APA, 2014). As duas escalas mais frequentemente utilizadas na avaliação destes aspectos são a HAM-D (escala de Hamilton para avaliação de depressão) e a MADRS (escala de depressão de Montgomery-Asberg). As pontuações de corte usadas para diferenciar os vários níveis de gravidade da depressão não são um consenso, porém temos como valores de referência usualmente utilizados: 17 para diferenciar depressão leve de moderada e 24 para diferenciar moderada de grave na HAM-D de 17 itens (Zimmerman et al., 2013) e 31 para separação entre moderada e grave na MADRS (Müller et al., 2003).

Caso haja uma persistência clínica dos sintomas depressivos após tentativas de tratamento com dose e duração adequadas, a depressão é dita resistente a tratamento (ou refratária). O nível desta refratariedade faz referência ao número de tratamentos terapêuticos que falharam naquele episódio, porém os pontos de corte para essa definição também são controversos, variando muito de acordo com os critérios adotados (Berlim e Turecki, 2007). Até 33% dos pacientes com depressão apresentarão um curso crônico da doença sem atingir remissão completa dos sintomas, mesmo após o uso adequado de dois

ou três psicofármacos, caracterizando uma depressão resistente ao tratamento (Nemeroff, 2007b).

Por fim, em pelo menos 50% dos pacientes que se recuperaram de um primeiro episódio depressivo, um segundo episódio acontecerá ao longo da vida e aproximadamente 80% dos que já apresentaram uma história de dois episódios terão uma nova recorrência (APA, 2000; Kupfer et al., 1996).

Pelo exposto até agora, a Depressão Maior é considerada um distúrbio psiquiátrico grave, crônico e recorrente, sendo reputada como um importante problema de saúde pública (Andrews, 2001). Está também associada a uma morbidade significativa e um substancial comprometimento funcional (Mckenna e Doward, 2005). Assim, em vista de sua heterogeneidade e complexidade, mais investigações são necessárias objetivando a ampliação do entendimento das bases neurobiológicas a ela subjacentes (Tortella et al., 2015) e dos elementos psicossociais e ambientais que, teoricamente, contribuem para essa doença (Tolman, 2009).

1.2. Tratamentos para o Episódio Depressivo Maior

A opção farmacológica, com uso de medicamentos antidepressivos, ainda é a forma de tratamento mais utilizada para a DM. Sua eficácia já foi comprovada em relação ao tratamento das depressões graves, porém no tratamento de depressões leves e moderadas os resultados não se mostram superiores aos do placebo (Bauer et al., 2007). Além disso, mesmo as drogas antidepressivas mais modernas apresentam como importantes limitações seus efeitos adversos no longo prazo. Entre os mais comuns estão ganho de peso, disfunção sexual, sintomas gastrointestinais, alteração de sono e sedação, que juntamente com o alto custo tendem a diminuir a adesão a esse tipo de tratamento (Anderson et al., 2008).

Nos últimos anos as técnicas psicoterápicas vêm sendo cada vez mais utilizadas como ferramenta alternativa ou adjuvante à opção farmacológica no tratamento da depressão e na prevenção de recaída e recorrência. Apesar de razões metodológicas dificultarem a avaliação do quão eficazes elas são, uma recente revisão apontou que diversas modalidades terapêuticas, tais como Terapia Cognitivo Comportamental (TCC), terapia cognitiva baseada em técnicas meditativas (*mindfulness*) e terapia dinâmica breve podem ser eficazes no tratamento da depressão (Hollon e Ponniah, 2010). Contudo, um

estudo de Rush et al. (2006) aponta que somente entre 30 e 40% dos pacientes ambulatoriais deprimidos que são tratados com medicação ou psicoterapia têm remissão.

É precisamente nesse contexto que vem aumentando o interesse em outras modalidades terapêuticas de base biológica para o tratamento de diversos transtornos neuropsiquiátricos e, em particular, da DM.

1.2.1. Terapias biológicas não farmacológicas

Nos últimos 50 anos, avanços nas pesquisas clínicas e neurocientíficas ampliaram o conhecimento sobre o funcionamento do Sistema Nervoso Central e o entendimento da ação da corrente elétrica nesses circuitos, enquanto que avanços na engenharia permitiram o desenvolvimento de aparelhos que armazenam e descarregam eletricidade de forma mais segura e precisa (Brunoni, Boggio e Fregni, 2012).

O estigma e os efeitos colaterais associados aos primeiros usos da Eletroconvulsoterapia (ECT) vêm sendo paulatinamente superados e minimizados por novos parâmetros de intervenção, controle e segurança, fomentando o desenvolvimento de outras modalidades de estimulação cerebral com eficácia similar, mas com um perfil melhorado de efeitos adversos (Fink e Taylor, 2007).

Um exemplo disso é a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) cujos estudos em humanos se iniciaram em 1985 com Anthony Barker na Inglaterra. Nesta técnica, um pulso magnético induz por meio de uma bobina encostada no couro cabeludo uma corrente elétrica no tecido neural da região subjacente suficientemente intensa para despolarizar o neurônio e eliciar um potencial de ação (Wagner, Valero-Cabre e Pascual-Leone, 2007). A EMT pode ser aplicada num pulso único ou, quando de forma repetitiva (EMTr), em baixa ou alta frequência (≤ 1 Hz ou maior que 5 Hz, respectivamente). A EMTr de alta frequência induz um aumento da atividade cerebral da região estimulada enquanto que a de baixa frequência a diminui. A EMTr vem, através de avanços metodológicos e resultados promissores, contribuindo na reavaliação das aplicações terapêuticas da eletricidade para o tratamento de vários transtornos psiquiátricos (Wassermann e Zimmermann, 2012). Em relação à depressão, em particular, os primeiros estudos controlados com uso de EMTr datam da segunda metade da década de 1990, com destaque para o de Pascual-Leone et al. (1996). Seus resultados apontaram para efeitos antidepressivos específicos quando da aplicação de EMTr de alta frequência sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (CPFDLe) de pacientes com depressão refratária.

Este tipo de intervenção seria capaz de induzir aumento de atividade de longo prazo sobre essa região, que estudos de neuroimagem apontam estar hipoativa no estado depressivo maior (Baxter et al., 1989; Abou-Saleh et al., 1999).

Em relação a sua eficácia, duas recentes meta-análises (Schutter, 2009; Slotema et al., 2010) demonstraram que a EMTr foi superior a EMT simulada, porém com efeitos modestos e somente após ajuste estatístico em relação à gravidade inicial dos sintomas. As principais limitações da EMTr são o custo elevado do tratamento, a necessidade de aplicação diária por várias semanas e o pequeno número de estudos sobre sua eficácia na fase de manutenção do episódio depressivo (Brunoni et al., 2010).

1.2.2. A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC)

Já no fim do século passado, o uso de corrente contínua de baixa intensidade pode ser visto em alguns trabalhos que avaliaram seu impacto na excitabilidade cortical (Nitsche e Paulus, 2000; Priori et al., 1998), porém foi na última década que a ETCC passou a ser investigada por meio de protocolos experimentais melhor estabelecidos, iniciando uma nova etapa na pesquisa clínica deste tipo de intervenção (Mondino et al., 2014).

Na ETCC, é criado um fluxo de corrente elétrica contínua de baixa intensidade (tipicamente entre 1 e 2mA), através de dois eletrodos (ânodo e cátodo) colocados sobre o couro cabeludo. A técnica se baseia, num primeiro momento, na alteração do potencial de repouso da membrana do corpo celular dos neurônios da área subjacente ao eletrodo, o que induz alterações da excitabilidade cortical (Bindman, Lippold e Redfearn, 1962; Purpura e Mcmurtry, 1965). A modulação se dá de acordo com a polaridade do eletrodo: a estimulação anódica induz uma “hipo-polarização” da membrana neuronal (aproximando o seu potencial de repouso do limiar de disparo dos potenciais de ação), *facilitando* a atividade nessa região e possibilitando o aumento da taxa de disparo neuronal espontânea (Nitsche et al., 2008); a estimulação catódica induz uma hiperpolarização da membrana neuronal, *dificultando* a atividade na região e diminuindo a taxa de disparo neuronal espontânea na área sob este eletrodo (Priori et al., 1998; Nitsche e Paulus, 2000).

Assim, considerando que a região do cone de implantação do axônio no corpo celular do neurônio é aquela crítica para a definição do disparo do potencial de ação (PA), potenciais geradores que antes não seriam suficientes para eliciar PA passam a fazê-lo

quando esta se encontra “hipo-polarizada”. De forma contrária, tende a ocorrer uma diminuição na atividade cerebral da área na qual a membrana do *soma* dos neurônios estiver hiperpolarizada. (Biksom et al, 2003).

Um dos modelos atuais para explicar a depressão maior é o da assimetria cortical. Evidências de estudos de neuroimagem sugerem que esta patologia está relacionada, dentre outras alterações, à assimetria pré-frontal que aponta para uma relativa hipoatividade do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (CPFDLe) e uma hiperatividade desta mesma região no lado direito (Grimm et al, 2008). Vem daí o racional teórico das montagens mais comuns da ETCC em relação a depressão maior. No caso da montagem bifrontal, o ânodo é posicionado sobre o CPFDL esquerdo (para *facilitar* a atividade desta área) e o cátodo sobre o CPFDL direito (para *dificultar* a atividade desta). Outra montagem comum nos estudos com depressão é o ânodo colocado sobre a região do CPFDL do hemisfério esquerdo e o cátodo na região supra orbital direita (Arul-Anandam e Loo, 2009). Raciocínio análogo é empregado no uso da EMTr de alta e baixa frequência sobre a região do CPFDL esquerdo e direito, respectivamente.

No nível estrutural, acredita-se que a ETCC também aja em relação à neuroplasticidade sináptica através de mecanismos de potenciação de longa duração (*Long Term Potentiation* ou LTP, em inglês) e depressão de longa duração (*Long Term Depression* ou LTD) (George e Aston-Jones, 2010). A LTP está relacionada a um persistente aumento do potencial excitatório pós-sináptico (durante horas), enquanto que a LTD está relacionada com uma diminuição prolongada na força sináptica. Ambos os mecanismos são considerados tendo a mesma localização e são entendidos como recíprocos e dependentes do uso (Pascual-Leone et al., 1998). Esse é o principal mecanismo proposto para explicar os efeitos persistentes da ETCC mesmo após o término da intervenção.

A ETCC também se destaca dentre as técnicas de neuromodulação não invasiva pelo seu baixo custo, facilidade de uso, portabilidade, método simulado (placebo) confiável, efeitos poderosos na excitabilidade cortical e poucos efeitos adversos (Gandiga, Hummel e Cohen, 2006).

Em relação aos efeitos adversos da ETCC, a maioria das informações e dos dados em humanos obtidos até o início desta década era proveniente de estudos de sessão única com voluntários saudáveis (Brunoni et al., 2011). Enquanto na sua grande parte os estudos apontaram que não houve nenhum efeito adverso grave nos participantes que foram ativamente estimulados, alguns estudos reportaram algum grau de desconforto e presença

de efeitos adversos menores, tais como formigamento, coceira e sensação de queimação, em grande parte no grupo ativo em comparação ao grupo da estimulação simulada (Russo, 2013). Assim, com o crescente interesse e utilização da ETCC nos últimos anos, é primordial acessar com maior rigor aspectos de tolerância e segurança relativos à técnica.

No tocante à sua eficácia para o tratamento da fase aguda do episódio depressivo maior, a ETCC é uma intervenção que apresenta resultados ainda discordantes. É no sentido de melhor esclarecer a eficácia da técnica nesse contexto clínico que a presente dissertação se propôs a realizar uma revisão sistemática da literatura seguida de uma meta-análise de dados individuais de participantes.

1.3. Revisão sistemática e Meta-análise

Uma revisão sistemática da literatura é a análise de um corpo de dados com o uso de métodos e critérios prederminados (Martins e Olmos, 2005). Diferentemente de uma revisão não-sistemática (ou narrativa), a revisão sistemática estabelece critérios de inclusão e exclusão bem definidos e uma metodologia explícita e reprodutível de busca. Estas características proporcionam importantes vantagens para a revisão sistemática, dentre elas: identificação e revisão de todos os estudos disponíveis de acordo com os critérios pré-definidos, imparcialidade na seleção dos estudos (minimização de viés) e apresentação sintética e sistemática de todos os dados obtidos (Brunoni, 2011b).

A revisão sistemática (ou síntese qualitativa) pode ser seguida de uma etapa de síntese quantitativa chamada de meta-análise. Segundo definição de Glass, meta-análise é “uma análise estatística de uma grande coleção de análises, resultante de estudos individuais com o propósito de integração dos resultados” (Glass, 1976). Em outras palavras, meta-análise pode ser considerada como sendo um conjunto de técnicas estatísticas através das quais os resultados de dois ou mais estudos independentes são combinados para se produzir uma resposta global para uma pergunta de interesse (Jones, 2010). Muitas vezes, um estudo isolado pode não detectar uma diferença pequena (mas clinicamente significativa) entre dois tipos de tratamento, mesmo quando ela de fato existe clinicamente. Este é o chamado erro tipo II e geralmente acontece pelo fato de a amostra ser muito pequena (Martins e Olmos, 2005). Um dos objetivos por trás da meta-análise é o de propiciar uma análise com mais poder estatístico que aquela fornecida pelos estudos em separado (Jones, 2010) e eventualmente conseguir responder a hipóteses que não puderam ser respondidas por um único estudo.

Métodos tradicionais de meta-análise avaliam e combinam dados e resultados gerais de estudos obtidos através das publicações originais ou do contato com os seus autores. Essas meta-análises, ditas de dados agregados, têm como base médias, frequências e tamanhos de efeito das características e resultados dos estudos primários e suas respectivas medidas de variabilidade e incerteza associadas (Riley, Lambert e Abo-Zaid, 2010).

Uma abordagem cada vez mais utilizada nos últimos anos é o da meta-análise de dados individuais dos pacientes (MA-DIP), na qual os dados brutos originais de cada participante são obtidos através de contato direto com o pesquisador responsável por cada estudo. Este tipo de análise é, dentre outras potenciais vantagens (Quadro 1), mais acurado na avaliação da eficácia de uma intervenção e na obtenção dos preditores de respostas de tratamento, já que as características individuais e os resultados de cada sujeito é que são analisados (Simmonds e Higgins, 2007). A MA-DIP é considerada padrão ouro neste tipo de análise (Stewart e Tierney, 2002), porém demanda tempo e recursos para que todos os dados sejam providenciados e colecionados (Simmonds et al., 2005).

A meta-análise de dados individuais pode ser realizada em uma ou duas etapas (ou estágios). No método de um estágio os dados individuais dos participantes são combinados simultaneamente em uma só etapa de análise, com os estudos sendo tratados como se fossem um único “mega ensaio”. Mesmo assim é possível estratificar a análise levando em consideração no modelo a identidade de cada um dos estudos originais. Na abordagem de dois estágios os estudos são analisados separadamente e as estatísticas gerais são posteriormente combinadas através de técnicas tradicionais de meta-análise de dados agregados. (Simmonds et al., 2005). Debray et al. (2013) recomendam o uso do método de um estágio para meta-análises de dados individuais que objetivam a identificação de variáveis preditoras (Mathew e Nordström, 2010).

1.3.1 Meta-análises atuais sobre ETCC na Depressão Maior

Possivelmente causado pela heterogeneidade dos estudos, a meta-análise de Kalu et al. (2012) observou uma melhora dos sintomas depressivos com a ETCC enquanto que a de Berlim et al. (2013) não apontou para uma diferença estatisticamente significante entre as respostas do grupo ativo e do placebo. Em 2014, Shiozawa e colaboradores realizaram uma nova meta-análise incluindo o estudo de Brunoni et al. (2013a) e indicaram que a

ETCC ativa foi estatisticamente superior à simulada em relação à média e ao tamanho de efeito tanto no desfecho contínuo (mudança nos escores de depressão) quanto nos categóricos (resposta e remissão). Todas essas meta-análises citadas foram limitadas em seus resultados já que utilizaram a abordagem de dados agregados.

Assim, pretendemos realizar uma MA-DIP que tem como objetivo primário fornecer estimativas precisas da eficácia do uso da ETCC na fase aguda do episódio depressivo maior, baseadas tanto na resposta de perfil contínuo (melhora da depressão) quanto nas de perfil categórico (taxas de resposta e remissão). Como objetivos secundários pretendemos identificar variáveis preditoras associadas à eficácia da ETCC e estimar a aceitabilidade dessa intervenção através da análise da taxa de atrito.

Quadro 1: Potenciais vantagens do uso de dados individuais de pacientes (DIP) numa meta-análise (adaptado de Riley, Lambert e Abo-Zaid, 2010).

• Utilização de critérios de inclusão e exclusão consistentes entre os estudos, e quando pertinente, indivíduos que foram originalmente excluídos podem ser readmitidos nas análises.
• Dados faltantes podem ser contabilizados e descritos no nível individual.
• Resultados apresentados nas publicações originais dos estudos podem ser conferidos (assumindo-se que os DIP fornecidos sejam equivalentes aos utilizados nas análises originais).
• Dados de uma eventual fase de seguimento podem estar disponíveis de forma mais atualizada e potencialmente cobrindo um período de tempo maior.
• Estudos que contenham um conjunto de sujeitos que se repetem total ou parcialmente podem ser identificados.
• Resultados relativos a desfechos que apresentaram dados faltantes ou mal descritos podem ser recalculados e incorporados, reduzindo o viés de seleção no relato do estudo.
• Resultados de estudos não publicados podem ser calculados e incorporados, desta forma reduzindo o problema de viés de publicação.
• O método de análise estatística pode ser padronizado entre os estudos e, quando necessário, modelos mais apropriados e modernos podem ser usados.
• Pressupostos usados nos modelos estatísticos de cada estudo podem ser verificados e reconsiderados.

• Variáveis preditoras na linha de base podem ser estabelecidas de forma mais adequada, permitindo ajuste para potenciais fatores confundidores e aumento do poder estatístico.

• Variáveis preditoras na linha de base podem ser padronizadas ao longo dos estudos.

• Resultados da meta- análise podem ser obtidos em relação a subgrupos específicos de participantes ao longo dos vários estudos e os efeitos do tratamento podem ser acessados no nível dos indivíduos, o que ajuda a reduzir problemas relativos à heterogeneidade entre estudos.

• Modelos prognósticos podem ser gerados e validados e atributos individuais podem ser examinados e combinados em múltiplos níveis.

• A correlação entre múltiplas medidas de desfecho final podem ser relatadas mesmo quando cada participante oferece resultados em diferentes pontos no tempo (como no caso de uma meta-análise de dados longitudinais).

2. Métodos e Medidas

2.1. Revisão sistemática

Primeiramente foi feita uma revisão sistemática seguindo as recomendações do grupo colaborativo Cochrane e as diretrizes PRISMA (Liberati et al., 2009). O autor e o orientador (ARB) fizeram revisões sistemáticas independentes e as diferenças foram resolvidas por consenso. Contatamos especialistas na área em relação a artigos não publicados e também checamos listas de referências e revisões sistemáticas recentes.

Nossa pesquisa foi feita nas bases de dados da MEDLINE, EMBASE, Web of Knowledge e Scopus usando as palavras-chave: "*treatment-resistant*" (ou *treatment resistant*), "*depressive disorder*", *"major depression"*, "*transcranial direct current stimulation*" (ou *direct current* ou *tDCS*). Pesquisamos a partir da primeira data disponível até primeiro de janeiro de 2015. Para detalhes sobre a estratégia de busca usada em cada uma das bases de dados, consultar Apêndice A.

Foram incluídos somente ensaios clínicos randomizados placebo controlados com pelo menos 10 participantes em cada braço, nos quais os dados individuais dos sujeitos estivessem disponíveis. Os autores destes estudos foram contatados e enviaram os dados individuais de cada um de seus participantes. Estes pesquisadores também foram convidados para serem coautores do artigo publicado na revista *The British Journal of Psychiatry*.

Não foram incluídos estudos iniciais de ETCC, estudos de caso, séries de casos, ensaios não controlados, ensaios de protocolo, revisões sistemáticas e meta-análises.

2.2. Qualidade metodológica dos estudos

A qualidade metodológica de cada ensaio foi avaliada usando duas reconhecidas listas de verificação: (i) a proposta pela colaboração Cochrane (Higgins, 2009), que avalia os estudos em relação à seleção, performance, detecção, atrito e viés de relato e (ii) a escala PEDro, na qual dez critérios são usados para a avaliação da validade interna. Os pontos de corte da escala PEDro são: 9-10 (excelente); 6-8 (boa); 4-5 (média) e abaixo de 4 (fraca) (De Morton, 2009). Caso a informação não estivesse clara, o primeiro e/ou último autor de cada ensaio clínico incluído era contatado para maiores esclarecimentos ou envio de dados adicionais.

2.3. Medidas de desfecho

As medidas de desfecho foram:

(i) **Resposta**, definida como uma melhora de pelo menos 50% nos escores de depressão entre o início do estudo (linha de base) e a avaliação final.

(ii) **Remissão**, definida como MADRS≤10, HAM-D_{17}≤7, HAM-D_{21}≤8 ou HAM-D_{24} ≤9 na avaliação final, de acordo com o critério estabelecido em cada estudo (Keller, 2003; Rush et al., 2003; Zimmerman et al., 2004). Essa abordagem foi usada uma vez que mesmo estudos que utilizaram a mesma escala diferiram quanto aos valores para definir a remissão.

(iii) **Melhora da depressão**, estimada através da diferença nos escores-z entre a pontuação na escala de depressão da avaliação no início do estudo (linha de base) e da avaliação final. Esta medida foi utilizada para padronizar os sintomas depressivos e a melhora da depressão ao longo dos estudos que utilizaram diferentes escalas.

(iv) **Aceitabilidade da ETCC.** Esta medida foi estimada indiretamente através do número de desistências (*dropouts*) ocorridas no grupo ativo e no simulado. Apesar de suas limitações, o número total de desistência por qualquer que seja a razão é muitas vezes usado como uma aproximação para a aceitabilidade. Essa associação é bastante utilizada na literatura e foi adotada em meta-análises antigas (Song et al., 1993) e recentes (Cipriani et al., 2011; Samara et al., 2016) publicadas em importantes periódicos assim como em estudos e protocolos da Colaboração Cochrane (p.e. protocolo PROSPERO *CRD42015025643* (Guaiana et al., 2015)). É importante ressaltar que existem outras medidas para aceitabilidade, tais como *dropouts* devido a ineficácia ou a efeitos adversos. No entanto, a maioria dos estudos revisados não detalhou as razões para as desistências e, desta forma, só foi possível comparar as desistências por todas as razões.

Caso um determinado estudo tenha utilizado mais de uma escala de depressão, consideramos a escala correspondente ao desfecho primário apontado por aquele estudo. Quando um estudo não especificou seu desfecho primário (MADRS ou HAM-D), foi definido, *a priori* que a escala HAM-D seria considerada para calcular as medidas de desfecho (resposta, remissão e tamanho de efeito). Na realidade, não foi possível utilizar a mesma escala para todas as análises, uma vez que não houve nenhuma escala utilizada de forma unânime nos ensaios clínicos selecionados. Em relação ao estudo de Palm et al., foram considerados somente dados da fase paralela (entre sujeitos). As análises foram feitas utilizando a abordagem da intenção de tratamento (Hollis e Campbell, 1999), usando a última observação levada adiante para imputar dados faltantes (que foram considerados como ocorrendo ao acaso).

A heterogeneidade entre estudos foi levada em consideração já que a variável "estudo" foi imposta nos modelos.

2.4. Variáveis preditoras

Como um dos objetivos do projeto, avaliamos potenciais variáveis preditoras de resposta, remissão e melhora do quadro depressivo. A principal variável dependente foi "resposta" uma vez que permite uma interpretação mais direta e clara que a medida de melhora da depressão. Comparada com a variável "remissão", resposta apresentou um maior número de ocorrências, possibilitando análises com maior poder estatístico. Além disso, o valor de pontuação utilizado para definir remissão apresentou diferenças entre os estudos, mesmo quando a mesma escala foi utilizada. De qualquer forma, também foram feitas separadamente análises sobre variáveis preditoras para remissão e melhora da depressão.

Consideramos os seguintes atributos como candidatos a variáveis preditoras:

a) das características demográficas:

- Gênero (binária)
- Idade (anos, contínua)

b) das características da depressão:

- Idade de início do primeiro episódio (anos, contínua)

- Depressão bipolar (binária)
- Depressão melancólica (binária)
- Depressão atípica (binária)
- Presença de qualquer transtorno concomitante de ansiedade (binária)

Também foram tratadas como variáveis binárias:

- Depressão resistente a tratamento (<2 *versus* ≥ 2 falhas no tratamento com uso de antidepressivo de forma adequada)
- Depressão recorrente (≤5 *versus* >5 episódios depressivos prévios)
- Depressão crônica (≤2 *versus* >2 anos de duração do episódio depressivo atual)
- Depressão grave (MADRS≤30 *versus* >30 ou HAM-D≤24 *versus* >24, de acordo com a medida de desfecho primária do estudo).

c) do tratamento do episódio depressivo corrente (todas variáveis binárias):

- Uso de Eletroconvulsoterapia (ECT)
- Uso de Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (EMTr)
- Psicoterapia

d) dos medicamentos utilizados simultaneamente aos ensaios clínicos (todas variáveis binárias):

- Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina (ISRS)
- Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (ISRN)
- Antidepressivos tricíclicos
- Anticonvulsivante
- Lítio
- Antipsicótico
- Benzodiazepínico

Além destas, a potencialização da sertralina com a ETCC foi incluída como uma possível variável preditora binária, considerando-se o desenho fatorial do estudo de Brunoni et al. (2013a) com estas duas intervenções.

e) da intervenção da ETCC:

- Posição do cátodo (binária, F4 *versus* região supra orbital direita)
- Duração da sessão (binária, 20 *versus* 30 minutos)
- Intensidade de corrente utilizada (binária, 1 *versus* 2 mA)
- Número de sessões completadas (contínua)
- Número de semanas de estimulação (1, 2 ou 3 semanas)
- A interação dessa variável com a frequência das sessões (dias alternados, uma vez por dia ou duas vezes ao dia)
- Carga total (em Coulombs, C)
- Densidade de carga total (C/m^2)[1]

Estas duas últimas variáveis, devido às suas distribuições não normais, foram rearranjadas em 3 grupos de acordo com sua distribuição de percentil. Além disso, somente o estudo de Brunoni et al. (2013a) usou eletrodos de 25 cm^2 (*versus* 35 cm^2), o que levou à uma estratificação de carga total e densidade de carga total nos mesmos sujeitos. Dessa forma, consideramos carga total e densidade de carga total representadas pela variável denominada "dose de ETCC", que foi posteriormente classificada em três níveis: (i) < 36C ou < 10285C/m^2; (ii) 36C ou 10285 - 14400 C/m^2; (iii) 43,2 C ou 17280 C/m^2.

2.5. Análise dos dados

As variáveis referentes à linha de base foram descritas usando-se a média e o desvio padrão para variáveis contínuas e a taxa (em %) para variáveis categóricas. Os valores entre os grupos foram comparados usando-se análise de variância simples (*one-way* ANOVA) ou teste de chi-quadrado, respectivamente.

Para as medidas de desfecho, realizamos uma meta-análise de dados individuais em "um estágio". Embora tanto as abordagens em um estágio como em dois estágios sejam comumente usadas em meta-análises de dados individuais, escolhemos a análise

[1] Carga Total (C) = intensidade de corrente (A) * duração da sessão (s) * número de sessões; Densidade de Carga Total (C/m^2) = Carga Total/ área do eletrodo (m^2)

em um estágio pois essa é mais adequada para explorar preditores de resposta (para uma revisão, consultar Simmonds et al., 2005).

A força de associação entre a ETCC e os desfechos categóricos de resposta e remissão foi estimada em termos de razão de chances (*odds ratio*, na nomenclatura em língua inglesa) e do número necessário para tratar (NNT).

Razão de chances (RC), ou também chamada de razão de produtos cruzados, é uma medida que representa a razão entre a chance de um desfecho ocorrer no grupo exposto à estimulação ativa sobre a chance deste desfecho ocorrer no grupo da estimulação simulada. Por exemplo, a RC para resposta foi calculada como:

RC_{resp} = chance de resposta no grupo ativo/chance de resposta no grupo simulado

É importante esclarecer o conceito de chance, que é a probabilidade de um evento acontecer dividido pela probabilidade de ele não acontecer. Assim, uma razão de chance igual a um indica que a chance de resposta é a mesma nos grupos dos indivíduos submetidos à estimulação ativa e à simulada; valores maiores que um indicam que a chance do desfecho é maior no grupo submetido à estimulação ativa que na simulada e valores menores que um indicam que a chance do desfecho é maior no grupo simulado. A razão de chances se aproxima de uma estimativa de risco relativo somente em situações de desfechos incomuns. No presente estudo, a medida de RC difere em termos numéricos do valor do risco relativo uma vez que proporção dos desfechos estudados é maior que 5 a 10% (para revisão destes conceitos, ver Goulart et al., 2005).

Também estimamos o número necessário para tratar (NNT) que é uma medida usada para acessar e comparar a efetividade de uma intervenção clínica. No nosso estudo, NNT representa o número de sujeitos que precisam receber a estimulação ativa (e não a simulada) no período de duração do ensaio clínico antes de um primeiro sujeito adicional apresentar o desfecho de interesse (resposta ou remissão). Quanto mais alto o valor do NNT, menos efetiva é considerada aquela intervenção. Esta medida é calculada através do inverso da redução do risco absoluto (RRA) para atingir aquele desfecho.

NNT = 1/RRA

Por sua vez a RRA, por exemplo para resposta, é calculada tomando-se a incidência de resposta no grupo submetido à ETCC ativa e subtraindo a incidência de resposta no grupo submetido à estimulação simulada.

$RRA = I_{ativo} - I_{simulado}$

Essas incidências são a divisão do número de sujeitos expostos à estimulação ativa (I_{ativo}) ou simulada ($I_{simulado}$) que apresentaram o desfecho resposta pelo número total de sujeitos expostos a cada uma das intervenções. Assim:

I_{ativo} = número de respondedores no grupo ativo / número total de sujeitos no grupo ativo

$I_{simulado}$ = número de respondedores no grupo simulado / número total de sujeitos no grupo simulado

Para estimar a força de associação entre a ETCC e a melhora da depressão (um desfecho contínuo) utilizamos o coeficiente de regressão padronizado β (baseado nas diferenças nos escores-z). Os escores-z foram utilizados para padronizar as medidas de melhora da depressão ao longo dos estudos, pois estes utilizaram diferentes escalas de avaliação. O escore-z de cada participante foi obtido no início do estudo e no seu encerramento através da subtração da média de pontuação do seu grupo na escala de depressão do seu escore individual dividido pelo desvio padrão do grupo.

escores-z = (escore individual – média de pontuação do grupo) / desvio padrão do grupo

As análises foram feitas no Stata 12 (StataCorp, College Station, Texas, EUA) usando-se os comandos *xtmixed (*regressão linear multinível de efeitos mistos), *xtmelogit (*regressão logística multinível de efeitos mistos), e *ipdforest*, de acordo com as recomendações de um recente guia de como executar uma meta-análise de dados individuais de um estágio neste programa (Kontopantelis e Reeves, 2013). Essas análises foram utilizadas para estimar o tamanho de efeito da ETCC ativa *versus* a simulada e para representar graficamente os *forest plots*.

A estrutura da variância-covariância utilizada para a estimação dos parâmetros dos modelos de regressão foi considerada independente. Essa estrutura permite uma

variância diferente para cada efeito randômico dentro da equação de efeitos randômicos e assumir todas as covariâncias sendo zero (as variâncias de todos os efeitos randômicos são independentes).

Em relação aos desfechos contínuos e categóricos foram usados, respectivamente, modelos de regressão linear e modelos logísticos de efeitos mistos com “estudo” como uma variável de efeitos aleatórios e “ETCC” (ativa/simulada) aninhada na variável “estudo”. “Estudo” continha seis categorias não ordinais que para serem incluídas no modelo foram codificadas binariamente como “0” ou “1” com ajuda de uma variável auxiliar fictícia (variável *dummy*). O estudo de Brunoni et al. (2013a) foi o grupo de referência no uso desse recurso (código “0” para a variável fictícia) uma vez que continha o maior número de sujeitos e ofereceu o melhor poder para comparações.

Para a regressão logística relativa à resposta, nós juntamos os estudos de forma a evitar uma não-convergência pelo baixo número de eventos. Assim, os estudos de Palm et al. (2012) e Blumberger et al. (2012) foram agrupados em um único meta-estudo. Pela mesma razão, para a regressão logística da “remissão”, os estudos de Palm et al. (2012), Blumberger et al. (2012) e Bennabi et al. (2014) também foram agrupados em um mesmo meta-estudo.

Para identificar preditores de resposta, inicialmente rodamos várias regressões simples, usando somente uma variável preditora por vez (embora tenhamos imposto a variável de efeitos aleatórios “estudo” em todos os modelos, já que este era potencialmente um importante confundidor, mesmo não sendo, necessariamente, um preditor significativo de resposta). As análises de preditores foram somente feitas nos sujeitos que receberam a estimulação ativa (isto é, excluindo o grupo da estimulação simulada). Preditores aferidos em todos os estudos que apresentassem um $p<0,1$ foram posteriormente incluídos nos modelos de regressão logística multivariável, nos quais foram considerados inicialmente todos os preditores significativos ($p<0,1$) e posteriormente removidos caso não fossem estatisticamente significantes num limite bicaudal de p de 0,05 (método passo a passo para trás, *stepwise backward*). Os melhores ajustes foram escolhidos baseados no método da verossimilhança (verossimilhança-log) e a significância das variáveis no modelo foi avaliada pelo teste de Wald.

Finalmente, para estimar a aceitabilidade da técnica, comparamos as taxas de desistência entre os participantes do grupo da estimulação ativa e da simulada através da razão de chances de efeitos aleatórios.

3. Resultados

3.1. Visão Geral

Nossa busca no MEDLINE inicialmente admitiu 116 potenciais estudos. Deste total 105 foram excluídos com base no título ou resumo e outros 4 após uma apreciação completa do artigo, já que não preenchiam os critérios de elegibilidade definido. Além destes, um estudo (Boggio et al., 2008) não apresentava os dados individuais dos participantes e também foi excluído. Não foi identificado nenhum estudo nas outras bases de dados que não tivesse sido encontrado na busca no MEDLINE. Assim, foram incluídos na nossa análise 6 ensaios clínicos randomizados que exploraram a eficácia do tratamento com ETCC na fase aguda do episódio depressivo maior: Bennabi et al. (2014), Blumberger et al. (2012), Brunoni et al. (2013a), Loo et al. (2010), Loo et al. (2012) e Palm et al. (2012) (Figura1).

3.2. Descrição dos estudos e avaliação de qualidade

De forma geral os estudos eram homogêneos em relação aos principais critérios de elegibilidade, sendo que Bennabi et al. (2014), Loo et al. (2010), Blumberger et al. (2012) e Brunoni, et al. (2013a) incluíram apenas sujeitos com depressão unipolar, enquanto que Bennabi et al. (2014), Loo et al. (2012) e Palm et al. (2012) também incluíram sujeitos com depressão bipolar. A gravidade do episódio depressivo em todos os estudos foi no mínimo moderada. A maioria dos estudos excluiu participantes com outros transtornos do Eixo I (com exceção de transtornos de ansiedade quando em comorbidade), transtornos de personalidade ou outro quadro clínico ou neurológico.

Em relação à farmacoterapia: Brunoni, et al. (2013a) incluíram somente pacientes livres de antidepressivos; Bennabi et al. (2014) e Blumberger et al. (2012) não incluíram sujeitos fazendo uso de antipsicótico de primeira geração; e Loo et al. (2010) não incluíram pacientes que estivessem fazendo uso de benzodiazepínico, anticonvulsivante, dextrometorfano ou pseudoefedrina.

Quanto à refratariedade, Loo et al. (2010) excluíram participantes que haviam recebido ECT no episódio em curso enquanto Bennabi et al. (2014) incluíram somente pacientes resistentes a tratamento (mas não resistentes a ECT).

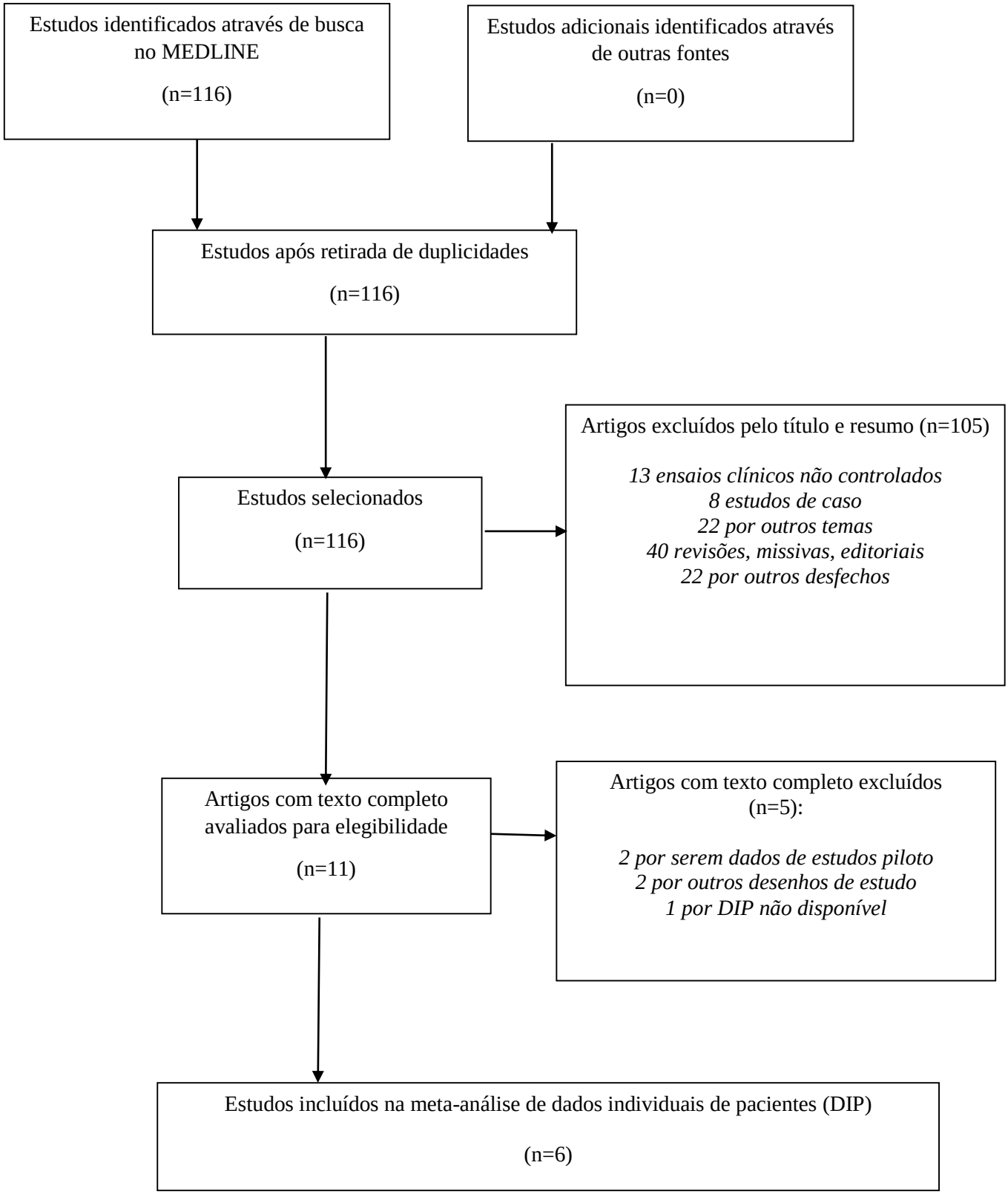


Figura 1: Fluxograma dos estudos incluídos na meta-análise.

No tocante ao risco de viés, todos os ensaios clínicos foram considerados como de baixo risco de acordo com a metodologia Cochrane e atingiram escores máximos na escala PEDro (ver material anexo). Em especial, todos os estudos alocaram de forma adequada e aleatória os participantes, apresentaram taxas de atrito baixas, utilizaram a abordagem de intenção de tratamento e descreveram todas as escalas clínicas usadas. Os participantes estavam cegos ao tipo de tratamento e os grupos de estimulação simulada e ativa eram similares no início dos estudos. Além disso, todos os avaliadores também estavam "cegados", tanto devido a utilização de aparelhos com método simulado automático ou, quando não automatizado, pelo fato de uma outra parte da equipe ser responsável pela aplicação da intervenção (Brunoni et al., 2013a; Loo et al., 2010; Loo et al., 2012). O método de ETCC simulada foi basicamente similar entre os estudos, consistindo num breve período (até 60 segundos) de estimulação ativa no início da sessão para emular as sensações na pele associadas à estimulação ativa, com posterior diminuição gradual da intensidade de corrente até zero. A exceção foi o estudo de Loo et al. (2012) no qual o método simulado consistia na aplicação de uma corrente de 1 mA por 30 segundos com rampa de entrada e de saída de 10 segundos. Os estudos incluídos usaram os aparelhos Eldith-DC© (NeuroConn GmbH, Alemanha), CX-6650 (Rolf Schneider Electronics, Alemanha) e Chatanooga iontophoresis (Chattanooga Ionto™ Dual Channel Devices, EUA). Os dois primeiros aparelhos possibilitavam ser programados para automaticamente diminuir a corrente até zero após esse breve período de tempo. No estudo de Brunoni et al. (2013a), que usou o terceiro aparelho, parte da equipe que não estava envolvida em nenhuma outra etapa do ensaio ficou responsável por desligar o aparelho sem a consciência dos participantes.

Todos os estudos posicionaram o ânodo sobre o CPFDL esquerdo. O posicionamento do cátodo variou entre CPFDL direito (Blumberger et al., 2012; Brunoni et al., 2013a) e a região supra orbital direita (Bennabi et al., 2014; Loo et al., 2010; Loo et al., 2012; Palm et al., 2012).

O número de sessões, a intensidade do estímulo e a duração das sessões variaram entre os estudos, que utilizaram diferentes escalas como desfecho primário (Tabela 1).

3.3. Principais resultados

Dados de 289 sujeitos foram analisados. A distribuição das variáveis clínicas e demográficas foi significativamente diferente na linha de base (Tabela 2).

Tabela 1.Resumo dos estudos incluídos.

	Palm et al. (2012)	Brunoni et al. (2013a)	Loo et al. (2012)	Loo et al. (2010)	Blumberger et al. (2012)	Bennabi et al. (2014)
Desenho	ECR, *cross-over*	ECR 2-braços (ETCC, droga)	ECR	ECR	ECR	ECR
Clinicaltrials.gov (NCT)	00667680	01033084	00763230	00256438	01078948	01428804
Data de início	Mar 2007	Mar 2010	Set 2008	Jan 2006	Fev 2008	N/D
Data do fim	Nov 2008	Fev 2011	Fev 2011	Dez 2008	Out 2010	N/D
Principal Critério de Inclusão	TDM	TDM, baixo risco de suicídio, s/ AD	TDM	TDM ≤3 anos	TDM não psicótico	DM refratária
Escore basal de depressão	HAM-D_{24} ≥ 18	HAM-D_{17} ≥ 17	MADRS>=20	MADRS ≥ 20	HAM-D_{17} ≥ 21	MADRS ≥ 25
TAB	Permitido	Excluído	Permitido	Excluído	Excluído	Excluído
Principal critério de exclusão	Outros transtornos do eixo I, ideação suicida, transtornos neurológicos	Outros transtornos do eixo I, qualquer transtorno do Eixo II, transtornos neurológicos	Outros transtornos do eixo I, falha no uso de ECT, transtornos neurológicos	Outros transtornos do eixo I, falha no uso de ECT, transtornos neurológicos	Outros transtornos do eixo I, qualquer transtorno do Eixo II, transtornos neurológicos, uso de ACV	Transtornos neurológicos, uso de APPG, falha no uso de ECT
Faixa etária	36-79	18-65	23-78	19-65	24-62	30-81
Escala do desfecho principal	HAM-D_{24}	MADRS	MADRS	MADRS	HAM-D_{17}	HAM-D_{21}
Análise por intenção de tratamento	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
			Características da estimulação			
Aparelho	Eldith DC	Chattanooga Ionto	Eldith DC	Eldith DC	CX-6650	Eldith DC
Método da estimulação simulada	Para todos os estudos, método simulado consistia num breve período inicial de estimulação ativa (5-60 s) com posterior diminuição da corrente até zero pelo resto da sessão. A exceção foi o estudo de Loo et al. (2012) no qual o método simulado consistia na aplicação de uma corrente de 1 mA por 30 segundos.					
Cegamento	Duplo-cego	Duplo simples-cego	Duplo-cego	Duplo-cego	Duplo-cego	Duplo-cego
Ânodo	F3	F3	pF3	F3	F3	F3
Cátodo	SO d	F4	F8	SO d	F4	SO d
Nº de sessões / Frequência	10 / uma vez por dia	12 / uma vez por dia	15 / uma vez por dia	5 / dias alternados	15 / uma vez por dia	10 / duas vezes por dia
Semanas de estimulação	2	2 (+ 2 sessões em semanas alternadas)	3	2	3	1
Densidade de corrente (A/m^2)	0,29/0,57	0,80	0,57	0,29	0,57	0,57
Corrente (mA)	1 - 2	2	2	1	2	2
Duração da sessão (min)	20	30	20	20	20	30
Carga total (C)	12 - 24	43.2	36	6	36	36
Densidade total de carga (C/m^2)	3248 / 6857	17280	10285	1714	10285	10285

ECR, ensaio clínico randomizado; AD, antidepressivo; HAM-D, escala de Hamilton para avaliação de depressão (17, 21 e 24 itens); MADRS, escala de depressão de Montgomery-Asberg; ECT, eletroconvulsoterapia; APPG, antipsicótico de primeira geração; TDM, transtorno depressivo maior; DM, depressão maior; TAB, transtorno afetivo bipolar; ACV, anticonvulsivante; ITT, intenção de tratamento; F3/F4, córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo/direito; pF3, córtex fronto-polar esquerdo; F8, córtex temporal anterior direito; SO d, região supra orbital direita; N/D, não disponível.

Tabela 2: Características clínicas e demográficas na linha de base dos estudos incluídos.

	Total	Palm et al. (2012)	Brunoni et al. (2013a)	Loo et al. (2012)	Loo et al. (2010)	Blumberger et al. (2012)	Bennabi et al. (2014)
Número de sujeitos	289	22	120	60	40	24	23
Gênero (% feminino) *	62,3	63,6	68,3	46,7	55,0	83,3	60,9
Idade, M (DP) *	47,2 (13,4)	57,1 (11,6)	42,3 (12,7)	48,2 (12,4)	47,3 (11,3)	47,3 (10,7)	60,8 (13,3)
Características da depressão							
Idade de início, M (DP) *	31,6 (14)	42,2 (12,4)	30,6 (13,2)	28,3 (12,4)	31,5 (14,1)	21,5 (12)	42,1 (13,5)
TAB (%) *	3,8	9,1	0	13,3	0	0	0
Melancólico (%)	34,6	18,2	25,8	51,7	42,5	8,3	65,2
Atípico (%) *	28,1	4,5	48,3	N/D	N/D	9,5	8,7
Depressão resistente a tratamento (%) *	51,6	95,4	37,8	40	32,5	100	100
Tratamentos frustrados, M (DP) *	2,3 (2,4)	3,6 (1,8)	1,8 (2,3)	1,7 (1,9)	1,5 (1,9)	4,2 (2,3)	5,1 (1,8)
Episódios passados, M (DP)	5,5 (7,8)	7,9 (6,3)	5,3 (8,8)	N/D	N/D	5,4 (7,3)	4,2 (2,4)
Duração do episódio depressivo atual, semanas, M (DP) *	23,4 (36,9)	8,3 (12,3)	15,8 (18)	44,3 (61,1)	18,7 (16,5)	46,8 (54,1)	9,9 (6,2)
Transtorno de ansiedade (%) *	42,6	22,7	58,3	15,0	52,5	20,8	56,5
Depressão severa, (%)	55,4	95,5	56,7	50,0	42,5	54,2	47,8
Tratamentos do episódio depressivo atual							
Psicoterapia (%) *	29,9	100	10,0	N/D	N/D	N/D	65,2
Uso ECT (%) *	4,1	27,3	1,7	0	0	16,7	0
Uso de EMTr (%) *	1,7	0	0,8	0	0	0	17,4
Antidepressivo tricíclico (%) *	9,3	59,1	0	11,7	10,0	12,5	0
ISRS (%) *	22,8	72,7	0	20,0	27,5	16,7	100
ISRN (%) *	12,1	9,1	0	31,7	12,5	37,5	0
Anticonvulsivante (%) *	2,8	13,6	0,8	0	0	0	17,4
Antipsicótico (%) *	16,3	81,8	0	18,3	15,0	4,2	47,8
Benzodiazepínico (%) *	19,4	45,5	19,2	1,7	0	33,3	60,9

M, média; DP, desvio padrão; TAB, transtorno afetivo bipolar; ECT, eletroconvulsoterapia; EMTr, estimulação magnética transcraniana repetitiva; ISRS, inibidores seletivos de recaptação de serotonina; ISRN, inibidores seletivos de receptação de serotonina e noradrenalina. (*) indica as variáveis que foram significativamente diferentes entre os grupos na linha de base ($p<0.01$)

No que se refere ao efeito da ETCC na fase aguda do episódio depressivo maior, a estimulação ativa foi estatisticamente superior à estimulação simulada em relação à resposta (34% vs. 19%, respectivamente; RC=2,44, IC 95% = 1,38 - 4,32, p=0,002), remissão (23,1% vs. 12,7%, respectivamente; RC= 2,38, IC 95% = 1,22 - 4,64, p=0,002)) (Figura 2) e melhora da depressão (coeficiente β = 0,347, IC 95% =0,12 - 0,57, p=0,002) (Figura 3). O Número Necessário para Tratar (NNT) para resposta e remissão foi, respectivamente, 7 (IC 95% = 4,04 - 20,7) e 9 (IC 95% = 5,2 - 63).

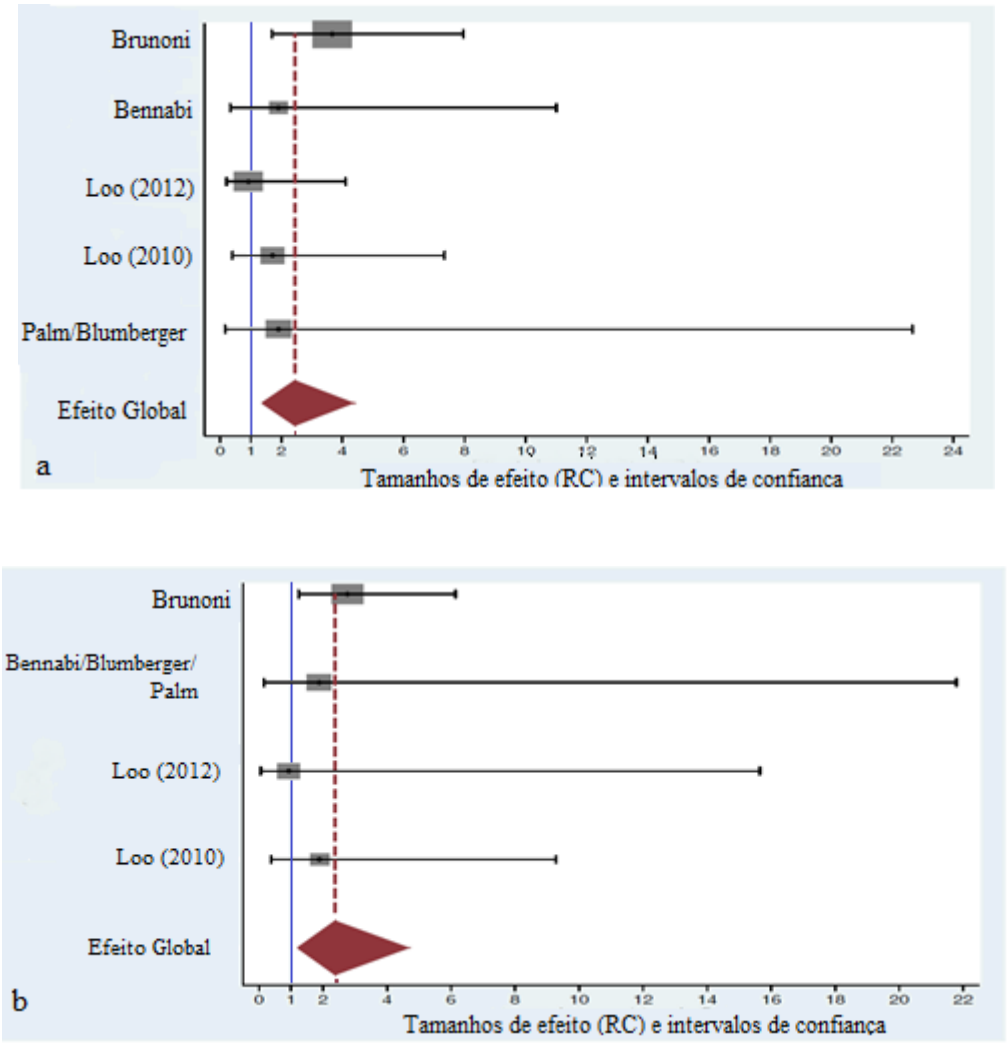


Figura 2: Tamanhos de efeito da meta-análise de dados individuais comparando a ETCC ativa versus simulada em termos de (a) Razão de chances de resposta e (b) Razão de chances de remissão

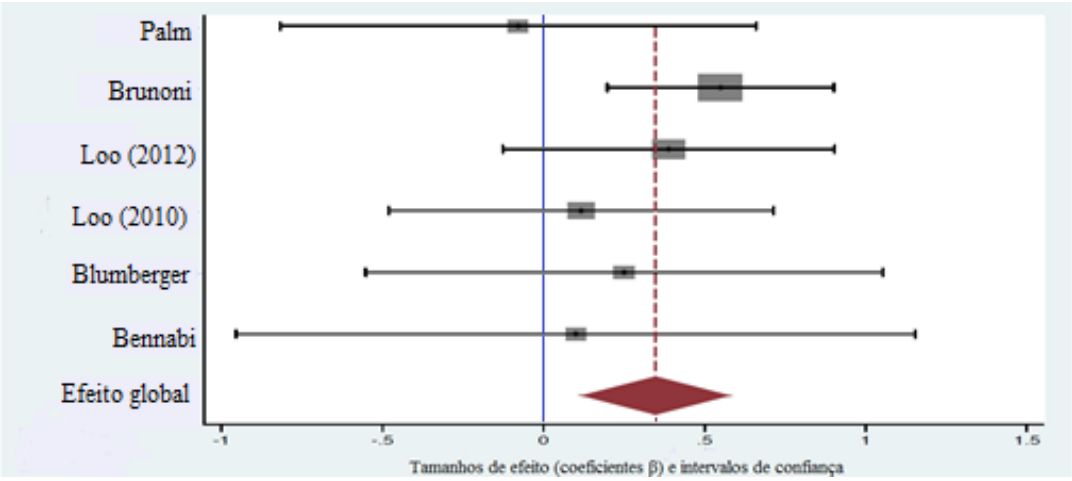


Figura 3: Tamanhos de efeito da meta-análise de dados individuais comparando a ETCC ativa versus simulada em relação ao Coeficiente β para melhora da depressão.

A heterogeneidade entre os estudos foi testada pela estatística I^2 de Higgins e Thompson. O I^2 de todos os modelos foi ≤ 2,5%, o que é indicativo de baixa heterogeneidade (Higgins e Thompson, 2002).

3.4. Preditores de resposta clínica

As variáveis "uso de psicoterapia", "número de episódios depressivos no passado" e " depressão atípica" não foram incluídas nos modelos de predição já que nem todos os estudos coletaram essas informações. Além disso, não foi possível explorar a interação entre o número de semanas de estimulação e a frequência das sessões devido à colinearidade.

Os seguintes preditores obtiveram significância estatística (p<0,1) nas análises de regressão univariável e foram incluídos nos modelos de regressão múltipla: gênero feminino (p=0,048), transtorno bipolar (p=0,04) e depressão resistente a tratamento (p=0,04); e das características da estimulação tivemos: duração da sessão (p<0,01), número de sessões (p=0,09) e "dose" da ETCC (p=0,024). (Tabela 3)

Nas análises de regressão múltipla, dois modelos foram utilizados. Ambos incluíram os preditores acima mencionados, com exceção das variáveis duração da sessão e dose da ETCC que, por serem redundantes, foram imputadas uma em cada modelo diferente. Assim, o modelo 1 era composto pelas variáveis gênero, transtorno bipolar,

Tabela 3. Análises univariável e multivariável dos preditores de resposta para ETCC

		Análise univariável		Análise multivariável	
Preditor	Comparação	RC (95% IC)	*p*	RC (95% IC)	*p*
		Variáveis demográficas			
Gênero (binária)	Feminino vs. Masculino	0,42 (0,17 - 0,99)	0,048		
Idade (contínua)	Contínua	1 (0,97 - 1,03)	0,83		
		Características da depressão			
Idade de início	Contínua	0,99 (0,96-1,01)	0,35		
TAB	Não vs. Sim	6,6 (1,05 - 41,7)	0,04		
Melancólico	Não vs. Sim	1,13 (0,48 - 2,62)	0,78		
Depressão resistente a tratamento	<2 v ≥2 tentativas	0,39 (0,16 - 0,97)	0,04	Modelo 1: 0,39 (0,15-1,00) Modelo 2: 0,37 (0,15-0,91)	0,05 0,03
Duração do episódio depressivo maior	<2 v ≥ 2 anos	0,43 (0,13-1,45)	0,17		
Transtorno de ansiedade	Não vs. Sim	1,03 (0,46 - 2,3)	0,93		
Depressão severa	Não vs. Sim	1,38 (0,64 – 3,0)	0,4		
Uso ECT	Não vs. Sim	0,53 (0,05 - 5,82)	0,61		
Uso de EMTr	Não vs. Sim	--	--		
		Tratamentos do episódio depressivo atual			
Uso antidepressivo tricíclico	Não vs. Sim	--	--		
ISRS	Não vs. Sim	1,40 (0,31 - 6,5)	0,66		
ISRN	Não vs. Sim	1,53 (0,37 - 6,37)	0,55		
Uso de antidepressivo	Não vs. Sim	1,20 (0,33 - 4,4)	0,77		
Anticonvulsivante	Não vs. Sim	3,64 (0,41-31,7)	0,24		
Antipsicótico	Não vs. Sim	1,45 (0,36 -5,9)	0,6		
Benzodiazepínico	Não vs. Sim	0,88 (0,31 - 2,5)	0,81		
Lítio	Não vs. Sim	2,03 (0,16 -26,0)	0,59		
Potencialização da sertralina	Não vs. Sim	1,97 (0,7 - 5,54)	0,19		
Sem medicamento	Não vs. Sim	0,84 (0,32-2,2)	0,71		
		Características da ETCC			
Posição do cátodo	SOd vs. F4	0,83 (0,05-15,0)	0,9		
Duração da sessão	20min vs. 30min	13,44 (2,89 - 62,2)	0,001	Modelo1: 16 (1,6 – 162,0)	0,02
Intensidade de corrente	1mA vs. 2mA	1,42 (0,28 - 13,1)	0,98		
Número de semanas de estimulação	1 semana	Referência			
	2 semanas	1,71 (0,48–6,0)	0,4		
	3 semanas	1,42 (0,06–33,0)	0,82		
Número de sessões	Contínua	1,44 (0,95-2,18)	0,09		
Dose de ETCC	536 C ou 510285 C/m^2	Referência		Modelo 2: 4,9 (1,2 - 20,1)	0,03
	36 C ou 10285–14400 C/m^2	4,8 (0,53 – 42,0)	0,16		
	43,2 C ou 17280 C/m^2	27,4 (1,5 – 481,0)	0,024		

RC, razão de chance; IC, intervalo de confiança; TAB, transtorno afetivo bipolar; ECT, eletroconvulsoterapia; EMTr, estimulação magnética transcraniana repetitiva; ISRS, inibidores seletivos de recaptação de serotonina; ISRN, inibidores seletivos de recaptação de serotonina e noradrenalina; ETCC, estimulação transcraniana por corrente contínua; SOd, região supra orbital direita; F4, córtex pré-frontal dorsolateral direito. Modelo 1: gênero, transtorno bipolar, depressão resistente a tratamento, número de sessões e duração da sessão. Modelo 2: gênero, transtorno bipolar, depressão resistente a tratamento, número de sessões e dose da ETCC.

depressão resistente a tratamento, número de sessões e duração da sessão e o modelo 2 por gênero, transtorno bipolar, depressão resistente a tratamento, número de sessões e dose da ETCC. Nestas análises, número de sessões (p=0,38) e gênero (p>0,1) não foram preditores significativos em nenhum dos modelos e a variável transtorno afetivo bipolar (TAB) foi excluída devido à colinearidade (causada pelo baixo número de casos). Depressão resistente a tratamento (p=0,03) foi um preditor significativo de resposta (p<0,05) no modelo 2, assim como duração da sessão (p=0,02) e dose da ETCC (p=0,03) o foram em seus respectivos modelos. Desta forma, o modelo completo final para resposta incluiu as variáveis "depressão resistente a tratamento" e "dose de ETCC/duração da sessão".

3.5. Preditores de remissão

Os únicos preditores de remissão estatisticamente significativos (p<0,1) obtidos a partir dos modelos de regressão simples foram depressão resistente a tratamento, depressão melancólica, duração da sessão e "dose da ETCC" (tabela 4). Não foi possível identificar um modelo completo para remissão, já que na maioria dos modelos nenhuma convergência foi detectada e uma vez que o número de eventos continuou baixo mesmo depois de colapsar os estudos.

Tabela 4: Análises univariável e multivariável dos preditores de remissão para ETCC

		Remissão	
Preditor	Comparação	RC	*p*
Variáveis demográficas e clínicas			
Gênero (binário)	Fem. vs. Masc.	0.5 (0.18-1.35)	0,17
Idade (contínua)	Contínua	0.99 (0.96-1.02)	0,51
Idade de início	Contínua	1 (0.96-1.03)	0,96
TAB	Não vs. Sim	--	--
Melancólico	Não vs. Sim	0.43 (0.17-1.05)	0,06
Depressão resistente a tratamento	<2 v ≥2 tentativas	0.4 (0.15-1.11)	0,08
Duração do episódio depressivo atual	<2 v ≥ 2 anos	0.28 (0.06 - 1.35)	0,11
Transtorno de ansiedade	Não vs. Sim	0.89 (0.36 - 2.1)	0,78
Depressão severa	Não vs. Sim	1 (0.43 - 2.37)	0,98
Uso de ECT	Não vs. Sim	--	--
Uso de EMTr	Não vs. Sim	--	--

Tratamentos do episódio depressivo atual			
Antidepressivo tricíclico	Não vs. Sim	--	--
ISRS	Não vs. Sim	1.3 (0.23 - 6.8)	0,78
ISRN	Não vs. Sim	2.05 (0.38 - 10.9)	0,4
Antidepressivo	Não vs. Sim	1.56 (0.3 - 8.1)	0,59
Anticonvulsivante	Não vs. Sim	--	--
Antipsicótico	Não vs. Sim	1.37 (0.19 - 9.7)	0,75
Benzodiazepínico	Não vs. Sim	0.6 (0.2 - 2.1)	0,47
Lítio	Não vs. Sim	--	--
Potencialização da sertralina	Não vs. Sim	1.16 (0.41 - 3.3)	0,78
Sem medicamento	Não vs. Sim	1.33 (0.45 - 3.9)	0,6
Características da ETCC			
Posição do cátodo	SOd vs. F4	1.17 (0.1 - 13.6)	0,89
Duração da sessão	20 min vs. 30 min	7.8 (1.2 - 51.5)	0,03
Intensidade de corrente	1mA vs. 2mA	0.96 (0.09 - 10.4)	0,98
Número de semanas de estimulação	1 semana	Referência	
	2 semanas	0.75 (0.6 - 9.6)	0,83
	3 semanas	0.05 (0.01 - 1.31)	0,08
Número de sessões	Contínuo (5 a 15)	1.05 (0.83 - 1.33)	0,64
Dose de ETCC	536 C ou 510285 C/m2	Referência	
	36 C ou 10285–14400 C/m2	0.46 (0.1 - 1.83)	0,27
	43,2 C ou 17280 C/m2	5.5 (1.8 - 16.4)	<0.001

RC, razão de chance; TAB, transtorno afetivo bipolar; ECT, eletroconvulsoterapia; EMTr, estimulação magnética transcraniana repetitiva; ISRS, inibidores seletivos de recaptação de serotonina; ISRN, inibidores seletivos de receptação de serotonina e noradrenalina; ETCC, estimulação transcraniana por corrente contínua; SOd, região supra orbital direita; F4, córtex pré-frontal dorsolateral direito

3.6. Preditores de melhora da depressão

Em relação à melhora da depressão: “depressão grave”, “depressão resistente a tratamento”, “depressão bipolar”, “gênero” feminino, “uso de medicamentos antidepressivos”, “*potencialização* da sertralina” e “número de sessões” foram preditores significantes (p<0,1) nos modelos lineares com uma variável explicativa por vez (tabela 5).

Para as análises nos modelos completos, número de sessões e dose da ETCC foram analisados separadamente, pois eram redundantes. Além desses, “potencialização da sertralina” com ETCC e uso de antidepressivos também foram analisados de maneira separada, já que apresentavam total independência (i.e., no estudo de Brunoni et al. (2013a) em que a dose de sertralina foi *potencializada* com ETCC, os pacientes estavam

Tabela 5: Análises univariável para os preditores de melhora de depressão

		Melhora da depressão	
		Análise univariável	
		Diferença nos escores-z	
Preditor	Comparação	β (EP)	*p*
Variáveis demográficas e clínicas			
Gênero (binário)	Fem. vs. Masc.	-0.34 (0.16)	0,03
Idade (contínua)	Contínua	<0.01 (<0.01)	0,91
Idade de início	Contínua	<0.01 (<0.01)	0,37
TAB	Não vs. Sim	0.98 (0.36)	<0.01
Melancólico	Não vs. Sim	-0.17 (0.16)	0,29
Depressão resistente a tratamento	<2 v ≥2 tentativas	-0.42 (0.17)	0,02
Duração do episódio depressivo atual	<2 v ≥ 2 anos	-0.33 (0.2)	0,11
Transtorno de ansiedade	Não vs. Sim	0.21 (0.16)	0,2
Depressão severa	Não vs. Sim	0.52 (0.15)	<0.001
Uso de ECT	Não vs. Sim	0.39 (0.36)	0,28
Uso de EMTr	Não vs. Sim	-0.75 (0.56)	0,17
Tratamentos do episódio depressivo atual			
Antidepressivo tricíclico	Não vs. Sim	-0.16 (0.34)	0,96
ISRS	Não vs. Sim	0.4 (0.27)	0,13
ISRN	Não vs. Sim	0.15 (0.23)	0,52
Antidepressivo	Não vs. Sim	0.4 (0.22)	0,06
Anticonvulsivante	Não vs. Sim	0.42 (0.5)	0,41
Antipsicótico	Não vs. Sim	0.33 (0.28)	0,22
Benzodiazepínico	Não vs. Sim	-0.24 (0.25)	0,33
Lítio	Não vs. Sim	0.07 (0.42)	0,86
Potencialização da sertralina	Não vs. Sim	0.46 (0.23)	0,04
Sem medicamento	Não vs. Sim	-0.32 (0.2)	0,11
Características da ETCC			
Posição do cátodo	SOd vs. F4	0.28 (0.28)	0,32
Duração da sessão	20 min vs. 30 min	0.11 (0.27)	0,67
Intensidade de corrente	1mA vs. 2mA	0.05 (0.55)	0,93
Número de semanas de estimulação	1 semana	Referência	
	2 semanas	0.28 (0.28)	0,32
	3 semanas	0.16 (0.36)	0,64
Número de sessões	Contínuo (5 a 15)	0.21 (0.05)	<0.001
Dose de ETCC	536 C ou 510285 C/m2	Referência	
	36 C ou 10285–14400 C/m2	1.03 (0.46)	0,02
	43,2 C ou 17280 C/m2	1.7 (0.43)	<0.001

EP, erro padrão; TAB, transtorno afetivo bipolar; ECT, eletroconvulsoterapia; EMTr, estimulação magnética transcraniana repetitiva; ISRS, inibidores seletivos de recaptação de serotonina; ISRN, inibidores seletivos de receptação de serotonina e noradrenalina; ETCC, estimulação transcraniana por corrente contínua; SOd, região supra orbital direita; F4, córtex pré-frontal dorsolateral direito

sem o uso de antidepressivos no início do ensaio, enquanto que nos demais estudos não foi considerada a variável "potencialização da sertralina" nos sujeitos que já estavam usando drogas antidepressivas antes do início dos ensaios).

Assim, utilizamos inicialmente quatro modelos diferentes para as regressões com múltiplas variáveis que incluíam todos os preditores significativos: modelo 1 (TAB, depressão resistente a tratamento, depressão severa, *potencialização* da sertralina e número de sessões), modelo 2 (TAB, depressão resistente a tratamento, depressão severa, *potencialização* da sertralina e dose de ETCC), modelo 3 (TAB, depressão resistente a tratamento, depressão severa, uso de antidepressivo e número de sessões) e modelo 4 (TAB, depressão resistente a tratamento, depressão severa, uso de antidepressivo e dose de ETCC). No entanto, modelos incluindo "uso de antidepressivos" (modelos 3 e 4) foram posteriormente excluídos já que esta variável não atingiu significância estatística suficiente (p>0,27). A variável "gênero" também foi posteriormente excluída pois também não atingiu significância (p>0,08). Assim, os modelos finais incluíram: depressão bipolar, depressão resistente a tratamento, depressão severa, *potencialização* da sertralina com ETCC e número de sessões/ dose de ETCC (tabela 6).

Tabela 6: Análises multivariável para os preditores de melhora de depressão

Variável	Diferenças nos escores-z		
	β	EP	p
Modelo 1. TAB, depressão resistente a tratamento, depressão severa, potencialização da sertralina e número de sessões			
TAB	0,77	0,3	0,01
Depressão resistente a tratamento	-0.51	0,14	<0.001
Depressão severa	0,55	0,13	<0.001
Potencialização da sertralina	0,45	0,19	0,03
Número de sessões	0,21	0,04	<0.001
Wald = 88.1 (p<0.001)			
Modelo 2. TAB, depressão resistente a tratamento, depressão severa, potencialização da sertralina e dose de ETCC			
TAB	0,81	0,3	0,02
Depressão resistente a tratamento	-0.48	0,14	0,001
Depressão severa	0,51	0,13	0,02
Potencialização da sertralina	0,48	0,19	0,01
Dose ETCC	0,78	0,18	<0.001
Wald = 85.9 (p<0.001)			

EP, erro padrão; TAB, transtorno afetivo bipolar; ETCC, estimulação transcraniana por corrente contínua

3.7. *Aceitabilidade* da ETCC

As taxas de desistência (“dropouts”) entre os grupos ativo (10,1%) e simulado (12,2%) não foram significativamente diferentes (RC=0,78; 95% IC = 0,33-1,82; p=0,57).

Na presente dissertação a taxa de atrito foi utilizada como aproximação para acessar a aceitabilidade da técnica pelo fato dos estudos não terem relatado de forma consistente as razões das desistências e o número de participantes que experienciou algum tipo de efeito adverso.

4. Discussão

Nesta primeira meta-análise de dados individuais para a avaliação da eficácia da ETCC no tratamento da fase aguda do episódio depressivo maior, foram reunidos dados de 289 participantes (147 do grupo ativo de ETCC e 142 do grupo da estimulação simulada) de 6 ensaios clínicos randomizados. Foi calculado um tamanho de efeito significante da estimulação ativa em relação à simulada para melhora da depressão, resposta e remissão, com uma taxa global para resposta de 34% e NNT médio de 7 e para remissão de 23% e NNT médio de 9.

O presente trabalho apresenta vantagens em relação aos achados anteriores baseados em meta-análises de dados agregados, já que com o enfoque nos dados individuais dos pacientes é possível oferecer estimativas mais precisas de tamanhos de efeito. Esse enfoque também permitiu o uso de uma mesma definição operacional de resposta e remissão para todos os estudos, em contraposição às meta-análises de dados agregados que utilizaram a definição proposta por cada estudo (o que limita a sua generalização). A ETCC foi também uma intervenção bem aceita, uma vez que as taxas de desistência entre os grupos ativo e simulado não apresentaram uma diferença significante do ponto de vista estatístico.

O NNT para atingir resposta foi similar ao de duas meta-análise mais recente que acessaram a eficácia das drogas antidepressivas no tratamento da depressão. A da Colaboração Cochrane que no contexto do cuidado básico obteve NNT que variou entre 7 e 16 (NNT médio de 9) para medicamentos tricíclicos e entre 7 e 8 (NNT médio de 7) para os inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRS) para um período de tratamento entre 6 e 8 semanas (Arroll et al., 2009). Undurraga e Baldessarini (2012) revisaram 122 ensaios clínicos publicados entre 1980 e 2011 e apontaram um NNT médio de 8 (IC 95% = 7,1 - 9,1) quando considerado o efeito global de todas as drogas analisadas para um período de intervenção médio de aproximadamente 7 semanas.

Nossos resultados também se mostraram comparáveis aos de uma recente meta-análise de Berlim et al. (2014) sobre EMTr ativa *versus* simulada na depressão (n=1371) que achou um NNT médio de 6 para resposta (IC 95% = 4,4 - 6,8) e 8 para remissão (IC 95% = 5,8 – 10,5) após uma média de 13 sessões. Neste estudo, as taxas absolutas de

resposta e remissão no grupo da EMTr ativa (29,3% e 18,6%, respectivamente) foram similares àquelas observadas na nossa análise sobre a ETCC.

Em relação ao STAR*D (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*), um estudo colaborativo, pragmático e multicêntrico sobre tratamento da depressão que considerou aproximadamente 3000 sujeitos, a taxa absoluta de resposta da ETCC também foi comparável àquelas observadas a partir do nível 2 de tratamento e que se referem a um perfil de refratariedade semelhante ao desta dissertação (Rush et al., 2006).

Nossos achados apontam para duas potenciais aplicações da ETCC no arsenal terapêutico para o enfrentamento da depressão: nos ambientes de atenção básica e como uma estratégia neuromodulatória, não farmacológica, para a depressão. Um outro aspecto que corrobora o papel da ETCC no atendimento primário são suas características de baixo-custo, facilidade de uso, portabilidade e um perfil de efeitos colaterais benignos, passageiros e pouco graves (Brunoni et al., 2011).

Dados esses resultados, discutimos em seguida fatores que potencialmente podem influenciar na resposta à intervenção, tais como apropriada seleção de pacientes (melhores respondedores) e parâmetros de estimulação, baseados nos resultados de nossos modelos de regressão.

Depressão resistente a tratamento foi unanimemente associada a uma menor eficácia da ETCC em todos os modelos de predição. Isso já havia sido sugerido num grande ensaio clínico com ETCC (Brunoni et al., 2013a) e no seu respectivo estudo de seguimento (Valiengo et al., 2013) apesar de não ter sido detectado em meta-análises de dados agregados anteriores, possivelmente por falta de poder estatístico. Este achado está de acordo com desfechos observados para farmacoterapia (Trivedi et al., 2006), EMTr (Fregni et al., 2006; Lisanby et al., 2009) e Eletroconvulsoterapia (Sackeim et al., 2000), o que também ratifica a ideia de que o uso ótimo da ETCC seria no cuidado primário e em situações cuja amostra apresente uma baixa refratariedade. Por outro lado, os protocolos de ETCC que visam o tratamento de amostras de perfis mais refratários devem ser melhorados (possivelmente com a utilização de “doses” de ETCC mais altas) já que sua eficácia se mostra menor nessas situações.

A “dose” da ETCC se mostrou um importante e independente preditor de uma melhor eficácia e foi diretamente associada com uma melhora maior no grupo ativo

comparado ao simulado. É importante ressaltar que não há um consenso quando se fala em medir a dose da ETCC em ensaios clínicos. Assim, empregamos diferentes abordagens considerando: duração da sessão, intensidade de corrente, área do eletrodo e número de sessões. Quando usamos a medida batizada de "densidade de carga total" (que engloba todas as variáveis acima) para estimar a dose da ETCC, esta foi preditora nos modelos completos tanto das análises de melhora de depressão (contínua) quanto de resposta (categórica). Esse achado é relevante para a aplicação da estimulação em protocolos clínicos já que indica que há um importante efeito dose dependente para ETCC. No entanto, não foi possível investigar, em particular, a influência do tamanho do eletrodo (e consequentemente a influência da corrente aplicada por unidade de área) já que somente um estudo (Brunoni, et al., 2013a) usou eletrodos de 25 cm^2 (vs. 35 cm^2). Também não foi possível discernir se a intensidade de corrente ou o número de sessões é que foi o fator mais importante na promoção da melhora da depressão, já que nenhum deles apresentou associação estatisticamente significante com esse desfecho. Já durações maiores de sessão (30 vs. 20 minutos) foram positivamente associadas à resposta clínica. Apesar disso é possível que, a partir de uma perspectiva clínica, aumentar o número de sessões seja mais viável que aumentar a intensidade de corrente e a duração da sessão, o que pode ser, respectivamente, desconfortável e cansativo para o paciente. Nesse contexto, ainda são necessárias maiores investigações sobre: o intervalo ótimo entre sessões de ETCC – uma variável que pode ser crítica na indução de ótima neuroplasticidade (Brunoni et al., 2012) - e se a falta em uma sessão de estimulação pode ser reposta ao final do protocolo sem prejudicar a eficácia clínica anteriormente sugerida (Zanão et al., 2014). Também não se sabe se estudos que apresentam a mesma carga total produziriam o mesmo efeito clínico caso seus parâmetros sejam muito diferentes entre si. Por exemplo, um estudo usando uma corrente de 2mA, duração 10 min e 10 dias de estimulação gerariam a mesma carga de um estudo com uma corrente de 1mA, duração de 25 minutos e 8 dias de estimulação, porém poderiam induzir efeitos clínicos diferentes. O cálculo de carga total também não levou em conta um fator potencialmente importante, que é o intervalo entre as sessões. Desta maneira, parâmetros constituintes da "dose" de ETCC devem ser explorados em futuros estudos.

A associação de uma dose maior de ETCC com uma melhor eficácia da intervenção está de acordo com ensaios clínicos anteriores no campo da estimulação

cerebral não-invasiva. Para a EMTr, por exemplo, os primeiros estudos utilizaram um baixo número de dias de estimulação (5 a 10), enquanto que importantes estudos mais atuais passaram a durar de 3 a 6 semanas (George et al., 2010). Uma recente revisão (Lefaucheur et al., 2014) também apontou para uma associação entre eficácia do tratamento com EMTr e protocolos de intervenção mais intensos (por exemplo, número de dias de estimulação e número de pulsos). Ainda assim, meta-análises de dados agregados anteriores indicaram uma falta de associação (Berlim et al., 2013) ou tendência não significante (Shiozawa et al., 2014) em relação à essa associação positiva entre dose de ETCC e eficácia. Isto ocorreu, provavelmente, devido ao fato de que esse tipo de análise (de dados agregados) apresenta menos poder quando comparada à meta-análise de dados individuais de participantes no tocante à identificação de preditores de resposta (Lambert et al., 2002).

Não foi identificada através dos modelos completos nenhuma associação independente significativa entre o uso concomitante de farmacoterapia e eficácia da ETCC, diferentemente de estudos neurofisiológicos anteriores que apontaram para influência de benzodiazepínicos, antipsicóticos, lítio, anticonvulsivantes e antidepressivos serotoninérgicos (para uma revisão, Stagg e Nitsche, 2011).

Nitsche et al. (2009) verificaram que citalopram (ISRS) aumenta os efeitos da ETCC anódica nas medidas de excitabilidade cortical motora. Num estudo naturalístico (Brunoni et al., 2013b) mostraram que o uso de antidepressivos tricíclicos e inibidores duais de recaptação aumentaram os efeitos terapêuticos da intervenção. Esse mesmo estudo também verificou em suas análises que o uso de benzodiazepínico esteve associado com uma pior resposta ao tratamento, corroborando os achados de Nitsche et al. (2004) que mostrou que o uso dessa substância prejudica os efeitos neurofisiológicos da intervenção. Esses estudos, contudo, consistiam na administração de uma dose única de medicamento concomitante com a administração de uma sessão de ETCC em voluntários saudáveis que eram avaliados através de uma medida de resposta alternativa (excitabilidade cortical motora), enquanto que os ensaios clínicos incluídos na nossa análise administraram as sessões de ETCC por vários dias no córtex pré-frontal dos participantes com depressão que estavam em uso crônico de farmacoterapia. Dessa forma, os achados neurofisiológicos descritos podem não necessariamente refletir o que realmente está acontecendo na nossa amostra.

Além disso, embora o uso de antidepressivos em um estudo naturalístico anterior com 82 sujeitos deprimidos tenha sido um preditor univariado significante de melhora da depressão (Brunoni et al., 2013b), este estudo foi menos controlado que os ensaios clínicos randomizados agora utilizados e aferia as respostas após 5 dias de estimulação. Apesar disso, a *potencialização* da sertralina com ETCC foi um preditor independente de melhora da depressão, refletindo resultados de Brunoni et al. (2013a) que mostrou que a combinação simultânea entre ETCC e sertralina levou a uma melhora maior e mais rápida quando da comparação com os grupos que receberam somente a ETCC ou somente sertralina.

Ademais, num recente estudo de Kuo et al. (2016) que explorou a neuroplasticidade em sujeitos saudáveis em uso crônico (35 dias) de citalopram concomitante à estimulação elétrica, foi verificado através de medida de excitabilidade cortical motora que a estimulação anódica aumentou e prolongou a plasticidade através de mecanismos de potenciação de longa duração (LTP) e a estimulação catódica converteu a diminuição da plasticidade relativa a mecanismos de depressão de longa duração (LTD) em facilitação. Isso indica que o aumento crônico dos níveis de serotonina resulta num fortalecimento da neuroplasticidade do tipo LTP, o que pode explicar parcialmente o impacto terapêutico dos ISRS na depressão e em outros transtornos neuropsiquiátricos.

Depressão bipolar foi um preditor significativo de resposta nos modelos de regressão simples e de melhora da depressão nos modelos completos. No entanto, o número total de pacientes bipolares foi baixo (3,8%) sendo que metade dos ensaios clínicos não incluiu participantes bipolares, limitando as conclusões sobre a eficácia da ETCC nesse perfil de depressão. Isso reforça a necessidade urgente de estudos com ETCC no transtorno bipolar.

Gênero (feminino) foi também um preditor de resposta nos modelos de regressão simples. Esse achado pode ser explicado por razões como: (i) todos os ensaios clínicos terem utilizado amostras de conveniência, nas quais as mulheres recrutadas podem ter apresentado formas mais moderadas de depressão que homens, uma vez que se mostram mais abertas a buscar espontaneamente cuidados médicos; (ii) diferentes efeitos antidepressivos da ETCC de acordo com o gênero, como observado numa recente meta-análise do uso de EMTr para depressão (Kedzior et al., 2014). É importante ressaltar que

gênero não foi um preditor significativo após ajustes para outros confundidores, indicando que o papel do gênero na determinação da eficácia da ETCC é menos importante comparado com outras variáveis tais como grande refratariedade da depressão e dose de ETCC.

Finalmente, gravidade da depressão foi um preditor independente em relação à melhora da depressão. Uma meta-análise anterior sobre antidepressivos (Kirsch et al., 2008) também apontou que medicamentos são mais eficazes em depressões com perfis mais graves. Esse efeito maior pode também ser um artefato estatístico associado ao desenho dos ensaios clínicos, já que há mais possibilidade para melhora quando a gravidade da depressão no início do estudo é maior (regressão à média).

Não foi possível avaliar a frequência dos efeitos adversos individuais já que essa "medida" variou através dos estudos e diferentes questionários foram utilizados. De qualquer forma, os efeitos adversos observados foram suaves e passageiros.

Usamos a frequência de desistências como aproximação alternativa de avaliação da aceitabilidade da ETCC, com o grupo ativo e simulado apresentando taxas similares de abandono. Apesar de fatores que não estão necessariamente relacionados aos efeitos adversos da técnica poderem influenciar na aderência de um participante ao tratamento (falta de tempo ou um problema pessoal, por exemplo), essa taxa de atrito similar entre os grupos ativo e simulado possibilita a inferência de que a ETCC é uma técnica bem aceita no tratamento da depressão aguda. Na verdade, supondo que problemas logísticos para receber a estimulação aconteçam de forma semelhante entre os grupos ativos e placebo, é possível que a taxa de desistência por efeitos adversos seja menor do que a taxa de desistência por todos os motivos. Assim, novos contatos estão sendo feitos com os autores dos ensaios clínicos originais para o refinamento destas informações e posterior publicação de artigo versando especificamente sobre o tema.

Nosso trabalho se focou na eficácia da ETCC durante a fase aguda do episódio depressivo maior. De qualquer forma, em dois dos ensaios clínicos randomizados incluídos (Loo et al., 2012; Brunoni et al., 2013a) os respondedores da estimulação foram avaliados num seguimento de longo prazo (6 meses). Estes estudos (respectivamente, Martin et al. (2013) e Valiengo et al. (2013)) apresentaram resultados similares no tocante: às taxas de recaída ao final da etapa de seguimento (aproximadamente 50%); ao preditor de recaída "depressão resistente a tratamento" e ao aumento das taxas de recaída

quando da diminuição do regime de intervenção da ETCC no mês 3. Assim, uma associação entre eficácia da ETCC e “depressão resistente a tratamento” e “dose” de ETCC também foi observada nos estudos de continuidade. Portanto, novos estudos sobre manutenção são necessários para esclarecer se regimes de tratamento mais intensivos de ETCC, tanto na fase aguda como na fase de manutenção, podem estar associados com uma menor taxa de recaída no seguimento de longo prazo.

5. Destaques e limitações

No tocante ao risco de viés, todos os ensaios foram considerados como de baixo risco de acordo com a metodologia Cochrane e atingiram escores máximos na escala PEDro (material em anexo). Não observamos outros tipos de vieses nos estudos incluídos, apesar da maioria deles ter utilizado tamanhos de amostra pequenos e que foram heterogêneas. Essa questão foi levada em consideração ao incluir nos modelos de regressão a variável "estudo" como uma variável de efeito aleatório.

A avaliação de qualidade mostrou que os estudos usaram, de forma geral, métodos similares e aceitáveis de randomização e cegamento. No que se refere ao método simulado, os estudos que utilizaram equipamentos de ETCC não automáticos observaram que os pacientes não foram capazes de diferenciar entre a ETCC ativa e a simulada (Loo et al., 2010; Loo et al., 2012) ou consideraram o procedimento placebo tão eficaz quanto a pílula placebo - padrão ouro (Brunoni et al., 2013a).

Somente o estudo de Brunoni et al. (2013a) foi significativo quando cada estudo foi analisado separadamente (figuras 2 e 3). Isto está de acordo com os resultados observados nos ensaios clínicos correspondentes, com exceção do desfecho contínuo de Loo et al. (2012) que havia sido significante no estudo original. Essa inconsistência ocorreu já que foram utilizados desfechos contínuos distintos: diferença entre escores individuais (no estudo original de Loo et al., 2012) e diferença entre escores-z (na presente dissertação). Essa estratégia foi necessária para padronizar os sintomas depressivos e a melhora da depressão ao longo dos estudos, já que estes utilizaram diferentes escalas de avaliação. Tal discrepância veio a ocorrer principalmente devido ao tamanho de amostra insuficiente, visto que o maior estudo de Brunoni et al. (2013a) apresentou resultados significantes tanto no estudo original quanto na meta-análise. Esse problema foi parcialmente contornado pela estratégia estatística de meta-análise de dados individuais de um estágio, já que foram acessadas as informações específicas de cada sujeito em cada ensaio clínico para posteriormente estimar o tamanho de efeito global.

Uma outra possibilidade para explicar as discrepâncias quanto à eficácia da ETCC é a diferença entre as características dos participantes na linha de base de cada estudo, em particular o nível de refratariedade da depressão e o uso concomitante de outros medicamentos psicotrópicos durante o ensaio clínico. Esses diferentes graus de

refratariedade e o uso de certos tipos de medicamentos podem causar diferenças na resposta individual ao tratamento.

Com exceção de Loo et al. (2010) todos os outros ensaios tiveram parte dos participantes fazendo uso de benzodiazepínicos. Já o estudo de Brunoni et al. (2013a) foi o único que incluiu somente pacientes livres de antidepressivos. Desta forma, não foi possível acessar a eficácia da ETCC de forma independente da presença de outros medicamentos sendo necessárias mais investigações que evitem os fatores confundidores da interação com outros fármacos.

Os estudos também usaram critérios distintos para definir refratariedade, que também tem um impacto na dinâmica de melhora do sujeito frente a outras intervenções biológicas (Uher, 2011). Um nível alto de resistência ao tratamento medicamentoso está associado a um perfil de resposta mais lento e limitado a outros tratamentos biológicos, inclusive ECT (Prudic et al., 1996). Assim, Bennabi et al. (2014) e Blumberger et al. (2012) apontaram como limitações de seus estudos que, devido ao elevado grau de refratariedade e o tamanho reduzido da amostra, o curto período de acompanhamento pode não ter sido o suficiente para observar eventuais melhoras principalmente em relação a esses respondedores mais tardios.

Blumberger et al. (2012) apontam que outra limitação do ensaio pode ter sido em relação ao grande número de sujeitos que acertou o tipo tratamento que estava recebendo no estudo. Isso levanta questões sobre se o cegamento, e consequentemente o seu grupo controle (estimulação simulada), foi adequado. Também se levanta a possibilidade de que a montagem dos eletrodos no CPFDL esquerdo e direito estivesse muito próxima uma da outra provocando uma grande corrente superficial pelo couro cabeludo, diminuindo a quantidade que efetivamente atingiu o córtex.

Loo et al. (2010) alertam para o fato de que pacientes com transtornos de personalidade não foram excluídos do ensaio. Black et al. (1988) mostrou que a presença de transtornos de personalidade tende a diminuir a probabilidade de resposta ao tratamento antidepressivo o que pode ter impactado também a taxa de resposta da ETCC. A maior limitação apontada pelos autores deste estudo foi que o período controlado por placebo somente englobou cinco sessões de tratamento (aproximadamente uma semana e meia) e que seria provavelmente necessário um período maior de tratamento para distinguir a resposta verdadeira do efeito placebo.

Palm et al. (2012) colocam como principais limitações a falta de randomização das intensidades de corrente utilizadas (1 e 2 mA) e curto intervalo de tempo entre as condições ativa e simulada do desenho de *cross-over* (possibilidade de carregamento do efeito residual da estimulação ativa para a fase simulada, prejudicando as diferenças entre as duas condições).

Os estudos também usaram critérios distintos para definir cronicidade, resposta e remissão, porém essas questões foram contempladas ao se padronizar o mesmo critério operacional para todos os estudos.

Dados individuais de participantes de um potencial estudo não foram incluídos (Boggio et al., 2008) por não estarem disponíveis. No entanto, considerando que seus resultados foram positivos, nossos resultados principais não mudariam com sua inclusão, sendo que o tamanho de efeito provavelmente aumentaria em relação ao aqui calculado.

Por fim uma limitação da presente dissertação é no que se refere ao enfoque utilizado para a estimativa da aceitabilidade da ETCC através do número de desistências ocorridas nos grupos ativo e simulado. Como não foi feita uma caracterização das causas de cada desistência em cada estudo, fatores alheios a efeitos colaterais da intervenção também contribuíram nessa contagem.

6. Conclusões

Essa primeira meta-análise de dados individuais reforça as evidências de que a ETCC ativa é superior à simulada no tratamento da fase aguda do episódio depressivo maior em relação à melhora da depressão, resposta clínica e remissão. Nossos resultados também sugerem que a ETCC apresenta eficácia similar à de drogas antidepressivas e à da EMT repetitiva, embora o número total de estudos ainda seja baixo.

Depressão resistente a tratamento e "doses" mais altas de ETCC foram, respectivamente, inversa e diretamente associadas à resposta à estimulação tanto nos modelos com uma variável quanto nos completos. Futuros ensaios podem, assim, ser melhorados de acordo com esses parâmetros. Outras variáveis explicativas, tais como presença de transtorno bipolar, depressão severa, *potencialização* da sertralina com ETCC e gênero (feminino) também foram identificadas como preditoras em alguns modelos e devem ser exploradas em estudos futuros.

7. Referências[1]

ABOU-SALEH, M. T. et al. Single photon emission tomography with 99m Tc-HMPAO in Arab patients with depression. **J Affect Disord,** v. 55, n. 2-3, p. 115-23, 1999. ISSN 0165-0327. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10628880 >. Acesso em 4 Abr. 2016.

ANDERSON, I. M. et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. **J Psychopharmacol,** v. 22, n. 4, p. 343-96, 2008. ISSN 0269-8811. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413657 >. Acesso em: 13 fev. 2016.

ANDREWS, G. Should depression be managed as a chronic disease? **BMJ,** v. 322, n. 7283, p. 419-21, 2001. ISSN 0959-8138. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed /11179166 >. Acesso em: 15 Mai. 2015.

APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders - DSM-5*. 5.ed. Washington: American Psychiatric Association, 2014.

APA. *Practice Guidelines for the treatment of Psychiatric Disorders: Compendium*. Washington: American Psychiatric Association, 2000.

ARROLL, B. et al. Antidepressants versus placebo for depression in primary care. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 3, p. CD007954, 2009. ISSN 1469-493X. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588448 >. Acesso em: 23 Dez. 2015.

ARUL-ANANDAM, A. P.; LOO, C. Transcranial direct current stimulation: a new tool for the treatment of depression? **J Affect Disord,** v. 117, n. 3, p. 137-45, 2009. ISSN 1573-2517. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19201483 >. Acesso em: 11 Jan. 2016.

BARKER, A. T.; JALINOUS, R.; FREESTON, I. L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. **Lancet,** v. 1, n. 8437, p. 1106-7, 1985. ISSN 0140-6736. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2860322 >. Acesso em 27 Mar. 2016.

BAUER, M. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care. **World J Biol Psychiatry,** v. 8, n. 2, p. 67-104, 2007. ISSN 1562-2975. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/17455102 >. Acesso em 15 Mai. 2015.

BAXTER, L. R. et al. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. **Arch Gen Psychiatry,** v. 46, n. 3, p. 243-50, 1989. ISSN 0003-990X. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2784046 >. Acesso em : 4 Mar 2016.

BECK, A. T.; ALFORD, B. A. *Depressão: causas e tratamento*. 2.ed. Porto Alegre: ARTMED, 2011. 344p.

BENNABI, D. et al. Pilot study of feasibility of the effect of treatment with tDCS in patients suffering from treatment-resistant depression treated with escitalopram. **Clin Neurophysiol**, 2014. ISSN 1872-8952. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25454337 >. Acesso em: 12 Out. 2015.

BERLIM, M. T.; TURECKI, G. Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. **Can J Psychiatry,** v. 52, n. 1, p. 46-54, 2007. ISSN 0706-7437. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/ 17444078 >. Acesso em: 26 Mar. 2016.

[1]De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 6023.

BERLIM, M. T.; VAN DEN EYNDE, F.; DASKALAKIS, Z. J. Clinical utility of transcranial direct current stimulation (tDCS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. **J Psychiatr Res,** v. 47, n. 1, p. 1-7, 2013. ISSN 1879-1379. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm. nih.gov/pubmed/23084964 >. Acesso em: 11 Nov. 2015.

BERLIM, M. T. et al. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. **Psychol Med,** v. 44, n. 2, p. 225-39, 2014. ISSN 1469-8978. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/ 23507264 >. Acesso em: 14 Jan. 2016.

BIKSON, M. et al. Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro. **J Physiol,** v. 557, n. Pt 1, p. 175-90, 2004. ISSN 0022-3751. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14978199 >. Acesso em: 2 Jan. 2016.

BINDMAN, L. J.; LIPPOLD, O. C.; REDFEARN, J. W. Long-lasting changes in the level of the electrical activity of the cerebral cortex produced bypolarizing currents. **Nature,** v. 196, p. 584-5, 1962. ISSN 0028-0836. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/ 13968314 >. Acesso em: 15 Mai. 2015.

BLACK, D. W. et al. The importance of Axis II in patients with major depression. A controlled study. **J Affect Disord,** v. 14, n. 2, p. 115-22, 1988. ISSN 0165-0327. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2966824 >. Acesso em: 1 Mar. 2016.

BLUMBERGER, D. M. et al. A randomized double-blind sham-controlled study of transcranial direct current stimulation for treatment-resistant major depression. **Front Psychiatry,** v. 3, p. 74, 2012. ISSN 1664-0640. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22912618 >. Acesso em: 12 Out. 2015.

BOGGIO, P. S. et al. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. **International Journal of Neuropsychopharmacology,** v. 11, n. 2, p. 249-254, 2008. Disponível em: < http://ijnp.oxfordjournals.org/content/11/2/249.abstract >. Acesso em: 12 Dez. 2015.

BRUNONI, A. R. Revisão Sistemática e Meta-Análise: Juntando Maçãs e Laranjas. In: BENSEÑOR, I. M. e LOTUFO, P. A. (Ed.). *Epidemiologia: Abordagem Prática*. 2. ed. São Paulo: Sarvier, v.1, 2011. p.247-72.

BRUNONI, A. R. ; BOGGIO, P. S.; FREGNI, F. Estimulação Elétrica no Sistema Nervoso Central: Uma Breve Revisão Histórica. In: FREGNI, F.; BOGGIO, P. S.; BRUNONI, A. R. *Neuromodulação Terapêutica - Princípios e Avanços da Estimulação Cerebral Não Invasiva em Neurologia, Reabilitação, Psiquiatria e Neuropsicologia.* São Paulo: Sarvier, 2012. p.3-20.

BRUNONI, A. R. et al. Neuromodulation approaches for the treatment of major depression: challenges and recommendations from a working group meeting. **Arq Neuropsiquiatr,** v. 68, n. 3, p. 433-51, 2010. ISSN 1678-4227. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov /entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&doptCitation&list_uids= 20602051 >. Acesso em: 4 Abr. 2016.

BRUNONI, A. R. et al. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. **Int J Neuropsychopharmacol,** v. 14, n. 8, p. 1133-45, 2011. ISSN 1469-5111. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov /pubmed/ 21320389 >. Acesso em: 13 Fev. 2016.

_____. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. **Brain Stimulation,** v. 5, n. 3, p. 175-195, 7, 2012. ISSN 1935-861X. Disponível

em: < http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1935861X1100026X >. Acesso em: 10 Dez. 2015.

_____. The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial. **JAMA Psychiatry,** v. 70, n. 4, p. 383-91, 2013a. ISSN 2168-6238. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed /23389323 >. Acesso em: 2 Out, 2015.

_____. Interactions between transcranial direct current stimulation (tDCS) and pharmacological interventions in the Major Depressive Episode: findings from a naturalistic study. **Eur Psychiatry,** v. 28, n. 6, p. 356-61, 2013b. ISSN 1778-3585. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23182847 >. Acesso em: 21 Dez. 2015.

CIPRIANI, A. et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. **Lancet,** v. 378, n. 9799, p. 1306-15, 2011. ISSN 1474-547X. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21851976 >. Acesso em: 3 Abr. 2016.

DE MORTON, N. A. The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. **Aust J Physiother,** v. 55, n. 2, p. 129-33, 2009. ISSN 0004-9514. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19463084 >. Acesso em: 12 Nov. 2015.

DEBRAY, T. P. A. et al. Individual Participant Data Meta-Analysis for a Binary Outcome: One-Stage or Two-Stage? **PLoS ONE**, San Francisco, USA**,** v. 8, n. 4, p. e60650, 2013. ISSN 1932-6203. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc /articles/PMC3621872/ >. Acesso em 16 Jan. 2016.

EATON, W. W. et al. Natural history of Diagnostic Interview Schedule/DSM-IV major depression. The Baltimore Epidemiologic Catchment Area follow-up. **Arch Gen Psychiatry,** v. 54, n. 11, p. 993-9, 1997. ISSN 0003-990X. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov /pubmed/9366655 >. Acesso em : 26 Mar.2016.

FINK, M.; TAYLOR, M. Electroconvulsive therapy: Evidence and challenges. **JAMA,** v. 298, n. 3, p. 330-332, 2007. ISSN 0098-7484. Disponível em: < http://dx.doi.org/10.1001/ jama.298.3.330 >. Acesso em: 9 Mar. 2016.

FREGNI, F. et al. Predictors of antidepressant response in clinical trials of transcranial magnetic stimulation. **Int J Neuropsychopharmacol,** v. 9, n. 6, p. 641-54, 2006. ISSN 1461-1457. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16939662 >. Acesso em: 9 Mar. 2016.

GANDIGA, P. C.; HUMMEL, F. C.; COHEN, L. G. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. **Clin Neurophysiol,** v. 117, n. 4, p. 845-50, 2006. ISSN 1388-2457. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov /pubmed /16427357 >. Acesso em 12 Jan. 2016.

GEORGE, M. S.; ASTON-JONES, G. Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). **Neuropsychopharmacology,** v. 35, n. 1, p. 301-16, 2010. ISSN 1740-634X. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ 19693003 >. Acesso em: 22 Dez. 2015.

GEORGE, M. S. et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. **Arch Gen Psychiatry,** v. 67, n. 5, p. 507-16, 2010. ISSN 1538-3636. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/ query.fcgi?cmd= Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation& lis_uids=20439832 >. Acesso em: 3 Fev. 2016.

GILMER, W. S. et al. Does the duration of index episode affect the treatment outcome of major depressive disorder? A STAR*D report. **J Clin Psychiatry,** v. 69, n. 8, p. 1246-56, 2008. ISSN 1555-2101. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18681756 >. Acesso em: 23 Mar.2016.

GLASS, G. V. Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research. **Educational Researcher,** v. 5, n. 10, p. 3-8, 1976. ISSN 0013189X, 1935102X. Disponível em: < http://www.jstor.org/ /1174772 >. Acesso em: 20 Fev. 2016.

GOULART, A. C.; NETO, A. N. D.; AZEVEDO, F. B. Medidas de Associação . In: BENSEÑOR, I. M. e LOTUFO, P. A. (Ed.). *Epidemiologia: Abordagem Prática.* São Paulo: Sarvier, 2005. p.41-62.

GRIMM, S. et al. Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder. **Biol Psychiatry,** v. 63, n. 4, p. 369-76, 2008. ISSN 1873-2402. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17888408 >. Acesso em: 21 Fev. 2016.

GUAIANA, G. et al. Antidepressants and benzodiazepines for panic disorder in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2015. ISSN 1465-1858. Disponível em: < http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011567 >. Acesso em: 2 Abr. 2016.

HIGGINS, J. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.2. (updated September 2009).* GREEN, S. The Cochrane Collaboration, 2009.

HIGGINS, J. P.; THOMPSON, S. G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. **Stat Med,** v. 21, 2002. Disponível em: < http://dx.doi.org/10.1002/sim.1186 >. Acesso em: 11 Jan. 2016.

HOLLIS, S.; CAMPBELL, F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. **BMJ,** v. 319, n. 7211, p. 670-674, 1999. Disponível em: < http://www.bmj.com/content/319/7211/670.abstract >. Acesso em: 11 Nov. 2015.

HOLLON, S. D.; PONNIAH, K. A review of empirically supported psychological therapies for mood disorders in adults. **Depress Anxiety,** v. 27, n. 10, p. 891-932, 2010. ISSN 1520-6394. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20830696 >. Acesso em: 23 Mar. 2016.

JONES, R. W. *Clinical trials in psychiatry*. 2 ed. **International Journal of Geriatric Psychiatry,** v. 25, n. 5, p. 545-545, 2010. ISSN 1099-1166. Disponível em: < http://dx.doi.org/ 10.1002/gps.2387 >.

KALU, U. G. et al. Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis. **Psychol Med,** v. 42, n. 9, p. 1791-800, 2012. ISSN 1469-8978 (Electronic) 0033-2917 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22236735 >. Acesso em: 11 Nov. 2015.

KEDZIOR, K. K.; AZORINA, V.; REITZ, S. K. More female patients and fewer stimuli per session are associated with the short-term antidepressant properties of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): a meta-analysis of 54 sham-controlled studies published between 1997-2013. **Neuropsychiatr Dis Treat,** v. 10, p. 727-56, 2014. ISSN 1176-6328. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24855360 >. Acesso em: 25 Mar. 2016.

KELLER, M. B. Past, present, and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: Remission and beyond. **JAMA,** v. 289, n. 23, p. 3152-3160, 2003. ISSN 0098-7484. Disponível em: < http://dx.doi.org/10.1001/jama.289.23.3152 >. Acesso em 18 Nov. 20015.

KESSLER, R. C.; BROMET, E. J. The epidemiology of depression across cultures. **Annual review of public health,** v. 34, p. 119-138, 2013. ISSN 0163-7525 1545-2093. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4100461/ >. Acesso em: 26 Mar. 2016.

KIRSCH, I. et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. **PLoS Med,** v. 5, n. 2, p. e45, 2008. ISSN 1549-1676. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18303940 >. Acesso em: 10 Mar. 2016.

KONTOPANTELIS, E.; REEVES, D. A short guide and a forest plot command(ipdforest) for one-stage meta-analysis **Stata J**. 13**:** p. 574–87, 2013.

KUO, H. I. et al. Chronic Enhancement of Serotonin Facilitates Excitatory Transcranial Direct Current Stimulation-Induced Neuroplasticity. **Neuropsychopharmacology,** v. 41, n. 5, p. 1223-30, 2016. ISSN 1740-634X. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed /26329381 >. Acesso em: 1 Abr. 2016.

KUPFER D. J. , FRANK E. , WAMHOFF J. Mood disorders: Update on prevention of recurrence. In: MUNDT C., GOLDSTEIN M.J., (editores). *Interpersonal factors in the origin and course of affective disorders.* Londres:Inglaterra.: Royal College of Psychiatrists; 1996. pp. 289–302

LAMBERT, P. C. et al. A comparison of summary patient-level covariates in meta-regression with individual patient data meta-analysis. **J Clin Epidemiol,** v. 55, 2002. Disponível em: < http://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356(01)00414-0 >. Acesso em: 15 Jan. 2016.

LEFAUCHEUR, J. P. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). **Clin Neurophysiol,** v. 125, n. 11, p. 2150-206, 2014. ISSN 1872-8952. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25034472 >. Acesso em: 24 Jan. 2016.

LIBERATI, A. et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. **PLoS Med,** v. 6, n. 7, p. e1000100, 2009. Disponível em: < http://dx.doi.org/10.1371% 2Fjournal.pmed. 1000100 >. Acesso em 3 Nov. 2015.

LISANBY, S. H. et al. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial. **Neuropsychopharmacology,** v. 34, n. 2, p. 522-34, 2009. ISSN 1740-634X. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18704101 >. Acesso em: 10 Jan. 2016.

LOO, C. K. et al. A double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of depression. **Int J Neuropsychopharmacol,** v. 13, n. 1, p. 61-9, 2010. ISSN 1469-5111. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671217 >. Acesso em: 12 Out. 2015.

LOO, C. K. et al. Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. **Br J Psychiatry,** v. 200, n. 1, p. 52-9, 2012. ISSN 1472-1465. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22215866 >. Acesso em: 12 Out. 2015.

MARTIN, D. M. et al. Continuation transcranial direct current stimulation for the prevention of relapse in major depression. **J Affect Disord,** v. 144, n. 3, p. 274-8, 2013. ISSN 1573-2517. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23146197 >. Acesso em: 11 Dez. 2015.

MARTINS, H. S.; OLMOS, R. D. Metanálise - Princípios, Vantagens e Limitações In: BENSEÑOR, I. M. e LOTUFO, P. A. (Ed.). *Epidemiologia: Abordagem Prática.* São Paulo: Sarvier, 2005. p.245-72.

MATHEW, T.; NORDSTRÖM, K. Comparison of One-Step and Two-Step Meta-Analysis Models Using Individual Patient Data. **Biometrical Journal,** v. 52, n. 2, p. 271-287, 2010. ISSN 1521-4036. Disponível em: < http://dx.doi.org/10.1002/bimj.200900143 >. Acesso em: 3 Jan. 2016.

MCKENNA, S. P.; DOWARD, L. C. The Translation and Cultural Adaptation of Patient-Reported Outcome Measures. **Value in Health,** v. 8, n. 2, p. 89-91, 2005. ISSN 1524-4733. Disponível em: < http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2005.08203.x >. Acesso em: 24 Fev. 2016.

MONDINO, M. et al. Can transcranial direct current stimulation (tDCS) alleviate symptoms and improve cognition in psychiatric disorders? **World J Biol Psychiatry,** v. 15, n. 4, p. 261-75, 2014. ISSN 1814-1412. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24447054 >. Acesso em: 24 Fev. 2016.

MÜLLER, M. J. et al. Differentiating moderate and severe depression using the Montgomery-Asberg depression rating scale (MADRS). **J Affect Disord,** v. 77, n. 3, p. 255-60, 2003. ISSN 0165-0327. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14612225 >. Acesso em: 30 Mar. 2016.

MURRAY, C. J.; LOPEZ, A. D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. **Lancet,** v. 349, n. 9064, p. 1498-504, 1997. ISSN 0140-6736. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9167458 >. Acessado em: 13 Fev.2016.

NEMEROFF, C. B. Prevalence and management of treatment-resistant depression. **J Clin Psychiatry,** v. 68 Suppl 8, p. 17-25, 2007a. ISSN 1555-2101 (Electronic). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17640154 >. Acesso em: 15 Mai. 2015.

_____. The burden of severe depression: a review of diagnostic challenges and treatment alternatives. **J Psychiatr Res,** v. 41, n. 3-4, p. 189-206, 2007b. ISSN 0022-3956. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16870212 >. Acesso em: 26 Mar. 2016.

NITSCHE, M. A. et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. **Brain Stimul,** v. 1, n. 3, p. 206-23, 2008. ISSN 1935-861X. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20633386 >. Acesso em: 23 Mar. 2016.

_____. Serotonin affects transcranial direct current-induced neuroplasticity in humans. **Biol Psychiatry,** v. 66, n. 5, p. 503-8, 2009. ISSN 1873-2402. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19427633 >. Acesso em: 12 Fev. 2016.

_____. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects. **Suppl Clin Neurophysiol,** v. 56, p. 255-76, 2003. ISSN 1567-424X. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14677403 >. Acesso em: 10 Jan. 2016.

_____. GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans. **European Journal of Neuroscience,** v. 19, n. 10, p. 2720-2726, 2004. ISSN 1460-9568. Disponível em: < http://dx.doi.org/10.1111/j.0953-816X.2004.03398.x >. Acesso em: 11 Fev. 2016.

NITSCHE, M. A.; PAULUS, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. **J Physiol,** v. 527 Pt 3, p. 633-9, 2000. ISSN 0022-3751. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/ query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed &dopt=Citation&list_uids=10990547 >. Acesso em 15 Mai. 2016.

PALM, U. et al. Transcranial direct current stimulation in treatment resistant depression: a randomized double-blind, placebo-controlled study. **Brain Stimul,** v. 5, n. 3, p. 242-51, 2012. ISSN 1935-861X. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21962978 >. Acesso em: 5 Out. 2015.

PASCUAL-LEONE, A. et al. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. **Lancet,** v. 348, n. 9022, p. 233-7, 1996. ISSN 0140-6736. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8684201 >. Acesso em 16 Fev. 2016.

_____. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. **J Clin Neurophysiol,** v. 15, n. 4, p. 333-43, 1998. ISSN 0736-0258. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9736467 >. Acesso em 15 Jan. 2016.

PRIORI, A. et al. Polarization of the human motor cortex through the scalp. **Neuroreport,** v. 9, n. 10, p. 2257-60, 1998. ISSN 0959-4965. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9694210 >. Acesso em: 15 Mai. 2015.

PRUDIC, J. et al. Resistance to antidepressant medications and short-term clinical response to ECT. **Am J Psychiatry,** v. 153, n. 8, p. 985-92, 1996. ISSN 0002-953X. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8678194 >. Acesso em: 1 Fev. 2016.

PURPURA, D. P.; MCMURTRY, J. G. Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. **J Neurophysiol,** v. 28, p. 166-85, 1965. ISSN 0022-3077. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov /pubmed/14244793 >. Acesso em: 15 Mai.2015.

RILEY, R. D.; LAMBERT, P. C.; ABO-ZAID, G. Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting. **BMJ,** v. 340, 2010. Disponível em: < http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c221 >. Acessado em: 3 Jan. 2016.

RUSH, A. J. et al. Bupropion-SR, Sertraline, or Venlafaxine-XR after Failure of SSRIs for Depression. **New England Journal of Medicine,** v. 354, n. 12, p. 1231-1242, 2006. ISSN 0028-4793. Disponível em: < http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa052963 >. Acesso em: 24 Fev. 2016.

_____. The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. **Biol Psychiatry,** v. 54, n. 5, p. 573-83, 2003. ISSN 0006-3223. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12946886 >. Acesso em: 7 Nov. 2015.

_____. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. **Am J Psychiatry,** v. 163, n. 11, p. 1905-17, 2006. ISSN 0002-953X. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17074942 >. Acesso em: 15 Jan. 2016.

RUSSO, R. et al. Perception of comfort during active and sham transcranial direct current stimulation: a double blind study. **Brain Stimul,** v. 6, n. 6, p. 946-51, 2013. ISSN 1935-861X. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23835166 >. Acesso em: 11 Mar. 2016.

SACKEIM, H. A. et al. A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. **Arch Gen Psychiatry,** v. 57, n. 5, p. 425-34, 2000. ISSN 0003-990X. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov /pubmed/10807482 >. Acesso em: 12 Fev. 2016.

SAMARA, M. T. et al. Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Antipsychotics in Treatment-Resistant Schizophrenia: A Network Meta-analysis. **JAMA Psychiatry,** v. 73, n. 3, p. 199-210, 2016. ISSN 2168-6238. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26842482 >. Acesso em: 3 Abr. 2016.

SCHUTTER, D. J. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. **Psychol Med,** v. 39, n. 1, p. 65-75, 2009. ISSN 0033-2917. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18447962 >. Acesso em: 4 Abr.2016.

SHIOZAWA, P. et al. Transcranial direct current stimulation for major depression: an updated systematic review and meta-analysis. **Int J Neuropsychopharmacol,** v. 17, n. 9, p. 1443-52, 2014. ISSN 1469-5111. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24713139 >. Acesso em: 10 Nov. 2015.

SIMMONDS, M. C.; HIGGINS, J. P. Covariate heterogeneity in meta-analysis: criteria for deciding between meta-regression and individual patient data. **Stat Med,** v. 26, 2007. Disponível em: < http://dx.doi.org/10.1002/sim.2768 >. Acesso em: 5 Fev. 2016.

SIMMONDS, M. C. et al. Meta-analysis of individual patient data from randomized trials: a review of methods used in practice. **Clin Trials,** v. 2, 2005. Disponível em: < http://dx.doi.org/10.1191/1740774505cn087oa >. Acesso em: 5 Fev. 2016.

SLOTEMA, C. W. et al. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. **J Clin Psychiatry,** v. 71, n. 7, p. 873-84, 2010. ISSN 1555-2101. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20361902 >. Acesso em: 4 Abr. 2016.

SONG, F. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability. **BMJ,** v. 306, n. 6879, p. 683-7, 1993. ISSN 0959-8138. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8471919 >. Acesso em: 3 Abr. 2016.

STAGG, C. J.; NITSCHE, M. A. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. **Neuroscientist,** v. 17, n. 1, p. 37-53, 2011. ISSN 1089-4098. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343407 >. Acesso em: 13 Fev. 2016.

STEWART, L. A.; TIERNEY, J. F. To IPD or not to IPD?: Advantages and Disadvantages of Systematic Reviews Using Individual Patient Data. **Evaluation & the Health Professions,** v. 25, n. 1, p. 76-97, 2002. Disponível em: < http://ehp.sagepub.com/content/25/1/76.abstract >. Acesso em: 18 Dez. 2015.

TOLMAN, A. *Depressão em adultos: as mais recentes estratégias de avaliação e tratamento* / Anton Tolman - 3. ed. - Porto Alegre: Artmed, 2009. 120p.

TORTELLA, G. et al. Transcranial direct current stimulation in psychiatric disorders. **World J Psychiatry,** v. 5, n. 1, p. 88-102, 2015. ISSN 2220-3206. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25815258 >. Acesso em: 16 Fev. 2016.

TRIVEDI, M. H. et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. **N Engl J Med,** v. 354, n. 12, p. 1243-52, 2006. ISSN 1533-4406. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16554526 >. Accesso em: 20 Dez. 2015.

UHER, R. Genes, environment, and individual differences in responding to treatment for depression. **Harv Rev Psychiatry,** v. 19, n. 3, p. 109-24, 2011. ISSN 1465-7309. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21631158 >. Acesso em: 1 Mar. 2016.

UNDURRAGA, J.; BALDESSARINI, R. J. Randomized, placebo-controlled trials of antidepressants for acute major depression: thirty-year meta-analytic review. **Neuropsycho-pharmacology,** v. 37, n. 4, p. 851-64, 2012. ISSN 1740-634X. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22169941 >. Acesso em: 13 Dez. 2015.

VALIENGO, L. et al. The sertraline versus electrical current therapy for treating depression clinical study (select-TDCS): results of the crossover and follow-up phases. **Depress Anxiety,** v. 30, n. 7, p. 646-53, 2013. ISSN 1520-6394. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/23625554 >. Acesso em: 11 Jan. 2016.

WAGNER, T.; VALERO-CABRE, A.; PASCUAL-LEONE, A. Noninvasive human brain stimulation. **Annu Rev Biomed Eng,** v. 9, p. 527-65, 2007. ISSN 1523-9829. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17444810 >. Acesso em: 27 Mar.2016.

WASSERMANN, E. M.; ZIMMERMANN, T. Transcranial magnetic brain stimulation: therapeutic promises and scientific gaps. **Pharmacol Ther,** v. 133, n. 1, p. 98-107, 2012. ISSN 1879-016X. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21924290 >. Acesso em: 11 Jan. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, Fact Sheet, n. 369, Out 2012. Disponível em: < http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>. Acesso em: 20 Dez. 2015.

ZANÃO, T. A. et al. Impact of two or less missing treatment sessions on tDCS clinical efficacy: results from a factorial, randomized, controlled trial in major depression. **Neuromodulation,** v. 17, n. 8, p. 737-42; discussion 742, 2014. ISSN 1525-1403. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24725075 >. Aceso em: 9 Dez. 2015.

ZIMMERMAN, M.; POSTERNAK, M. A.; CHELMINSKI, I. Implications of using different cut-offs on symptom severity scales to define remission from depression. **Int Clin Psychopharmacol,** v. 19, n. 4, p. 215-20, 2004. ISSN 0268-1315. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/15201568 >. Acesso em: 7 Nov. 2015.

ZIMMERMAN, M. et al. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. **J Affect Disord,** v. 150, n. 2, p. 384-8, 2013. ISSN 1573-2517. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23759278 >. Acesso em: 30 Mar. 2016.

APÊNDICE A- Estratégia de busca usada em cada uma das bases de dados.

1. MEDLINE (PubMed)

A seguinte sintaxe foi utilizada, produzindo 116 resultados:

((("depressive disorder" OR "treatment-resistant" OR "treatment resistant" OR "major depression")) AND ("direct current" OR "transcranial direct current stimulation" OR "tDCS”))), limitado a 01/01/2015.

2. Embase

A seguinte sintaxe foi utilizada, produzindo 316 resultados:

'depressive disorder'/exp OR 'depressive disorder' OR 'treatment-resistant' OR 'treatment resistant' OR 'major depression'/exp OR 'major depression' AND ('direct current'/exp OR 'direct current' OR 'transcranial direct current stimulation'/exp OR 'transcranial direct current stimulation' OR 'tdcs') NOT [1-1-2015]/sd.

3. ISI - Web of Knowledge

A seguinte sintaxe foi utilizada, produzindo 213 resultados:

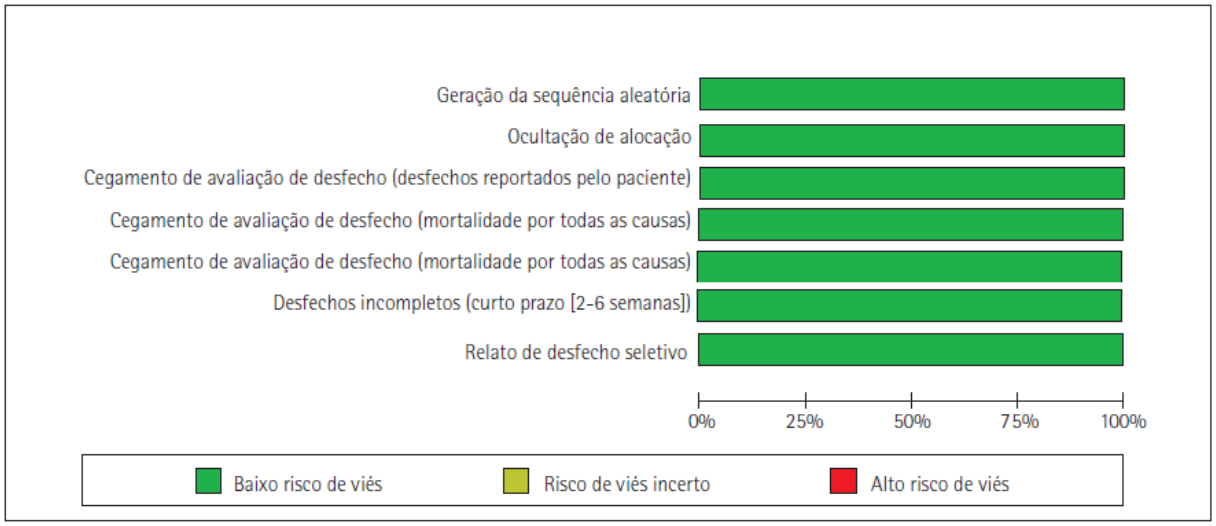
TOPIC:(("depressive disorder" OR "treatment-resistant" OR "treatment resistant" OR "major depression") AND ("direct current" OR "transcranial direct current stimulation" OR "tDCS")) **Timespan:** 1864-2014.

4. Scopus

A seguinte sintaxe foi utilizada, produzindo 163 resultados:

TITLE-ABS-KEY ((“**depressive disorder” OR** ”**treatment-resistant” OR** ”**treatment resistant” OR** ”**major depression”)** AND (“**direct current” OR** ”**transcranial direct current stimulation” OR** ”**tDCS”)**) AND PUBYEAR < 2015

ANEXO A: Gráfico de risco de viés da revisão sistemática baseada no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.



ANEXO B: Ferramenta original em língua inglesa da colaboração Cochrane para acessar risco de viés (adaptado de Higgins et al. 2011)

Table 1| **Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias (adapted from Higgins and Altman13)**

Bias domain	Source of bias	Support for judgment	Review authors' judgment (assess as low, unclear or high risk of bias)
Selection bias	Random sequence generation	Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence
	Allocation concealment	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen before or during enrolment	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations before assignment
Performance bias	Blinding of participants and personnel*	Describe all measures used, if any, to blind trial participants and researchers from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective	Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study
Detection bias	Blinding of outcome assessment*	Describe all measures used, if any, to blind outcome assessment from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective	Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessment
Attrition bias	Incomplete outcome data*	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomised participants), reasons for attrition or exclusions where reported, and any reinclusions in analyses for the review	Attrition bias due to amount, nature, or handling of incomplete outcome data
Reporting bias	Selective reporting	State how selective outcome reporting was examined and what was found	Reporting bias due to selective outcome reporting
Other bias	Anything else, ideally prespecified	State any important concerns about bias not covered in the other domains in the tool	Bias due to problems not covered elsewhere

ANEXO C: Avaliação do risco de viés do estudo de Palm et al. (2012)

Domínio	Julgamento	Suporte para o julgamento
Geração da sequência aleatória (viés de seleção)	Baixo risco	Citação: “patients were randomized in two groups. ”
Ocultação de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Citação: “...using a PC-generated random number list”
		Comentário: ocultação confirmada pelos autores
Cegamento de participantes e profissionais (viés de performance)	Baixo risco	Citação: “double blind”; “Two indistinguishable CE-certified programmable constant current DC-Stimulator were used for active and placebo tDCS. ”
		Comentário: cegamento dos profissionais confirmado pelos autores
Cegamento de avaliadores de desfecho (viés de detecção) (desfechos reportados pelo paciente)	Baixo risco	Citação: “double blind”.
Cegamento de avaliadores de desfecho (viés de detecção) (Mortalidade)	Baixo risco	Citação: “rating scales and cognitive tests were administered by experienced raters blind to treatment conditions..."
Desfechos incompletos (viés de atrito) (curto prazo: 2-6 semanas)	Baixo risco	Citação: “Twenty patients completed the study, two dropped out because of personal reasons. The data of all 22 subjects were included in the analysis (last observation carried forward)."
Desfechos incompletos (viés de atrito) (longo prazo: >6 semanas)	Não se aplica	Comentário: o foco do estudo foi a avaliação da eficácia da ETCC na fase aguda do EDM.
Relato seletivo de desfecho (viés de relato)	Baixo risco	Todas as escalas clínicas e tarefas cognitivas citadas nos métodos foram relatadas.

ANEXO D: Avaliação do risco de viés do estudo de Brunoni et al. (2013a)

Domínio	Julgamento	Suporte para o julgamento
Geração da sequência aleatória (viés de seleção)	Baixo risco	Citação: “A assistant not directly involved in other aspects of the trial performed a 1:1:1:1 permuted block randomization. ”
Ocultação de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Citação: “...the allocation was concealed using a central randomization method. ”
Cegamento de participantes e profissionais (viés de performance)	Baixo risco	Citação: “...patients were blinded to the treatment".
		Citação: "..., because the nurses were not blinded to the intervention, their interaction with the participants was minimal" Comentário: autores da revisão não consideram que isto causará viés.
Cegamento de avaliadores de desfecho (viés de detecção) (desfechos reportados pelo paciente)	Baixo risco	Citação: " The raters and patients were blinded to the treatment"
Cegamento de avaliadores de desfecho (viés de detecção) (Mortalidade)	Baixo risco	Citação: " The raters and patients were blinded to the treatment"
Desfechos incompletos (viés de atrito) (curto prazo: 2-6 semanas)	Baixo risco	Citação: "Analyses were conducted in the intention-to-treat sample according to last observation carried foward through the time points. Missing data were considered to be at random" Comentário: medidas de pelo menos um desfecho primário foram obtidas de no mínimo 85% dos sujeitos inicialmente alocados para os grupos.
Desfechos incompletos (viés de atrito) (longo prazo: >6 semanas)	Não se aplica	Comentário: o foco do estudo foi a avaliação da eficácia da ETCC na fase aguda do EDM.
Relato seletivo de desfecho (viés de relato)	Baixo risco	Todas as escalas clínicas e tarefas cognitivas citadas nos métodos foram relatadas.

ANEXO E: Avaliação do risco de viés do estudo de Loo et al. (2010)

Domínio	Julgamento	Suporte para o julgamento
Geração da sequência aleatória (viés de seleção)	Baixo risco	Citação: “Subjects were stratified by age and gender and then randomly assigned to active or sham treatment groups
Ocultação de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	
		Comentário: ocultação confirmada pelos autores
Cegamento de participantes e profissionais (viés de performance)	Baixo risco	Citação: “with (...) subjects blind to treatment group assignment.”; Citação: “The switching on and off of the current was programmed into the stimulator and did not require intervention by the operator. The machine was placed behind the subjects’ heads so that they were unable to see the readout on the front panel of the stimulator..”
		Comentário: cegamento dos profissionais confirmado pelos autores
Cegamento de avaliadores de desfecho (viés de detecção) (desfechos reportados pelo paciente)	Baixo risco	Citação:" with (...) subjects blind to treatment group assignment."
Cegamento de avaliadores de desfecho (viés de detecção) (Mortalidade)	Baixo risco	Citação: "All ratings were conducted by a psychiatrist who was blinded to treatment condition..."
Desfechos incompletos (viés de atrito) (curto prazo: 2-6 semanas)	Baixo risco	Citação: "Intention-to-treat last-observation carried-forward scores were used for the analyses" Comentário: medidas de pelo menos um desfecho primário foram obtidas de no mínimo 85% dos sujeitos inicialmente alocados para os grupos.
Desfechos incompletos (viés de atrito) (longo prazo: >6 semanas)	Não se aplica	Comentário: o foco do estudo foi a avaliação da eficácia da ETCC na fase aguda do EDM.
Relato seletivo de desfecho (viés de relato)	Baixo risco	Todas as escalas clínicas e tarefas cognitivas citadas nos métodos foram relatadas.

ANEXO F: Avaliação do risco de viés do estudo de Loo et al. (2012)

Domínio	Julgamento	Suporte para o julgamento
Geração da sequência aleatória (viés de seleção)	Baixo risco	Citação: “participants were stratified by gender and age and randomly assigned by a computer-generated random sequence”
Ocultação de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Citação: “The treatment assignment was indicated by a code on study treatment sheets, wich were concealed from raters.”
Cegamento de participantes e profissionais (viés de performance)	Baixo risco	Citação: “ ...participants(...) masked to group allocation."
		Comentário: cegamento dos profissionais confirmado pelos autores
Cegamento de avaliadores de desfecho (viés de detecção) (desfechos reportados pelo paciente)	Baixo risco	Citação: “"...participants (...) masked to group allocation."
Cegamento de avaliadores de desfecho (viés de detecção) (Mortalidade)	Baixo risco	Citação: “"... raters masked to group allocation."
Desfechos incompletos (viés de atrito) (curto prazo: 2-6 semanas)	Baixo risco	Citação:" Intention-to-treat last observation-carried-forward scores were used for the analyses". Comentário: medidas de pelo menos um desfecho primário foram obtidas de no mínimo 85% dos sujeitos inicialmente alocados para os grupos.
Desfechos incompletos (viés de atrito) (longo prazo: >6 semanas)	Não se aplica	Comentário: o foco do estudo foi a avaliação da eficácia da ETCC na fase aguda do EDM.
Relato seletivo de desfecho (viés de relato)	Baixo risco	Todas as escalas clínicas e tarefas cognitivas citadas nos métodos foram relatadas.

ANEXO G: Avaliação do risco de viés do estudo de Blumberger et al. (2012)

Domínio	Julgamento	Suporte para o julgamento
Geração da sequência aleatória (viés de seleção)	Baixo risco	Citação: “participants were stratified by gender and age and randomly assigned by a computer-generated random sequence”
Ocultação de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Citação: “The treatment assignment was indicated by a code on study treatment sheets, wich were concealed from raters.”
Cegamento de participantes e profissionais (viés de performance)	Baixo risco	Citação: “ ...participants(...) masked to group allocation."
		Comentário: cegamento dos profissionais confirmado pelos autores
Cegamento de avaliadores de desfecho (viés de detecção) (desfechos reportados pelo paciente)	Baixo risco	Citação: “"...participants (...) masked to group allocation."
Cegamento de avaliadores de desfecho (viés de detecção) (Mortalidade)	Baixo risco	Citação: “"... raters masked to group allocation."
Desfechos incompletos (viés de atrito) (curto prazo: 2-6 semanas)	Baixo risco	Citação: “Intention-to-treat last observation-carried-forward scores were used for the analyses". Comentário: medidas de pelo menos um desfecho primário foram obtidas de no mínimo 85% dos sujeitos inicialmente alocados para os grupos.
Desfechos incompletos (viés de atrito) (longo prazo: >6 semanas)	Não se aplica	Comentário: o foco do estudo foi a avaliação da eficácia da ETCC na fase aguda do EDM.
Relato seletivo de desfecho (viés de relato)	Baixo risco	Todas as escalas clínicas e tarefas cognitivas citadas nos métodos foram relatadas.

ANEXO H: Avaliação do risco de viés do estudo Bennabi et al. (2014)

Domínio	Julgamento	Suporte para o julgamento
Geração da sequência aleatória (viés de seleção)	Baixo risco	Citação: “subjects were randomly assigned using a computer-generated randomization list”
Ocultação de alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Citação: “...with the information stored on a centralized computer to receive either active or sham tDCS."
		Comentário: ocultação confirmada pelos autores
Cegamento de participantes e profissionais (viés de performance)	Baixo risco	Citação: “Predefined codes assigned to either real or sham stimulation were used to start the stimulator and thus allowed for a double-blind study design."
		Comentário: cegamento dos profissionais confirmado pelos autores
Cegamento de avaliadores de desfecho (viés de detecção) (desfechos reportados pelo paciente)	Baixo risco	Citação: “double blind”.
		Citação: confirmed by the authors
Cegamento de avaliadores de desfecho (viés de detecção) (Mortalidade)	Baixo risco	Citação: "A trained, licensed neuropsychologist blinded to the patients’ treatment group conducted a complete neuropsychological test battery ..."
Desfechos incompletos (viés de atrito) (curto prazo: 2-6 semanas)	Baixo risco	Comentário: medidas de pelo menos um desfecho primário foram obtidas de no mínimo 85% dos sujeitos inicialmente alocados para os grupos
Desfechos incompletos (viés de atrito) (longo prazo: >6 semanas)	Não se aplica	Comentário: o foco do estudo foi a avaliação da eficácia da ETCC na fase aguda do EDM.
Relato seletivo de desfecho (viés de relato)	Baixo risco	Todas as escalas clínicas e tarefas cognitivas citadas nos métodos foram relatadas.

ANEXO I: Escala de PEDro para avaliação da validade interna dos estudos.

Escala de PEDro – Português (Brasil)

1.	Os critérios de elegibilidade foram especificados	não❑ sim❑ onde:
2.	Os sujeitos foram aleatoriamente distribuídos por grupos (num estudo cruzado, os sujeitos foram colocados em grupos de forma aleatória de acordo com o tratamento recebido)	não❑ sim❑ onde:
3.	A alocação dos sujeitos foi secreta	não❑ sim❑ onde:
4.	Inicialmente, os grupos eram semelhantes no que diz respeito aos indicadores de prognóstico mais importantes	não❑ sim❑ onde:
5.	Todos os sujeitos participaram de forma cega no estudo	não❑ sim❑ onde:
6.	Todos os terapeutas que administraram a terapia fizeram-no de forma cega	não❑ sim❑ onde:
7.	Todos os avaliadores que mediram pelo menos um resultado-chave, fizeram-no de forma cega	não❑ sim❑ onde:
8.	Mensurações de pelo menos um resultado-chave foram obtidas em mais de 85% dos sujeitos inicialmente distribuídos pelos grupos	não❑ sim❑ onde:
9.	Todos os sujeitos a partir dos quais se apresentaram mensurações de resultados receberam o tratamento ou a condição de controle conforme a alocação ou, quando não foi esse o caso, fez-se a análise dos dados para pelo menos um dos resultados-chave por "intenção de tratamento"	não❑ sim❑ onde:
10.	Os resultados das comparações estatísticas inter-grupos foram descritos para pelo menos um resultado-chave	não❑ sim❑ onde:
11.	O estudo apresenta tanto medidas de precisão como medidas de variabilidade para pelo menos um resultado-chave	não❑ sim❑ onde:

A escala PEDro baseia-se na lista de Delphi, desenvolvida por Verhagen e colegas no Departamento de Epidemologia, da Universidade de Maastricht (*Verhagen AP et al (1988). The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomised clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. Journal of Clinical Epidemiology, 51(12):1235-41*). A lista, na sua maior parte, baseia-se num "consenso de peritos" e não em dados empíricos. Incluíram-se na escala de PEDro dois itens adicionais, que não constavam da lista de Delphi (os itens 8 e 10 da escala de PEDro). À medida que forem disponibilizados mais dados empíricos, pode vir a ser possível ponderar os itens da escala de forma a que a pontuação obtida a partir da aplicação da escala PEDro reflita a importância de cada um dos itens da escala.

O objetivo da escala PEDro consiste em auxiliar os utilizadores da base de dados PEDro a identificar rapidamente quais dos estudos controlados aleatorizados, ou quase-aleatorizqados, (ou seja, ECR ou ECC) arquivados na base de dados PEDro poderão ter validade interna (critérios 2-9), e poderão conter suficiente informação estatística para que os seus resultados possam ser interpretados (critérios 10-11). Um critério adicional (critério 1) que diz respeito à validade externa (ou "potencial de generalização" ou "aplicabilidade" do estudo clínico) foi mantido para que a *Delphi list* esteja completa, mas este critério não será usado para calcular a pontuação PEDro apresentada no endereço PEDro na internet.

A escala PEDro não deverá ser usada como uma medida da "validade" das conclusões de um estudo. Advertimos, muito especialmente, os utilizadores da escala PEDro de que estudos que revelem efeitos significativos do tratamento e que obtenham pontuação elevada na escala PEDro não fornecem, necessariamente, evidência de que o tratamento seja clinicamente útil. Adicionalmente, importa saber se o efeito do tratamento foi suficientemente expressivo para poder ser considerado clinicamente justificável, se os efeitos positivos superam os negativos, e aferir a relação de custo-benefício do tratamento. A escala não deve ser utilizada para comparar a "qualidade" de estudo clínicos realizados em diferentes áreas de terapia, principalmente porque algumas áreas da prática da fisioterapia não é possível satisfazer todos os itens da escala.

Modificada pela última vez em 21 de Junho de 1999
Tradução em Português vez em 13 de Maio de 2009
Ajustes ortográficos para a versão Português-Brasileiro em 12 de Agosto de 2010

ANEXO J: Resultados da validade interna dos estudos segundo a escala de PEDro

Escala PEDro	Palm (2012)	Brunoni (2013)	Loo (2012)	Loo (2010)	Blumberger (2012)	Bennabi (2014)
1	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
2	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
3	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
4	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
5	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
6	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
7	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
8	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
9	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
10	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
11	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Pontuação total	11	10	11	11	11	11

ANEXO K: Citação textual pertinente a cada item do estudo de Palm et al. (2012)

1 - p.243, ¶1, ln.1-6: "Twenty-two in- and outpatients of the Department of Psychiatry at the Ludwig-Maximilians University, Munich, Germany (14 female, mean age 57 years, range 36-79), having a major depressive episode (DSM-IV criteria; based on a clinical interview by an experienced psychiatrist) were recruited."
2 - p.243, ¶2, ln. 1-4: "Within a placebo-controlled cross-over design, patients were randomized in two groups (active/sham; sham/active) by the principal investigator (F.P.) using a PC-generated random number list."
3 – alocação secreta confirmada pelos autores.
4 - p.247, ¶2, ln. 3-5: "Both groups were comparable in terms of demographic measures, clinical characteristics, and cognitive performance at baseline."
5 - p.242, ¶2, ln. 5-6: "Patients, raters, and operators were blinded to treatment conditions."
6 - p.246, ¶1, ln. 4-5: "All operators, tDCS trained MD or PhD students, were blind to treatment conditions."
7 - p.246, ¶2, ln. 1-3: "The (…) rating scales and cognitive tests were administered by experienced raters blind to treatment conditions."
8 - p.247, ¶3, ln. 2-4: "The data of all 22 subjects were included in the analysis (last observation carried forward [LOCF])."
9 - p.247, ¶3, ln. 2-4: "The data of all 22 subjects were included in the analysis (last observation carried forward [LOCF])."
10 - p.247, ¶3, ln. 4-8: "In the Active/Sham group baseline HAMD scores decreased by 16% during active tDCS and by 8% during sham treatment. In the Sham/Active group HAMD scores decreased by 12% during sham tDCS and by 14% during active treatment."
11 - p.247, Tabela 2.

ANEXO L: Citação textual pertinente a cada item do estudo de Brunoni et al. (2013a)

1 - p.385, ¶1, ln. 1-6:" We included patients with unipolar, nonpsychotic MDD per *DSM-IV* criteria and confirmed by psychiatrists using the Mini-International Neuropsychiatric Interview. Only those with a 17-item Hamilton Depression Rating Scale score greater than 17, with low suicide risk, and aged between 18 and 65 years were included."
2 - p.384, ¶5, ln. 14-16:" A research assistant not directly involved in other aspects of the trial performed a 1:1:1:1 permuted block randomization…"
3 - p.384, ¶5, ln. 16-17:"… the allocation was concealed using a central randomization method."
4 - p.386, ¶3, ln. 3-4:" The groups were similar in clinical and demographic characteristics at baseline."
5 - p.385, ¶4, ln. 5-7:" The raters and patients were blinded to the treatment, and contact between participants was avoided to enhance study blinding."
6- Não.
7 - p.385, ¶4, ln. 5-7:" The raters and patients were blinded to the treatment, and contact between participants was avoided to enhance study blinding."
8 - p.386, ¶4, ln. 1-2:" Nine patients dropped out within the first 2weeks and 103 patients (85.8%) completed the entire trial."
9 - p.385, ¶10, ln. 3-5:" Analyses were conducted in the intention-to-treat sample according to the last observation carried forward through the time points."
10 - p.386, Tabela 1.
11 - p.386, Tabela 1.

ANEXO M: Citação textual pertinente a cada item do estudo de Loo et al. (2012)

1 - p.53, ¶1, ln. 1-7: “Sixty-four participants with a DSM-IV major depressive episode and with a score of >=20 on the Montgomery–Asberg Depression Rating Scale (MADRS) gave informed written consent and were enrolled as out-patients. Diagnosis was based on a structured assessment using the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) and confirmed in a clinical interview by a study psychiatrist.”
2 - p.53, ¶3, ln.1-3: “Participants were stratified by gender and age and randomly assigned by a computer-generated random sequence to active (n = 33) or sham (n = 31) treatment.”
3 - p.53, ¶3, ln. 6-8: “The treatment assignment was indicated by a code on study treatment sheets, which were concealed from raters.
4 - p.54, ¶3, ln.1-2: “The only significant difference between the active and sham groups at baseline was higher CORE scores for the active group.”
5 - p.53, ¶3, ln. 9-10: “…with participants and raters masked to group allocation.”
6 – cegamento confirmado pelos autores.
7 -p.53, ¶3, ln. 9-10: “…with participants and raters masked to group allocation.”
8 - p.55, Fig. 1
9 - p.53, ¶7, ln.4-5: “Intention-to-treat last-observation-carried-forward scores were used for the analyses…”
10 - p.55, Tabela 2
11 - p.55, Tabela 2

ANEXO N: Citação textual pertinente a cada item do estudo de Loo et al. (2010)

1 - p.2, ¶3, ln. 1-9:" Forty subjects with unipolar DSM-IV major depressive episode of up to 3 yr duration and a score >=20 on the Montgomery–Asberg Depression Rating Scale (MADRS; Montgomery & Asberg, 1979) were enrolled as outpatients. The diagnosis was based on a structured assessment using the MINI (MINI International Neuropsychiatric Interview; Sheehan et al. 1997) and confirmed in a clinical interview by a study psychiatrist…"
2 - p.2, ¶6, ln. 1-3:" Subjects were stratified by age and gender and then randomly assigned to active or sham treatment groups."
3 - confirmado pelos autores
4 - p.4, ¶4, ln. 1-2:" There were no significant differences between active and sham treatment groups at baseline…"
5 – blinding of all patients confirmado pelos autores
6 – blinding of all therapists confirmado pelos autores
7 -p.3, ¶1, ln. 4-6:" All ratings were conducted by a psychiatrist who was blinded to treatment condition…"
8 - p.3, Fig.1
9 - p.4, ln. 2-3:" Intention-to-treat last-observation-carried-forward scores were used for the analyses…"
10 - p.6, Tabela 2
11 - p.6, Tabela 2

ANEXO O: Citação textual pertinente a cada item do estudo de Blumberger et al. (2012)

1 - p.2, ¶5, ln. 5-13:" All subjects had a diagnosis of unipolar Major Depressive Disorder without psychotic features and were experiencing a Major Depressive Episode, as confirmed by the Structured Clinical Interview for the DSM-IV(SCID-IV). Subjects were required to have a score of >=21 on the 17-item Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD-17).Subjects were required to meet stage II criteria on the Thase Scale for treatment- resistance (failure to achieve remission or inability to tolerate two trials of an antidepressant from separate classes;"
2 - p.3, ¶1, ln. 1-4:"… subjects were randomly assigned using a computer-generated randomization list with the information stored on a centralized computer to receive either active or sham tDCS."
3 – alocação secreta confirmada pelos autores.
4 - p.3, ¶8, ln. 1-3:" The subjects' baseline clinical and demographic characteristics are summarized in Table1. There were no clinically important differences between groups."
5 - p.3, ¶1, ln. 7-8:" … with clinical raters and subjects blind to treatment group allocation."
6 – cegamento confirmado pelos autores.
7 -p.3, ¶1, ln. 7-8:" … with clinical raters and subjects blind to treatment group allocation."
8 - p.4, Fig. 1
9 - p.3, ¶6, ln. 1-2:" … and the analysis was conducted on an intention to treat basis."
10 - p.5, Tabela 2
11 - p.5, Tabela 2

ANEXO P: Citação textual pertinente a cada item do estudo de Bennabi et al. (2014)

1-p.2, ¶3, ln. 1-8:" Twenty-four patients (18 females, 6 males, mean 61.8 ± 16.3 years) meeting Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) criteria for unipolar depression were recruited from the psychiatric wards of the university hospital of Besançon (France). Patients were required to have a score P25 on the Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery and Asberg, 1979) and to meat at least stage II treatment resistant criteria (Montgomery and Asberg 1979; Rush et al., 2003)."
2- p.2, ¶4, ln. 4-7:" Following completion of baseline clinical measures, subjects were randomly assigned using a computer-generated randomization list with the information stored on a centralized computer to receive either active or sham tDCS."
3- alocação secreta confirmada pelos autores
4- p.3, ¶3, ln. 3-11:" Demographic characteristics did not differ across the treatment groups for age (t21 = 0.09, p = 0.93), gender (z = 1.33, p = 0.09) or educational level (t21 = 1.72, p = 0.18). Statistical analyzes revealed no difference at baseline between active and sham stimulations groups in depression severity (HDRS: t21 = 0.66, p = 0.51; MADRS: t21 = 1.72, p = 0.1; BDI: t21 = 0.25, p = 0.8), anxiety level (STAI-A: t21 = 0.78, p = 0.44: STAI-B: t21 = 0.25, p = 0.81), psychomotor retardation (SRRS: t21 = 0.49, p = 0.63) and all cognitive performances (Table 2: ps > 0.05)."
5- p.2, ¶5, ln. 11-13:" Predefined codes assigned to either real or sham stimulation were used to start the stimulator and thus allowed for a double-blind study design."
6- p.2, ¶5, ln. 11-13:" Predefined codes assigned to either real or sham stimulation were used to start the stimulator and thus allowed for a double-blind study design."
7- blinding of all assessor confirmado pelos autores
8- p.3, ¶3, ln. 12-13:" One patient experienced mania and was subsequently withdrawn from the trial."
9- confirmado pelos autores
10- p.3, ¶2, ln. 1-7:" Concerning our primary outcome (HDRS 21) the mixed model revealed no significant differences between the two groups (F(2,28) = 0.37, p = 0.69) (Fig. 1a). The score decreased from 40% and 45.6% in active and sham groups respectively. ANCOVA showed no significant effect of the main factor 'time' in both rating scales at T2 (HDRS p = 0.17; MADRS: p = 0.35), T3 (HDRS p = 0.08; MADRS: p = 0.18) or T4 (HDRS p = 0.80; MADRS: p = 0.85)."
11- p.3, Fig.1.