Marina **L**opes **M**oreno

Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) e escitalopram na mudança do desempenho cognitivo em pacientes com transtorno depressivo maior de um ensaio clínico randomizado, paralelo, duplo-cego e placebo-controlado

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências

Programa de Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. André Russowsky Brunoni

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Moreno, Marina Lopes
Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) e escitalopram na mudança do desempenho cognitivo em pacientes com transtorno depressivo maior de um ensaio clínico randomizado, paralelo, duplo-cego e placebo-controlado / Marina Lopes Moreno. -- São Paulo, 2019.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Psiquiatria.
Orientador: André Russowsky Brunoni.

Descritores: 1.Depressão 2.Neuropsicologia 3.Cognição 4.Estimulação transcraniana por corrente contínua 5.Memória de curto prazo 6.Psiquiatria 7.Antidepressivo

USP/FM/DBD-198/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a todos os pacientes voluntários que participaram dessa pesquisa a auxiliaram na construção do conhecimento para que eles e todas as pessoas hoje sob o diagnóstico de depressão possam viver com a maior qualidade de vida possível.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para que esse trabalho fosse realizado. Agradeço em especial aos colegas de grupo de pesquisa, além de agradecimento especial ao Prof. André Russowsky Brunoni e ao Prof. Renério Fráguas Jr. por toda ajuda e conhecimento transmitido durante a execução do projeto.

Agradeço também aqueles que indiretamente estiveram envolvidos em dar suporte pessoal para que esse projeto fosse executado. Em especial a todo o suporte oferecido por Susi, Roberto, Natália, Matheus, Charles e Nuci.

Agradeço, de forma mais ampla, a todos os professores que incentivam seus alunos a seguirem a carreira acadêmica, em meu caso, destaco a atuação das professoras Cristina e Roseli, que souberam me despertar para o gosto pela ciência.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Resumo da bateria neuropsicológica p.15
Figura 2 – Representações Gráficas modelo 1: Domínio Cognitivos p.22
Figura 3 – Representações Gráficas modelo2: Domínios Cognitivos p.23
Figura 4 – Representações Gráficas modelo3: Domínio Cognitivos p.24
Figura 5 – Representações Gráficas Modelo 1: Por testes p.26
Figura 6 – Representações Gráficas modelo2: Por testes p.27
Figura 7 – Representações Gráficas modelo3: Por testes.....p.28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características e demográficas da amostra..... p.18
Tabela 2 – Bateria Neuropsicológica antes (Semana 0) e após (semana 10) intervenções p.19
Tabela 3 – Modelos Lineares de Efeitos Mistos.....p. 21
Tabela 4 – Análise de efeitos lineares mistos para cada teste aplicado.....p.25

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação: Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011. Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS
LISTA DE TABELAS
RESUMO
ABSTRACT
1.INTRODUÇÃO.....1
1.1. Diagnóstico no Transtorno Depressivo Maior (TDM).....2
1.2. Neuropsicologia da depressão.....2
1.3. Antidepressivos e Cognição.....3
1.4. Estudos de neuroimagem e déficits cognitivo no TDM.....3
1.5. Técnicas de Estimulação Cerebral Não-Invasiva (TECNI).....5
1.6. Efeitos cognitivos da ETCC.....7
2. OBJETIVOS.....9
3. MÉTODOS.....10
3.1. Desenho do estudo.....10
3.2. Participantes.....10
3.3. Intervenções 11
3.4. Escalas Clínicas.....12
3.5. Avaliações Neuropsicológicas.....12
3.6. Análises Estatísticas.....16
4.RESULTADOS.....18
4.1. Dados iniciais.....18
4.2. Modelos lineares de efeitos mistos.....20
5.DISCUSSÃO.....29
5.1. Limitações e forças do estudo.....33
5.2. Implicações Clínicas.....34
6. CONCLUSÃO.....36
6.1. Informações sobre fontes financiadoras.....36
7. BIBLIOGRAFIA.....37

Moreno ML. *Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) e escitalopram na mudança do desempenho cognitivo em pacientes com transtorno depressivo maior de um ensaio clínico randomizado, paralelo, duplo-cego e placebo-controlado* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução: Os déficits cognitivos no Transtorno Depressivo Maior (TDM) estão associados com baixa qualidade de vida e risco aumentado de suicídio. Foi investigado se a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) é capaz de realizar mudanças na cognição de forma diferente ao antidepressivo e ao grupo placebo. **Métodos:** Foram realizadas análises exploratórias sobre dados da avaliação neuropsicológica de 243 pacientes com TDM participantes estudo Escitalopram vs. Electric Current Therapy for Treating Depression Clinical Study (ELECT-TDCS), um estudo placebo controlado, de não-inferioridade que comparou a eficácia de 22 sessões de ETCC com sessões de 2mA por 30min, versus o uso do antidepressivo escitalopram com dose de 10mg/dia. Uma bateria neuropsicológica foi aplicada no momento inicial (semana 0) e final (semana 10), avaliando os domínios velocidade de processamento, fluência verbal e memória de trabalho. Modelos lineares mistos foram utilizados para avaliar mudanças no desempenho cognitivo em cada grupo, além de variáveis confundidoras (idade, escolaridade, gênero, uso de benzodiazepínicos, número de episódios depressivos e duração do episódio atual) e melhora da depressão. **Resultados:** Não foi encontrada deterioração no desempenho cognitivo em nenhum grupo. Pacientes que receberam ETCC apresentaram melhora significantemente menor que o grupo placebo no domínio Velocidade de Processamento e no teste Códigos para os três modelos de análise. O grupo escitalopram apresentou melhora significativamente menor no domínio Velocidade de Processamento para os modelos 1 e 2 e em todos os modelos para o teste Trilhas A. Além disso apresentou maior melhora na Fluência Verbal comparado ao grupo placebo. Não foram encontradas diferenças significativas entre ETCC e escitalopram. **Conclusão:** A ETCC pré-frontal não apresentou diferenças significativas em relação ao escitalopram na performance cognitiva, mas ambos os tratamentos apresentaram piora nos efeitos de prática quando comparados ao grupo placebo para o domínio Velocidade de Processamento. Mais estudos são necessários para entender os mecanismos envolvido nos efeitos da ETCC na cognição.

Descritores: depressão; neuropsicologia; cognição; estimulação transcraniana por corrente contínua; psiquiatria; antidepressivo.

Moreno ML. *Changes in cognitive performance after transcranial direct current stimulation and escitalopram in major depressive disorder patients of a randomized clinical trial, parallel, double-blind and sham-controlled* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

Introduction: Cognitive deficits in major depressive disorder (MDD) are associated with low quality of life and higher suicide risk. We investigated whether transcranial direct current stimulation (tDCS) change cognitive performance in different patterns than escitalopram or placebo group in MDD patients. **Methods**: An exploratory analysis on cognitive performance was conducted in 243 depressed patients from the Escitalopram vs. Electric Current Therapy for Treating Depression Clinical Study (ELECT-TDCS), a sham-controlled, non-inferiority study that compared the efficacy of 22 sessions of 2mA, 30-min, tDCS vs. escitalopram 20mg/day. A neuropsychological battery was applied at baseline and endpoint (10 weeks of treatment) for the domains of processing speed, verbal fluency and working memory. Linear models were used to evaluate changes according to group, confounding variables (age, years of schooling, gender, benzodiazepine use, number of depressive episodes and duration of the current episode) and depression improvement. **Results:** No deterioration in cognitive performance was found in any group. Patients who received ETCC showed a significantly lower improvement than the placebo group in the Processing Speed domain and in the Symbol Digit-Coding test for the three models of analysis. The escitalopram group showed significantly lower improvement in the domain of Processing Speed for models 1 and 2 and in all models for the Trail Making Test A. In addition, it presented greater improvement in Verbal Fluency compared to the placebo group. No significant differences were found between ETCC and escitalopram. **Conclusion:** The prefrontal ETCC did not present significant differences in relation to escitalopram in cognitive performance, but both treatments presented worsening effects of practice when compared to the placebo group in Processing Speed Domain. More studies are needed to understand the mechanisms involved in the effects of ETCC on cognition.

Descriptors: depression; neuropsychology; cognition; transcranial direct current stimulation; psychiatry; antidepressive agents.

1. INTRODUÇÃO

Os primeiros registros do que hoje se conhece como Transtorno Depressivo Maior (TDM), foram realizados por Hipócrates na tentativa de encontrar explicações não mitológicas e sobrenaturais ao quadro traduzido como “uma afecção sem febre, na qual o espírito triste permanece sem razão fixado em uma mesma ideia, constantemente abatido” (1). Por ele foi cunhando o termo Melancolia (mêlas = negro e kholê = bile), baseado na teoria dos 4 humores, onde a bile negra seria responsável pelo humor deprimido.

Desde então, apesar dos avanços em formas prevenção, tratamento e diagnóstico do transtorno, a prevalência global do TDM atingiu 322 milhões de pessoas em 2015, cerca de 4,4% da população mundial, sendo a prevalência maior entre as mulheres (5.1%) em relação aos homens (3.6%). O TDM é também o maior responsável por anos vividos com incapacidade (7.5%) e de números de suicídios (800 mil casos ao ano). Esses números parecem vir crescendo já que de 2005 á 2015 houve um aumento de 18,4% no número de pessoas vivendo com depressão no mundo (2).

No Brasil, o número total de casos ultrapassa 11,5 milhões ao ano, correspondendo a 5,8% da população. Também é o maior responsável por anos vividos com incapacidade, ultrapassando a taxa global e chegando ser responsável por 10.3% (2,1 milhões) (2). O quadro se agrava ainda mais quando olhamos para os grandes centros urbanos. Apenas em São Paulo a prevalência ao longo da vida do TDM chega a 16,9% (3). O crescente processo de urbanização parece estar ligado com o crescimento dos índices. Indivíduos que vivem em centro urbanos tem risco aumentado de desenvolvimento do transtorno, A exposição a poluição visual, auditiva e do ar, condições inadequadas de moradia, dietas com baixa qualidade, falta de atividade física, crise econômica e interações socais pobre são fatores urbanos que contribuem para o aumento do risco. De forma preliminar fatores como a microbiota intestinal e a relação entre o sedentarismo, uso de tecnologia e depressão na sociedade urbana vem sendo investigados.

1.1. Diagnóstico no Transtorno Depressivo Maior (TDM)

O diagnóstico atual do TDM é definido pelo Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V) (4) como a presença de ao menos 5 sintomas, sendo um deles humor deprimido ou perda de prazer ou interesse. Os outros sintomas incluem perda ou ganho de peso, alterações no sono, diminuição de nível de atividade, sentimento de culpa ou desvalia, fatiga/perda de energia, enfraquecimento da concentração e ideação suicida (4).

1.2. Neuropsicologia da depressão

Acompanham esses sintomas, persistentes déficits cognitivos em domínios como atenção, memória de trabalho, aprendizado verbal, memória visuoespacial, funções executivas, velocidade de processamento e velocidade psicomotora (5,6) e estão relacionados com desabilidade, pobre funcionamentos psicossocial, baixa qualidade de vida e maior risco de suicídio (7–10).

A presença de déficits cognitivos também se relaciona a funcionalidade. Um pesquisa (11) afirma que mesmo em remissão dos sintomas depressivos a queda da funcionalidade se mantém. Para investigar a relação dessa queda com os déficits cognitivos que acompanham o TDM, foi aplicada Scale of Independent Functioning (MISF) em 48 pacientes com histórico de depressão avaliados durante a após episódio depressivo. Entre os participantes, 60% continuaram com baixos escores para funcionalidades e a persistência dos déficits nos domínios cognitivos atenção, fluência verbal, raciocínio espacial e aprendizado verbal estiveram relacionados com esses escores e com maior número de internações.

Em revisão clínica (7), foi reafirmado o caráter residual desses déficits mesmo em períodos de remissão. Especialmente os domínios funções executivas e atenção que apresentaram efeitos de mediação em relação a baixos níveis de funcionalidade, e dificuldades ocupacionais e nas relações psicossociais.

Déficits em funções executivas, velocidade psicomotora e funcionamento cognitivo global também se associam com a intensidade da ideação suicida e

fator de risco para suicídio, havendo possível relação entre a atividade pré-frontal e o número de tentativas (10). Há também indícios da relação entre déficits cognitivos e insônia em pacientes com TDM (12) .

Além das funções executivas, a capacidade de fluência verbal , essencialmente a categoria semântica, encontra-se alterada no TDM mesmo em estado eutímico (13). Esses déficits podem estar relacionados ao pobre funcionamento da teoria da mente e acompanham menor funcionamento em testes com estímulos afetivos com pior desempenho no reconhecimento de expressões faciais e viés atencional para estímulos com valência negativa. (14,15).

1.3. Antidepressivos e Cognição

Apesar do impacto significativo dos déficits cognitivos na qualidade de vida e funcionalidade dos pacientes, ainda há dificuldade de se atingir a remissão desses déficits através do tratamento com antidepressivos.

Um estudo de revisão sistemática e meta-análise (16) demonstrou que antidepressivos tem um pequeno efeito positivo sobre as habilidades velocidade de processamento e recordação tardia em pacientes com TDM.

Em estudo (9) investigando os efeitos inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (SNRI) e inibidores seletivos da recaptação da serotonina (SSRI) na cognição de 73 pacientes deprimidos, foram encontrados déficits iniciais em memória de trabalho visual e sustentada, atenção seletiva, controle inibitório e funções executivas e controle inibitório em comparação com grupo controle saudável. Após o tratamento, ambos os grupos apresentaram melhora significativa no desempenho cognitivo em todos os domínios avaliados, contudo, tanto grupo que recebeu SSRI como o que recebeu NSRI não conseguiu alcançar a remissão desses déficits em relação ao grupo controle.

1.4. Estudos de neuroimagem e déficits cognitivo no TDM

Associa-se ao comprometimento cognitivo no TDM, alterações no funcionamento cerebral. Segundo estudo de revisão (17), os principais sistemas

envolvidos na neurofisiologia da depressão são: medial prerontal limbic network (MPFLN), incluindo a amigdala, córtex cingulado anterior e o córtex pré-frontal medial, regiões moduladas pelo neurotransmissor serotonina; e reward network (RN), formado pelo estriado ventral e por conexões entre as regiões orbito-frontal e córtex pré-frontal medial, mediadas pelo neurotransmissor dopamina. Em relação a esses sistemas, na depressão haveria hiperativação frente a estímulos negativos na interconectividade no MPFLN e hipoativação de regiões do RN frente a estímulos positivos. Foram também encontradas evidências de diminuição de matéria branca interconectando o córtex pré-frontal e regiões sub-corticais e de hiperativação da região pré-frontal ventromedial e hipoativação do córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) (18). Os resultados são sugestivos de uma falha nos sistemas de regulação “top-down” da amigdala e regiões pré-frontais ventromediais pelo córtex pré-frontal dorsolateral.

Outro sistema neural alterado no TDM é o default mode network (DMN), que inclui porções e interconexões de regiões pré-frontais, como o córtex pré-frontal medial (mPFC) e o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL). Essa região é responsável por processos auto-referenciais como reflexão e ruminação e em indivíduos saudáveis, tende a estar menos ativa durante a execução de um teste do que quando não se está engajado em nenhuma atividade. Os pacientes com TDM, entretanto, não parecem ser capazes de adequadamente desativar esse sistema. Essa dificuldade na ativação persiste mesmo em pacientes em remissão e está relacionada a piora no desempenho em tarefas de memória de trabalho(19–21)

Além disso, diferenças de funcionamentos entre os hemisférios veem sendo observadas. Segundo a teoria de Assimetria hemisférica na Depressão, o TDM é caracterizado por uma hiperativação relativa do CPFDL direito e hipoatividade do CPFDL esquerdo. Em pesquisa por neuroimagem, (22) compararam voluntários saudáveis e deprimidos submetidos a tarefa de julgamentos emocionais enquanto passavam pelo exame de Ressonância Magnética funcional e observaram que nos pacientes deprimidos, a hipoatividade do CPFDL esquerdo esteve relacionada com julgamentos emocionais com viés negativo, enquanto que a hiperatividade do CPFDL direito foi relacionada com a modulação da atenção.

Na tentativa de reverter os processos patológicos do funcionamento cerebral no TDM, técnicas de estimulação cerebral não-invasiva (TECNI) vem sendo estudadas. Elas agem diretamente nos circuitos alterados e possibilitam a modulação de áreas alvo, seja por excitação ou inibição, possibilitando resultados promissores na redução dos sintomas depressivos (23–26) e efeitos na melhora da cognição tanto de voluntários saudáveis (27) como no TDM (28,29). Os achados referentes ao uso de TECNIs ajudam a comprovar a hipótese da falha no sistema de regulação "top-down", já que técnica neuromodulatória de estimulação magnética transcraniana (EMT) e a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), com ação focal sobre regiões do córtex pré-frontal , principalmente o CPFDL, tem se mostrado efetivas na quebra do padrão de ativação reversa e melhora dos sintomas depressivos. (25,28,30,31)

Outras vantagens da do uso das TECNIs em relação a tratamento padrão com antidepressivos é a presença de menos efeitos colaterais e maior tolerabilidade em comparação aos medicamentos (25,32–34).

1.5. Técnicas de Estimulação Cerebral Não-Invasiva (TECNIs)

Há dois milênios existem relatos do uso de correntes elétricas para o tratamento de doenças, especialmente aquelas envolvendo a região da cabeça. No império romano já era utilizado o peixe torpedo, que produzia correntes elétricas aplicadas sobre o escalpo em pessoas que sofriam de dores de cabeça (35). A partir dos séculos XVII e XVIII com o avanço da tecnologia e possibilidade de armazenamento de energia em baterias, e com a descoberta por Galvani de que músculos e nervos eram eletricamente estimuláveis, o campo da estimulação elétrica se disseminou e Aldini, sobrinho de Galvani, pela primeira vez (36), relatou a aplicação de eletricidade sobre a região da cabeça para tratamento de pacientes com melancolia severa com aparente melhora dos sintomas.

A técnica inicialmente artesanal e sem parâmetros definidos, Aldini experimentava os parâmetros e utensílios nele mesmo como forma de ajuste (36), transformou-se graças ao trabalho incessante de pesquisadores ao longo

dos séculos. Com o aperfeiçoamento e avanço tecnológico foram desenvolvidas as atuais técnicas neuromodulatórias não-invasivas. Destacam-se, em especial no tratamento da depressão, a eletroconvulsoterapia (ECT), a estimulação magnética transcraniana (EMT) e a estimulação elétrica por corrente contínua (ETCC).

Apesar de resultados positivos quanto resposta e remissão de quadro depressivo refratários, a ECT apresenta efeitos cognitivo adversos e necessita de procedimentos mais complexos como o uso de anestesia e a necessidade de ser aplicado por profissional médico (37). A EMT também vem apresentando eficácia (25) no tratamento do TDM, mas com o contraponto de necessitar de aparelho tecnológicos de alto-custo e a presença de aplicador especializado em todas as aplicações.

Nesse contexto, a ETCC vem sendo investigada como técnica de mais fácil aplicação e com menores custos que as opções anteriores (38). A técnica se dá através da aplicação de corrente constante e de baixa intensidade sobre o escalpo utilizando de dois eletrodos.

Comparando mecanismos de ação, enquanto ECT e EMT induzem diretamente o disparo de potenciais de ação, a ETCC, através de mudança na concentração de íons no meio extracelular, facilita (ânodo) ou dificulta (cátodo) o disparo, sem de fato executá-lo (39). Esses efeitos, entretanto, são dependentes da duração e intensidade da estimulação. Algumas pesquisas mostram que em estimulações de longa duração, a ETCC anódica acaba por inibir a excitabilidade cortical (40,41) e níveis mais elevados de corrente na polaridade cátodo podem levar ao aumento da excitabilidade cortical (42).

Apesar de o efeito da interação entre parâmetros de estimulação e polaridade ainda não estar completamente claro, a ETCC de forma geral induz neuroplasticidade glutamatérgica, levando a mudanças duradoras na excitabilidade cortical (39,40,43,44) e interage com neurotransmissores como dopamina, acetilcolina e ácido gama-aminobutrínico (31,45–47). Além disso, efeitos neuroplasticos de potencialização e despotencialização a longo prazo (LTP e LTD) são obtidos após ETCC (41).

Em termos de alcance dessa TECNI, os efeitos da ETCC chegam até áreas distantes no local de estimulação, sugerindo que possível modulação da

conectividade entre áreas cerebrais através de processos “top-down” e “bottom-up”, incluindo interconexões com áreas responsáveis pela cognição e processamento emocional (31).

Uma recente meta-análise mostrou que a ETCC apresenta significativa eficácia na resposta e remissão em pacientes com TDM relativa ao placebo, com eficácia comparável a outras TECNIs, como a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) (25). Além de apresentar menor custo de aplicação, há dispositivos que podem ser levados para casa e realizada auto aplicação pelo paciente (48) sugerindo que o aperfeiçoamento dos parâmetros de estimulação possam levar ao desenvolvimento de técnica efetiva, bem tolerada e de baixo custo, tornando-se em comparação a outras TECNIs, mais acessível a grande parte da população, inclusive aquelas que apresentam contraindicação ao uso de antidepressivos (49) ou como terapia adicional ao tratamento medicamento, com demostrada eficácia na interação do uso da ETCC e sertralina em pacientes com TDM (24,50).

1.6. Efeitos cognitivos da ETCC

A ETCC aplicada em voluntários saudáveis vem apresentando eficácia na melhora do desempenho cognitivo nos domínios memória de trabalho, atenção, controle cognitivo e velocidade de processamento (27,51) e na diminuição de cognição ruminativa (52). Entretanto, esses estudos apresentam baixo poder estatísticos e quando analisados duas meta-análises diferentes os resultados foram contraditórios. Na primeira meta-análise (53), o efeito no desempenho de memória de trabalho foi confirmado para estimulação ETCC anódica, com influência dos parâmetros de estimulação (quando maior densidade de corrente, maiores os efeitos). Na segunda meta-análise (54), não foi encontrada diferenças significantes na cognição após ETCC e o autor recomendou que futuros estudos incluíam desenhos experimentais com maior poder estatístico para que então seja possível observar maiores tamanhos de efeito.

Entre os pacientes deprimidos, alguns estudos mostraram que a ETCC pode melhorar a performance em domínios cognitivos específicos, como

atenção, memória de trabalho, controle cognitivo e velocidade de processamento (15,29). Entretanto os dados na literatura são contraditórios e a maioria desses estudos apresentam dados com baixo poder estatístico. Em uma meta-análise recente (28) usando dados de ensaios clínicos randomizados com paciente deprimidos, a ETCC ativa não mostrou melhora da cognição em 12 medidas cognitivas investigadas, comparada ao grupo placebo. Os resultados indicam que após a ETCC houve redução da velocidade de processamento, contrariando as observações prévias de ganhos induzidos pela ETCC no TDM. Entretanto, em meta-análise anterior, a estimulação anódica em deprimidos mostrou eficácia na melhora cognitiva, especialmente relacionada aos parâmetros de estimulação (53). Algumas pesquisas (55,56) tem sido realizadas a partir da hipótese de que a atividade durante a estimulação possa exercer efeito “functional targeting”, potencializando a eficácia da ETCC.

Contudo, comparações entre a melhora no desempenho cognitivo com aplicação do ETCC ou antidepressivos ainda são escassas. Em relação a eficácia na resposta e remissão de quadro depressivo, o estudo ELECT-tDCS (23) avaliou 240 pacientes em ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo controlado de não-inferioridade comparou o uso do ETCC ao do antidepressivo escitalopram no tratamento do TDM. Os resultados indicarem eficácia do ETCC e do escitalopram em relação ao grupo placebo, mas não foi possível atestar a não-inferioridade em relação ao antidepressivo. Os dados de desempenho cognitivo do ELECT-tDCS não foram analisados pelo pesquisador do ELECT-tDCS e constituíram o objeto do presente estudo de doutorado.

A hipótese do presente estudo é que a ETCC possa mudar o desempenho cognitivo em padrões diferentes dos observados no grupo duplo-placebo (estimulação simulada e medicamento placebo) ou com o uso do escitalopram, verificando efeitos deletérios ou pró-cognitivo (hipótese bicaudal). Como hipótese secundária, foi considerado que algumas das seguintes variáveis sexo, gênero, anos de escolaridade, uso de benzodiazepínicos, número de episódios depressivos, duração do episódio atual e melhora da depressão possam influenciar no padrão de melhora ou piora da performance cognitiva.

2. OBJETIVOS

O objetivo do presente estudo foi investigar através de análises exploratórias sobre os dados da bateria neuropsicológica pela qual passaram os participantes do ELECT-tDCS, a influência da ETCC na performance cognitiva de pacientes deprimidos em comparação a pacientes que receberam tratamento com escitalopram e ao grupo controle. Além disso, como objetivo secundário, foi verificada a influência de variáveis sociodemográficas e clínicas como sexo, gênero, anos de escolaridade, uso de benzodiazepínicos, número de episódios depressivos, duração do episódio atual e melhora da depressão na mudança no desempenho cognitivo em cada um dos grupos.

3. MÉTODOS

3.1. Desenho do estudo

O presente estudo é formado de análises exploratórias de dados de 243 participantes do estudo ELECT-TCDS, um estudo de não-inferioridade, randomizado, duplo cego, paralelo, placebo controlado que investigou a eficácia da ETCC em pacientes com TDM comparado com escitalopram (23). Ele foi conduzido pelo Hospital Universitário da Universidade de São Paulo e pelo Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina na Universidade de São Paulo, com o período de recrutamento de julho de 2013 a agosto de 2016. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (CAEE 10173712.1.3001.0068). O termo de consentimento livre esclarecido foi preenchido por todos os participantes. O cálculo do tamanho amostral foi publicado anteriormente, mas estará disponível no anexo 1.

Os participantes do ELECT-TDCS foram randomizados em 3 grupo, placebo (ETCC simulada e pílula placebo), escitalopram (ETCC simulada e escitalopram) e ETCC (ETCC ativa e pílula placebo), na razão de 2:3:3. Alocação em cada grupo foi realizada através da geração computadorizada de códigos randomizados. Esses códigos eram inseridos diretamente no dispositivo de ETCC, indicando a execução da estimulação ativa ou simulada. Os códigos foram manipulados por pessoa não diretamente envolvida na pesquisa. Participantes, avaliadores e operadores foram mantidos blindados quanto a alocação.

3.2. Participantes

Todos os participantes foram triados por psiquiatras e psicólogos treinados. O diagnóstico de TDM foi feito de acordo com os critérios do DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition) (4) , incluindo o uso da Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) (57).

Os critérios de inclusão foram ter idade entre 18 e 75 anos; escore na Hamilton Depression Rating Scale – 17 itens (HDRS-17)(58) $\geq$ 17; apresentar

baixo risco de suicídio (avaliado através do questionário MINI); não estar sobre tratamento com antidepressivo ou passar por fase de desmame e o uso de benzodiazepínicos foi permitido ao máximo de 20mg/dia de clonazepam ou equivalente.

Os critérios de exclusão foram não possuir outros transtornos psiquiátricos (exceto por ansiedade) e transtornos de personalidade, não apresentar quadros de lesões cerebrais, demências, gravidez; história de doenças neurológicas; não ter contraindicações para o uso da ETCC (e.g. placas metálicas no crânio, não ter feito uso de escitalopram no episódio atual nem ter participado de pesquisas anteriores ou concomitantes com o uso de ETCC ou fármacos; Para a presente análise exploratória foi adicionado o critério de exclusão não ser alfabetizado; e possuir dificuldades físicas que impossibilitassem a realização do testes (i.e. deficiência auditiva ou visual ou problemas motores nos membros superiores, impossibilitando a escrita).

3.3. Intervenções

A ETCC foi realizada de acordo com o sistema OLE(59). Os eletrodos foram posicionados sobre o CPFDL esquerdo (ânodo) e direito (cátodo). Essa montagem é baseada em estudos de neuroimagem (60) que mostram hipoatividade do CPFDL associada a sintomas de depressão. A EMT excitatória de alta frequência (61) e ETCC anódica (62) vem sendo adotadas a validadas com aplicação sobre o CPFDL esquerdo na TDM. No caso da estimulação inibitória,, EMT de baixa frequência ou ETCC catódica, sobre o CPFDL direito também tem sido adotada em ensaios clínicos com pacientes deprimidos(63).

A montagem bifrontal está de acordo com teoria da assimetria hemisférica da depressão, demostrando ativação anormal do CPFDL direito durante o TDM. Essa montagem tem demostrado eficácia e segurança (24), e tendo estado relacionada a melhoras na cognição (29).

Foram utilizados os equipamentos da Soterix CT (SoterixMedical, New York, NY) e empregadas correntes de 2 mA por 30 minutos, por 3 semanas diariamente (exceto fins de semana) e então semanalmente por mais 7 semanas,

totalizando 22 estimulações no total. Pacientes foram orientados a permanecer em repouso durante a estimulação.

A estimulação simulada foi aplicada pelo mesmo protocolo, com a diferença de que a corrente elétrica ficava ligada apenas pelos 30 segundos iniciais ao ligar a máquina e nos 30 segundos finais, ao encerrar a estimulação. Nos 15 segundos iniciais e finais da corrente, uma rampa de subida ou decida da eletricidade foi realizada, simulando possíveis sensações cutâneas (i.e. leves, formigamento/queimação) que a estimulação ativa gera. Esse método foi adaptado a partir de estudos anteriores (24, 62). Esse método de cegamento se mostrou tão eficaz quanto a pílula placebo no estudo SELECT-TDCS (65).

O escitalopram ou pílula placebo foi ministrado na dose de 10mg/dia pelas 3 primeiras semanas e 20 mg/dia nas semanas subsequentes.

3.4. Escalas Clínicas

Para coleta de dados clínicos dos pacientes, o presente estudo utilizou a resultados da escala HDRS-17(58) aplicada no dia inicial, antes do começo das intervenções e após 10 semanas, no último dia de estimulação. Também foram selecionadas duas respostas do questionário principal do ELECT-tDCS acerca do quadro clínico, elas foram “Quantos episódios de depressão você já teve durante a vida?” e “Qual a duração, em meses, do episódio atual?”.

Para o rastreio de possíveis quadros demenciais ou alterações neurológicas , também foram analisados dados da escala do Montreal Cognitive Assessment (MOCA) (66,67).

3.5. Avaliação Neuropsicológica

A bateria neuropsicológica foi aplicada antes da primeira estimulação ativa ou simulada e cerca de 30-50 min após a última (ao fim de 10 semanas). A aplicação foi realizada por equipe treinada de psicólogos em ambiente controlado, sem interferências de barulhos externos e com mesas, cadeira, iluminação e material (i.e., estímulos, impressos, lápis etc.) adequados. A bateria

teve a duração aproximada de 40 minutos. Os testes utilizados estão descritos a abaixo e exibidos no quadro 1:

a) Teste Trilhas (TT- A e TT- B) (68): mensura atenção, memória de trabalho, escaneamento visual, atividade psicomotora , funções executivas e flexibilidade cognitiva. O escore principal do teste é dado pelo tempo, em segundos, que o participante leva para completar a tarefa. Outros escores como TT-B -A ou TT-A/TT-B não foram utilizados, devido não apresentarem maior sensibilidade que o escore principal para identificação de déficits gerias no TDM (69). O escore do teste poderia variar de 0 a 300 segundos, sendo que após 5 minutos, se o participante não houvesse conseguido terminar o teste, ele era interrompido. Quão mais rápido o paciente responder, e então menor seu escore, maior é seu desempenho. desempenho. Na parte A do teste, eram instruídos a ligar, em ordem numérica, sem tirar o lápis do papel número de 1-25. Na parte B, o participante foi orientado a ligar, em ordem numérica e alfabética, de modo alternado, números de 1 a 13 e letras de A a M (1-A-2-B-3-4-D...). O teste foi escolhido por ser sensível diminuição de velocidade de processamento e déficits em funções executivas, com estudos prévios pacientes (13,70) apresentando evidências que pacientes deprimidos tendem a apresentar pior performance no TT-A e B, mesmo em estado eutímico.

b) Teste Dígitos: é subteste da Escala Wechesler de Inteligência para Adultos, versão brasileira (WAIS-III) (71), que mensura atenção, manipulação mental e memória de trabalho verbal. Ele é dividido em duas partes. A primeira é dígitos ordem direta, nela o aplicador lê uma sequência de números em voz alta e o participante deve repetir na sequência em que ouviu. O número de dígitos da sequência se torna progressivamente maior e o teste é interrompido quando há mais do que dois erros no mesmo item. A segunda é a dígitos ordem indireta, ela é igual a anterior, com a única diferença que o participante deve repetir a sequência na ordem inversa da que foi ouvida. O escore do teste é de 0-

16 na ordem direta e de 0-4 na ordem indireta, com maiores escores indicando melhores desempenhos. Esse teste foi escolhido por ser um bom indicador de memória de trabalhado, habilidade relacionada ao efeito da ETCC no CPFDL(53) e que se mostra comprometida em pacientes com TDM, mesmo em estado eutímico (13,70).

c) Teste Códigos: é um subteste da Escala Wechesler de Inteligência para Adultos, versão brasileira (WAIS-III) (71), que mensura atenção e velocidade de processamento. No teste, é apresentada uma sequência de números pareados a um símbolo cada. Abaixo, uma sequência grande de números é apresentada sem os respectivos símbolos. A tarefa do participante é completar o espação abaixo de cada número com o símbolo correspondente. A pontuação é dada pelo número de associações corretas feitas dentro de 2 minutos. Esse escore pode variar de 0 a 133, com maiores escores indicando melhores desempenhos. Esse teste foi escolhido como medida de velocidade de processamento e por possível potencial preditivo de resposta ao tratamento antidepressivo (72).

d) Teste de Fluência Verbal (73) que mensura a fluência verbal fonética (FAS) e semântica (animais e frutas). A tarefa proposta é que o participante lembre o máximo de palavras possíveis em 1 minuto. Para a categoria fonética, as palavras devem começar com as letras F, A e S. Na categoria semântica, as palavras devem estar dentro das categorias animais e frutas. O escore é formado pela soma do número de palavras recordada em cada item, com maiores escores indicando maiores desempenhos. Esse teste foi escolhido por apresentar comprometimento em deprimidos mesmo em estado eutímico (13,70). Além disso, o teste se diferencia do anteriores, relacionados a atenção e funções executivas, para se correlacionar com habilidades de linguagem (74). Há indícios de que ele abarque uma da habilidades que compõem a Teoria da Mente e encontra-se alterado na depressão (14).

Quadro1. Resumo Bateria Neuropsicológica					
Teste	**Escore**	**Tipo de medida**	**Direção da pontuação**	**O que avalia**	**Agrupados por domínios gerais**
Testes Trilhas A(68)	0-300 segundos	Tempo para completar o teste	Negativa	Atenção, Funções Executivas e Velocidade de Processamento	Velocidade de Processamento
Testes Trilhas B(68)	0-300 segundos	Tempo para completar o teste	Negativa	Atenção, Funções Executivas, Flexibilidade Cognitiva e Velocidade de Processamento	Velocidade de Processamento
Teste Códigos (WAIS III)(71)	0-133 pontos	Número de respostas corretas	Positiva	atenção e Velocidade de Processamento	Velocidade de Processamento
Teste Dígitos - ordem direta (WAIS-III) (71)	0-16 pontos	Número de respostas corretas	Positiva	Atenção e Memória de Trabalho	Memória de Trabalho
Teste Dígitos- ordem indireta (WAIS-III)(71)	0-14 pontos	Número de respostas corretas	Positiva	Atenção, Manipulação Mental e Memória de Trabalho	Memória de Trabalho
Teste de Fluência Verbal Semântica (Animais/Frutas)(73)	0- ∞ palavras	Número de palavras recordadas	Positiva	Fluência Verbal Semântica	Fluência Verbal
Teste de Fluência Verbal Fonológica (FAS)(73)	0- ∞ palavras	Número de palavras recordadas	Positiva	Fluência Verbal Fonológica	Fluência Verbal

Figura1. Resumo da bateria neuropsicológica

A bateria foi desenhada para ser uma forma breve de avaliação das funções cognitivas, já que os pacientes do Estudo passavam ainda por outras

avaliações no mesmo dia e prolongar a extensão dos testes poderia levar a fadiga cognitiva e comprometer o desempenho.

3.6. Análises Estatísticas

O software Stata (v13, StataCorp, College Station, TX, USA) foi utilizado para as análises estatísticas. Após a correção de todos os testes neuropsicológicos, os escores bruto foram transformados em escore -Z, para padronização e melhor possibilidade de comparação. A conversão foi realizada a partir da seguinte fórmula [escore individual – escore médio) / desvio padrão da distribuição dos scores].

Após conversão em escores-Z, os escores foram analisados separadamente e agrupado em grandes domínios cognitivo que compunham as habilidades requeridas por cada tipo de teste. Teste em que o escore estava em sentido inverso (quanto maior o escore, menor o desempenho) foram espelhados e colocados na ordem direta (quanto maior o escore-z, maior o desempenho). A divisão foi realizada em 3 domínios: Fluência Verbal, composta pelos teste que majoritariamente avaliavam o processamento verbal (soma dos escores do teste FAS/5); Memória de Trabalho, testes que requeriam grande recrutamento desta capacidade cognitiva(soma dos escores dos testes Dígitos ordem direta e indireta /2); Velocidade de Processamento, testes que incluíam o tempo como variável para seu escore (Soma dos escores nos testes Trilhas A e B e Códigos).

A escolha da divisão dos testes por esses domínios cognitivos se deu por entender que essas 3 habilidades, Fluência Verbal, Velocidade de Processamento e Memória de Trabalho, eram características diferenciais em detrimento de outros componentes como atenção e funções executivas, que estariam presentes em quase todos os testes aplicados. Além disso, esses 3 apresentavam efeitos esperados após ETCC ou escitalopram em memória de trabalho (15,29) e velocidade de processamento (8,16). A fluência verbal por sua vez foi incluída por ser descrita como bom marcador de déficits cognitivos em relação a saudáveis (75).

Diferenças entre perfil clínico e sociodemográfico dos 3 grupos (ETCC ativa/placebo, ETCC simulada/escitalopram, ETCCsimulada/placebo) foram investigadas através da Análise de Variância (ANOVA) e teste Qui-quadrado.

Para explorar a existência de diferença significativa entre o desempenho inicial e final em cada teste da bateria neuropsicológica, foi aplicado o Teste-T pareado. Os grupos foram analisados separadamente.

Abordagem estatística utilizada foi o modelo linear de efeitos mistos. A escolha foi feita para que fosse possível análise das variáveis dependentes de desempenho cognitivo em relação a uma grande quantidade de variáveis independentes. Foram realizadas análises por domínio cognitivos e teste a teste. A variável dependente foi a diferença entre escore-Z final menos o inicial Foram empregadas análises a partir de 3 modelos, com as respectivas variáveis independentes: 1) apenas grupo de tratamento; 2) grupo de tratamento e possíveis confundidores para o desempenho neuropsicológico (idade, sexo, anos de escolaridade e uso de benzodiazepínico); 3) grupo de tratamento, confundidores (os mesmos do modelo 2) e melhora da depressão (medida pela diferença entre escore final na escala HDSR-17 e inicial) . Desta forma, aplicando essa abordagem, foi possível explorar os efeitos de cada intervenção isolada, corrigida para possíveis confundidores e corrigida pela melhora na depressão. Em todos os modelos foram analisadas também comparação par a par, relativas à comparação entre grupos. O nível de significância estatística adotado foi de $p<0.05$ e dado ao propósito exploratório do estudo, correções para comparações múltiplas não foram realizadas.

4. RESULTADOS

4.1. Dados iniciais

Foram incluídos na análise dados de 243 participantes (98.8% da amostra original). Desses, 93 no grupo ETCC ativa/placebo, 91 em ETCCsimulada/escitalopram e 59 em ETCCsimulada/placebo. O número de pacientes excluídos foi 42 (ETCC ativa/placebo: 22; ETCCsimulada/escitalopram: 16; ETCCsimulada/placebo: 4) Não foram encontradas diferenças significativas nas características dos grupos no momento inicial (tabela 1). Os resultados da comparação entre o desempenho cognitivo inicial e final dos escores de cada testes analisados separadamente por grupo está na tabela 2. Os efeitos do tempo, indicando melhora do desempenho foram observados na maioria das comparações e em todos os grupos, mas para testes Dígitos, teste Trilhas A no grupo placebo e nas duas categorias fluência verbal para grupo placebo, as diferenças encontradas não foram estatisticamente significantes.

Tabela1. Características e demográficas da amostra

Característica da Amostra	Placebo	Escitalopram	ETCC	F/ χ^2	P
Sexo (n, mulheres%)	40(69%)	62(68%)	64(69%)	0,00	0,99
Idade (mean, SD)	40,88 (12,87)	41,84(12,47)	44,61(11,82)	1,99	0,13
Escolaridade (média de anos, DP)	15,82 (3,84)	14,81(4,07)	15,26 (4,91)	0,88	0,42
Uso de Benzodiazepínico (n, %)	17 (28%)	20(22%)	31(33%)	2,96	0,22
HDRS-17 (média, DP)	22,7 (4,3)	21,67(3,52)	21,82(3,90)	1,42	0,24
MOCA (média, DP)	24,24(3,70)	24,76(3,14)	24,76(3,37)	0,30	0,74
nº episódios depressivos (média, DP)	8(13,01)	5,16(7,00)	2,34(5,34)	1,84	0,17
Duração em meses do episódio atual (média, DP)	24,86(37,43)	24,32(30,76)	28,77(63,12)	0,21	0,81

Legenda:HDRS-17 = Escala de Depressão de Hamilton de 17 itens; MOCA= Montreal Cognitive Assesment (MOCA); DP= Desvio Padrão; n = número de observações; ETCC= Estimulação transcraniana por corrente contínua. Foram realizados testes ANOVA e Qui-Quadrado para verificar as diferenças significativas entre grupos.

Tabela 2. Bateria Neuropsicológica antes (Semana 0) e após (semana 10) intervenções

Teste		Início (Semana 0) Média (DP)	Final (Semana 10) Média (DP)	t	P
Teste Trilhas A (TT- A)	Placebo	52,09(19,98)	40,54(18,08)	6,28	**<0,01**
	Escitalopram	44,06(15,29)	41,75(44,47)	0,49	0,63
	ETCC	48,00(20,67)	38,65(14,07)	4.49	**<0,01**
Teste Trilhas B (TT- B)	Placebo	97,19(61,78)	76,41(45,20)	4.1	**<0,01**
	Escitalopram	84,38(42,62)	72,01(49,63)	3.13	**<0,01**
	ETCC	92,15(47,38)	76,12(37,47)	3.4	**<0,01**
Códigos (WAIS III)	Placebo	59,04(18,33)	66,80(17,26)	-5,85	**<0,01**
	Escitalopram	60,96(18,00)	66,27(17,45)	-4,32	**<0,01**
	ETCC	61,28(17,46)	64,81(15,21)	-3,27	**<0,01**
Dígitos ordem direta (WAIS III)	Placebo	8,51(2,27)	8,73(2,13)	-0,72	0,47
	Escitalopram	8,09(2,49)	7,95(2,03)	0,48	0,62
	ETCC	8,14(2,24)	8,45(2,26)	-1,21	0,23
Dígitos ordem indireta (WAIS III)	Placebo	5,35(1,85)	5,70(2,04)	-1,45	0,15
	Escitalopram	5,42(2,18)	5,34(2,06)	0,36	0,71
	ETCC	5,49(1,93)	5,81(2,28)	-1,54	0,13
Fluência Verbal Semântica (animais/frutas)	Placebo	31,41(8,58)	31,34(7,07)	0,09	0,93
	Escitalopram	31,34(7,53)	33,52(6,20)	-3,69	**<0,01**
	ETCC	30,45(7,19)	31,79(6,37)	-1,98	**0,05**
Fluência Verbal fonológica (FAS)	Placebo	37,57(11,01)	38,89(10,87)	-1,49	0,14
	Escitalopram	36,70(10,87)	39,6(11,09)	-3,22	**<0,01**
	ETCC	38,07(10,48)	41,13(9,49)	-3,83	**<0,01**

Legenda: A tabela mostra resultados o teste T aplicado. DP= desvio padrão. Placebo se refere ao grupo que recebeu ETCC simulada e pílula placebo; Escitalopram se refere ao grupo que recebeu escitalopram e ETCC simulada; ETCC se refere o grupo que recebeu ETCC ativa e pílula placebo. Todos os testes apresentam direção direta, quanto maior o escore, melhor o desempenho, exceto os dois testes Trilhas A e B, que apresentam melhor desempenho quanto menor for o escore.

4.2. Modelos lineares de efeitos mistos

Nas análises estatísticas de modelos lineares de efeitos mistos, resultados distintos foram encontrados (Tabela 3). Nas comparações par-a-par, o grupo ETCC ativa foi inferior ao grupo placebo (ETCCsimulada/placebo) na melhora do desempenho em Velocidade de Processamento para os três níveis de análise (Modelos 1, 2 e 3). O grupo recebendo escitalopram mostrou melhora significativamente maior que o grupo placebo no domínio Fluência Verbal para os modelos 1 e 2 de análise, e um tendência (p=0,06) a maior melhora de desempenho também no modelo 3, apesar de não significativa estatisticamente. Além disso, escitalopram também apresentou piora significativa da velocidade de processamento nos modelos 1 e 2, sendo observada leve tendência a piora também no modelo 3, mas essa não foi significativa (p=0,07). Nas comparações entre os grupos ETCC e escitalopram não foram encontradas diferenças significativas para nenhum dos modelos de análise. OS dados também foram apresentados graficamente (Figuras 2, 3 e 4).

As análises estatísticas de modelos lineares de efeito misto também foram rodadas teste a teste (Tabela 4). Em todos os modelos de análise, paciente recebendo ETCC ativa tiveram menor melhora no teste códigos (WAIS- III) comparado ao grupo controle. Também em todos os modelos, pacientes recebendo escitalopram apresentaram menor aumento de performance, comparada ao grupo controle, nos testes Trilhas A e maior aumento na categoria semântica do teste FAS. Outros resultados significativos não foram encontrados.

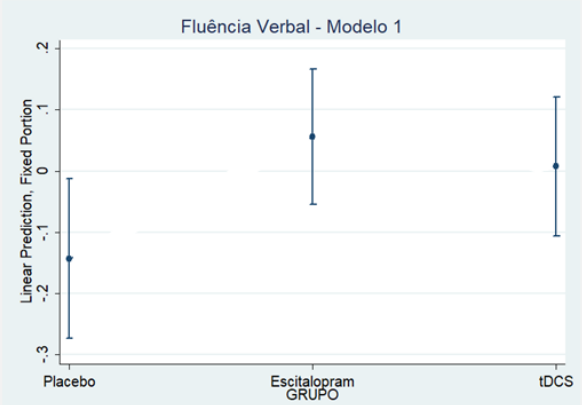
Tabela3 – Modelos Lineares de Efeitos Mistos

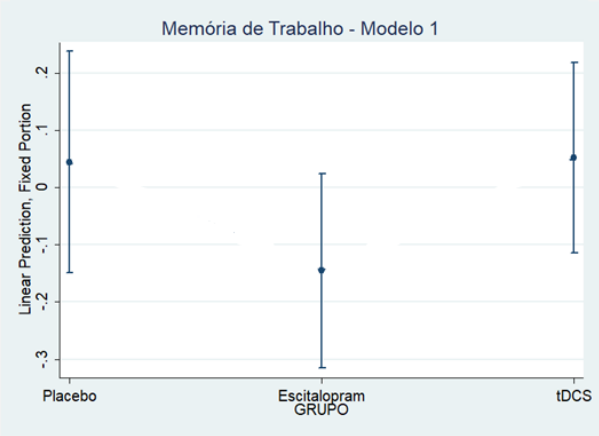
Variáveis Dependentes	escitalopram vs placebo			ETCC vs placebo			ETCC vs escitalopram		
	Slope	**95% IC**	**P**	**Slope**	**95% IC**	**p**	**Slope**	**95% IC**	**p**
Fluência Verbal									
Modelo 1	0,02	0,03 to 0,37	**0,02**	0,15	-0,02 to 0,32	0,09	-0,05	-0,21 to 0,11	0,36
Modelo 2	0,17	-0,00 to 0,35	**0,05**	0,11	-0,07 to 0,28	0,22	-0,04	-0,23 to 0,14	0,66
Modelo 3	0,17	-0,01 to 0,35	0,06	0,11	-0,06 to 0,29	0,21	-0,06	-0,22 to 0,10	0,47
Memória de Trabalho									
Modelo 1	-0,19	-0,45 to 0,07	0,15	0,01	-0,25 to 0,26	0,95	0,20	-0,04 to 0,44	0,10
Modelo 2	-0,17	-0,43 to 0,10	0,22	0,01	-0,26 to 0,27	0,95	0,17	-0,07 to 0,42	0,15
Modelo 3	-0,22	-0,50 to 0,06	0,13	0,01	-0,29 to 0,26	0,92	0,20	-0,04 to 0,45	0,10
Velocidade de Processamento									
Modelo 1	-0,16	-0,32 to 0,00	**0,05**	-0,16	-0,32 to 0,00	**0,05**	0,00	-0,15 to 0,15	0,97
Modelo 2	-0,19	-0,34 to -0,04	**0,01**	-0,23	-0,38 to -0,08	**0,00**	-0,04	-0,18 to 0,09	0,55
Modelo 3	-0,15	-0,30 to 0,01	0,07	-0,21	-0,36 to -0,06	**0,01**	-0,06	-0,20 to 0,08	0,39

Legenda: Fluência Verbal = soma dos z=escores FAS, frutas e animais÷5; Velocidade de Processamento = soma dos z-scores dos testes Códigos e Trilhas A e B (ordenados no sentido em que maior escores representam maiores desempenhos)÷3; Memória de Trabalho = soma dos z-scores do teste Dígitos ordem direta e indireta÷2; Modelo 1 = análise linear mista tendo apenas grupo como variável independente; Modelo 2 = Modelo 1, adicionando-se as variáveis independentes sexo, idade, escolaridade, uso de benzodiazepínicos, número de episódios depressivos ao longo da vida e duração do episódio atual; Modelo 3= Modelo 2, adicionando-se a variável independente melhora na depressão. Placebo= grupo que recebeu estimulação simulada/pílula placebo; ETCC= Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua. IC= intervalo de confiança. Slope= valor médio da diferença entre os índices comparados, com valores positivos significando que o primeiro termo da comparação obteve valores maiores do que o segundo e negativos significando que o primeiro termo da comparação obteve valores médios menores que o segundo

Representações Gráficas Modelo 1

Domínios Cognitivos





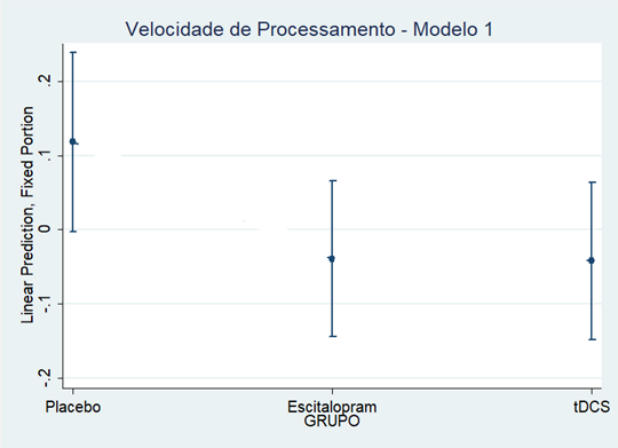


Figura 2: Modelo 1 = análise linear mista tendo apenas grupo como variável independente A Sigla tDCS= Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

Representações Gráficas Modelo 2

Domínios Cognitivos

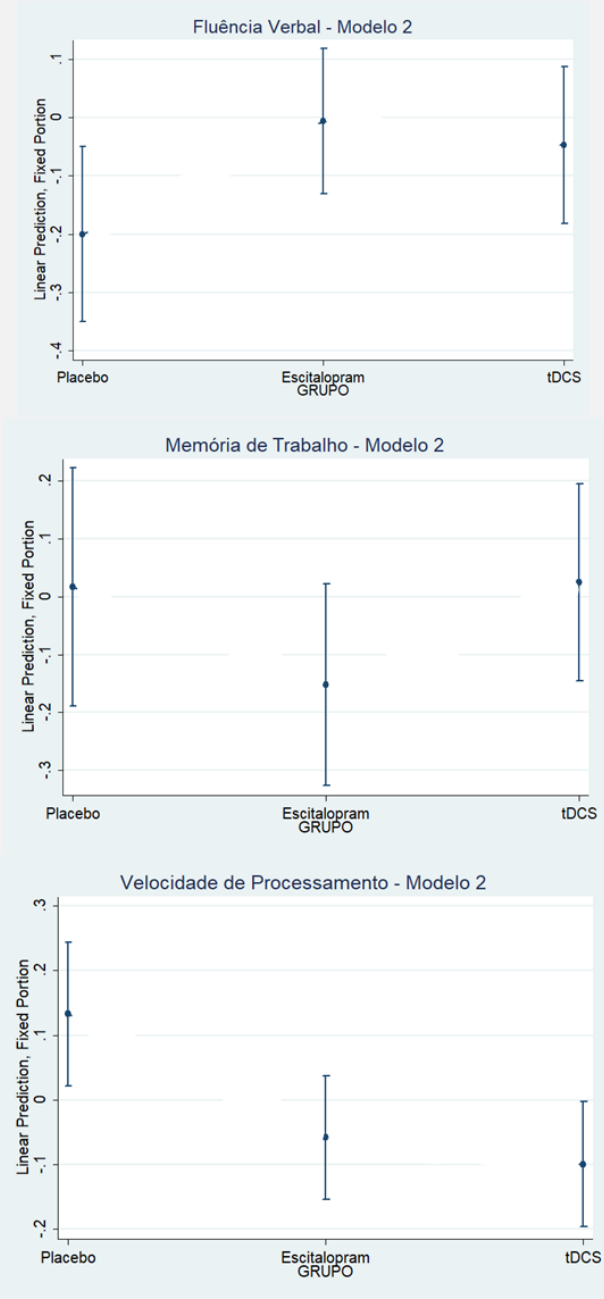


Figura 3: Modelo 2 = análise linear mista tendo grupo e possíveis confundidores sexo, idade, escolaridade, uso de benzodiazepínicos, número de episódios depressivos ao longo da vida e duração do episódio atual como variáveis independentes.; A Sigla tDCS= Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

Representações Gráficas Modelo 3

Domínios Cognitivos

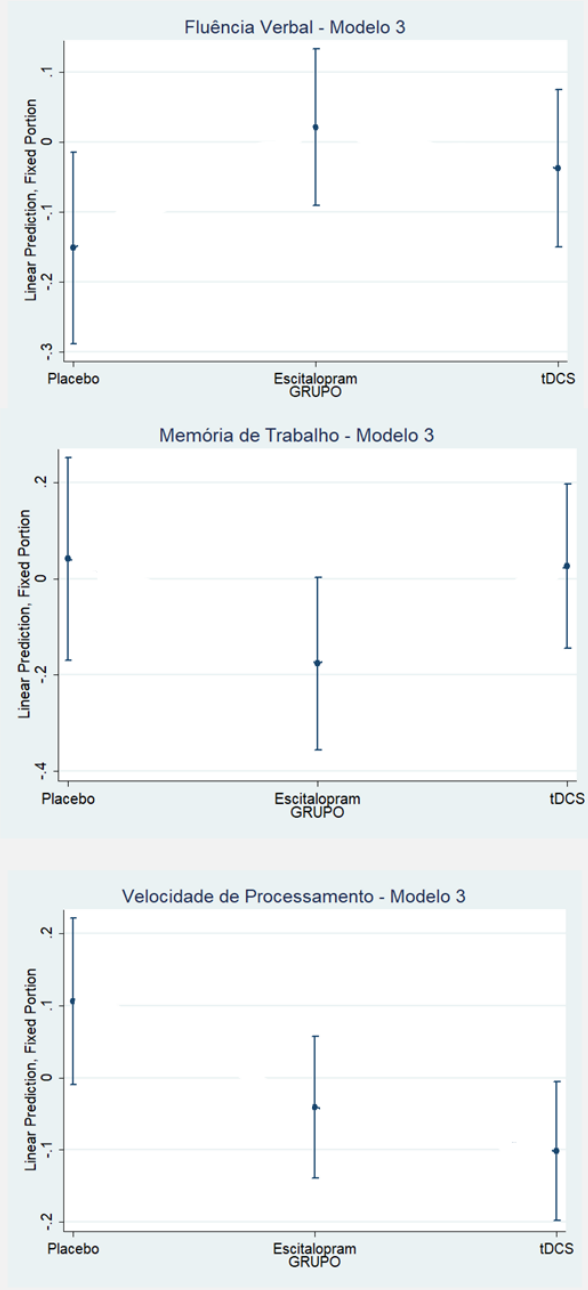


Figura 4: Modelo 3 = análise linear mista tendo grupo e possíveis confundidores sexo, idade, escolaridade, uso de benzodiazepínicos, número de episódios depressivos ao longo da vida, duração do episódio atual e melhora na depressão como variáveis independentes.; A Sigla tDCS= Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

Tabela 4 – Análise de efeitos lineares mistos para cada teste aplicado

Variáveis Dependentes	escitalopram vs placebo		ETCC vs placebo		ETCC vs escitalopram	
	slope (95% IC)	P	slope (95% IC)	p	slope (95% IC)	p
Trilha A (TT-A)						
Modelo 1	-0,40 (0,75 to 0,05)	**0,02**	-0,12 (-0,47 to 0,23)	0,50	0,28 (-0,04 to 0,60)	0,09
Modelo 2	-0,37 (-0,72 to 0,02)	**0,03**	-0,14 (-0,49 to 0,21)	0,44	0,23 (-0,09 to 0,55)	0,15
Modelo 3	-0,38 (-0,75 to -0,01)	**0,04**	-0,14 (-0,50 to 0,22)	0,45	0,24 (-0,08 to 0,57)	0,14
Trilha B (TT-B)						
Modelo 1	-0,13 (-0,39 to 0,14)	0,34	-0,08 (-0,34 to 0,18)	0,53	0,04 (-0,20 to 0,28)	0,73
Modelo 2	-0,18 (-0,44 to 0,07)	0,16	-0,20 (-0,45 to 0,06)	0,13	-0,02 (-0,25 to 0,22)	0,88
Modelo 3	-0,10 (-0,37 to 0,18)	0,49	-0,16 (-0,42 to 0,10)	0,22	-0,07 (-0,31 to 0,18)	0,59
Códigos (WAIS III)						
Modelo 1	-0,14 (-0,33 to 0,06)	0,16	-0,24 (-0,44 to -0,05)	**0,02**	-0,10 (-0,29 to 0,08)	0,26
Modelo 2	-0,19 (-0,39 to 0,01)	0,06	-0,32 (-0,52 to -0,11)	**<0,01**	-0,12 (-0,31 to 0,06)	0,18
Modelo 3	-0,17 (-0,38 to 0,04)	0,11	-0,29 (-0,50 to -0,09)	**<0,01**	-0,12 (0,31 to 0,06)	0,19
Dígitos – ordem direta (WAIS III)						
Modelo 1	-0,17 (-0,52 to 0,19)	0,35	0,03 (-0,31 to 0,38)	0,85	0,20 (-0,12 to 0,53)	0,22
Modelo 2	-0,10 (-0,46 to 0,25)	0,56	0,07 (-0,29 to 0,43)	0,69	0,18 (-0,14 to 0,50)	0,28
Modelo 3	-0,21 (-0,59 to 0,16)	0,26	0,02 (-0,34 to 0,38)	0,91	0,24 (-0,09 to 0,56)	0,16
Dígitos – ordem indireta (WAIS III)						
Modelo 1	-0,21 (-0,53 to 0,11)	0,20	-0,02(-0,34 to 0,30)	0,90	0,19 (-0,11 to 0.49)	0,21
Modelo 2	-0,23 (-0,57 to 0,11)	0,18	-0,05 (-0,39 to 0,28)	0,75	0,18 (-0,13 to 0,48)	0,26
Modelo 3	-0,22 (0,58 to 0,13)	0,22	-0,05 (-0,39 to 0,29)	0,78	0,17 (-0,14 to 0,48)	0,28
Fluência Verbal Semântica (Animais/frutas)						
Modelo 1	0,34 (0,07 to 0,61)	**0,01**	0,19 (-0,08 to 0,47)	0,16	-0,15 (-0,41 to 0,10)	0,25
Modelo 2	0,33 (0,05 to 0,61)	**0,02**	0,15 (-0,14 to 0,43)	0,31	-0,18 (-0,44 to 0,08)	0,17
Modelo 3	0,34 (0,04 to 0,64)	**0,03**	0,15 (-0,14 to 0,44)	0,30	-0,18 (-0,45 to 0,08)	0,17
Fluência Verbal Fonológica (FAS)						
Modelo 1	0,15 (-0,08 to 0,38)	0,21	0,17 (-0,06 to 0,40)	0,16	0,02 (-0,19 to 0,23)	0,85
Modelo 2	0,11 (-0,12 to 0,35)	0,34	0,13 (-0,11 to 0,37)	0,30	0,01 (-0,20 to 0,23)	0,91
Modelo 3	0,11 (-0,14 to 0,35)	0,41	0,13 (-0,11 to 0,38)	0,29	0,02 (-0,19 to 0,25)	0,81

Legenda: Modelo 1 = análise linear mista tendo apenas grupo como variável independente; Modelo 2 = Modelo 1, adicionando-se as variáveis independentes sexo, idade, escolaridade, uso de benzodiazepínicos, número de episódios depressivos ao longo da vida e duração do episódio atual; Modelo 3= Modelo 2, adicionando-se a variável independente melhora na depressão. Placebo= grupo que recebeu estimulação simulada/pílula placebo; ETCC= Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua; IC= intervalo de confiança. Slope= valor médio da diferença entre os índices comparados, com valores positivos significando que o primeiro termo da comparação obteve valores maiores do que o segundo. Todos os testes foram analisados após transformação em Z-score, portanto seguem a ordem direta, quanto maior o escore, melhor a performance.

5.

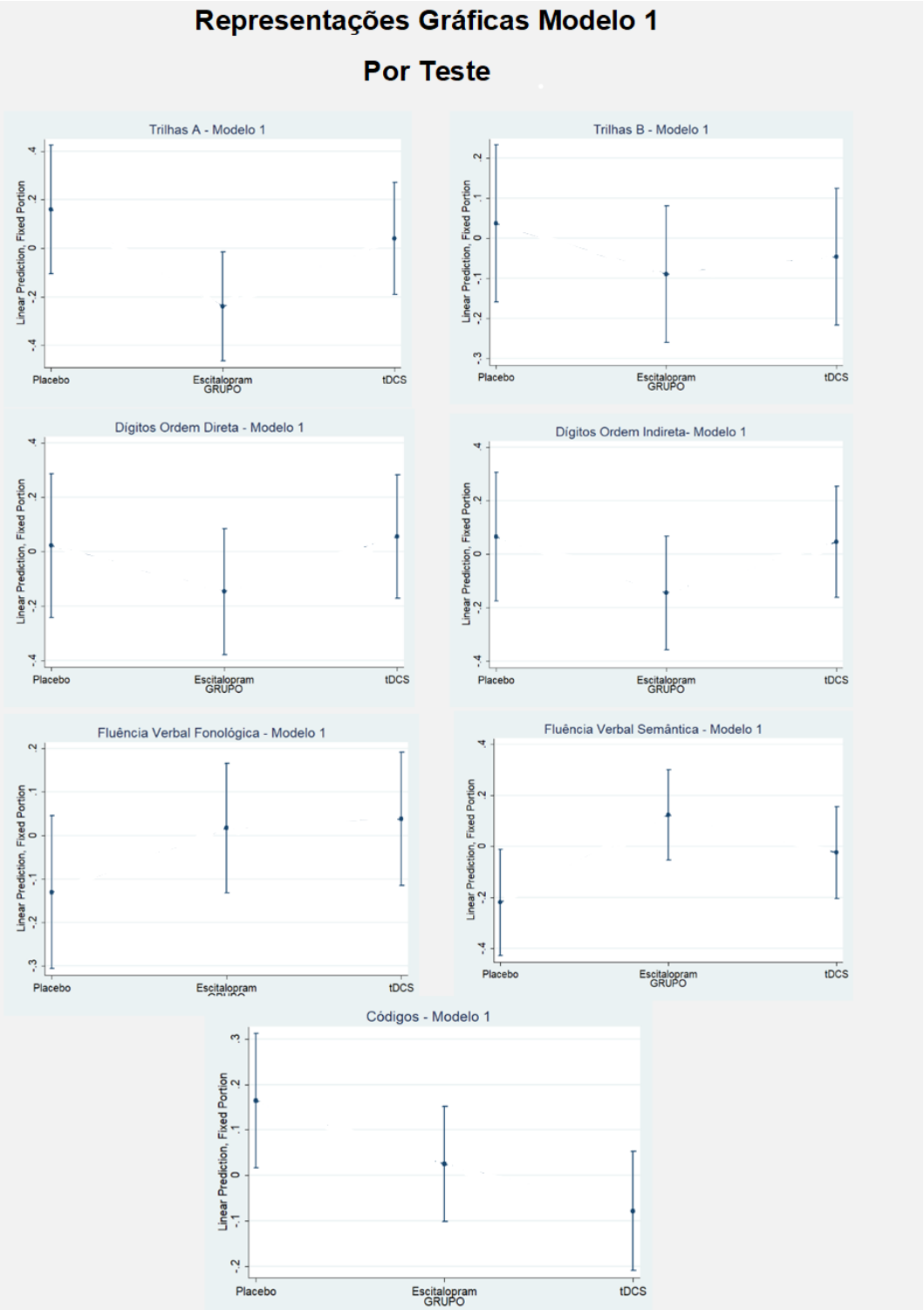


Figura 5: Modelo 1 = análise linear mista tendo apenas grupo como variável independente A Sigla tDCS= Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

Representações Gráficas Modelo 2

Por Teste

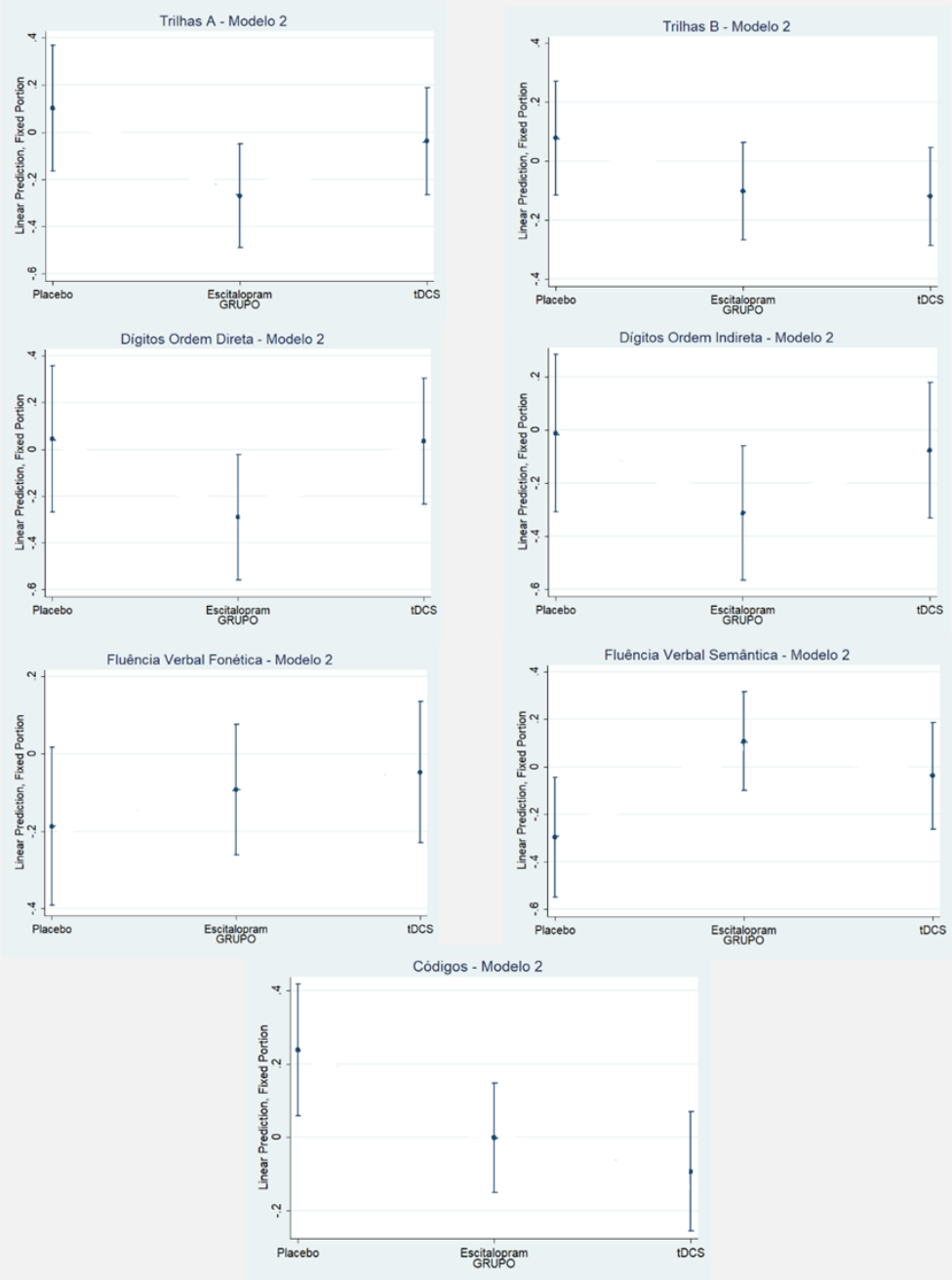


Figura 6: Modelo 2 = análise linear mista tendo grupo e possíveis confundidores sexo, idade, escolaridade, uso de benzodiazepínicos, número de episódios depressivos ao longo da vida e duração do episódio atual como variáveis independentes.; A Sigla tDCS= Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

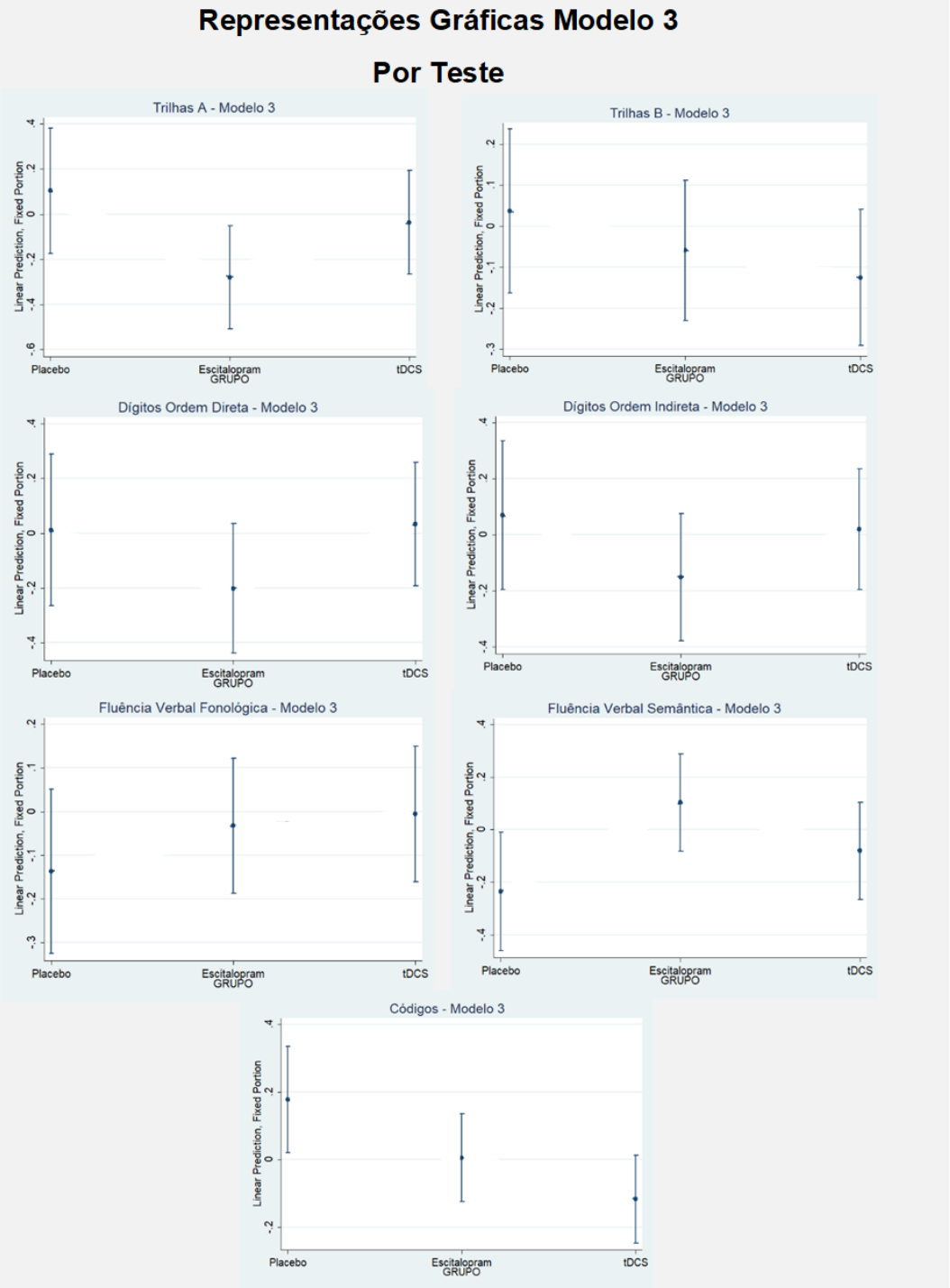


Figura 7: Modelo 3 = análise linear mista tendo grupo e possíveis confundidores sexo, idade, escolaridade, uso de benzodiazepínicos, número de episódios depressivos ao longo da vida, duração do episódio atual e melhora na depressão como variáveis independentes.; A Sigla tDCS= Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

5, DISCUSSÃO

Nesse estudo foram analisados dados de bateria neuropsicológica aplicada em 243 pacientes deprimidos participantes do ELECT-tDCS, grande ensaio clínico randomizado de não-inferioridade que comparou o antidepressivo escitalopram e a técnica de estimulação ETCC na melhora dos sintomas depressivos, A bateria foi composta pelos Testes de Fluência Verbal, Dígitos, Códigos e Trilhas agrupados nos grandes domínios Fluência Verbal, Velocidade de Processamento e Memória de Trabalho. Como resultado principal, podemos afirmar que pacientes deprimidos, após 22 sessões de ETCC ativa, não apresentaram piora no desempenho cognitivo em nenhum dos testes aplicados. Além disso, tanto na análise teste a teste como nos dados agrupados em domínios cognitivos (Memória de Trabalho, Velocidade de Processamento e Fluência Verbal), pacientes deprimidos recebendo ETCC ativa não apresentaram diferenças significativas de desempenho em relação ao grupo tratado com escitalopram.

Esses dados corroboram a segurança cognitiva da ETCC e se tornam relevantes na comparação da técnica com outras TECNIs, especialmente a Eletroconvulsoterapia (ECT), associada a efeitos cognitivos adversos. Há evidências (37) de comprometimento de curto prazo na memória episódica, funções executivas, velocidade de processamento, resolução de problemas com estímulos espaciais e cognição global após a ECT (37). Não foram realizados ensaios clínicos comparando diretamente a influência cognitiva da ETCC em relação a outras TECNIs conhecidas por melhorarem a performance cognitiva, como a EMTr (25), porém uma recente meta-análise analisou e comparou dados de estudos com ETCC e EMTr e não encontrou diferenças significativas entre seus efeitos pró-cognitivos (25).

Apesar de não ter havido piora no desempenho cognitivo, na comparação entre a melhora observada no grupo ETCC e no grupo placebo, não foram encontradas diferenças significativas para nenhum domínio cognitivo exceto um significativo menor grau de melhora para Velocidade de Processamento. Dado os efeitos de prática encontrados no grupo controle, podemos dizer que apesar de ter apresentado melhora de performance, os pacientes que receberam ETCC tiveram um menor efeito de prática nesse domínio. Esses dados contradizem

estudos relatando efeitos cognitivos pós ETCC levando a maior melhora de performance em relação ao grupo controle em funções cognitivas como atenção, memória de trabalho, controle cognitivo e velocidade de processamento comparados ao grupo placebo (15,29). Esses estudos, entretanto, são menores e relatam apenas efeitos agudos do ETCC, enquanto presente estudo analisou o efeito após 10 semanas de tratamento.

Na literatura, efeitos antidepressivos a longo prazo foram encontrados quando a ETCC esteve associada a atividade durante a estimulação exercendo efeito “functional targeting”, que significa potencializar a ativação da área alvo com a prática de treino cognitivo ou tarefas baseadas na terapia cognitivo-comportamental (55,56). Sobre o efeito dessa técnica na cognição, há estudos (76,77) apresentando a combinação de tarefas ou treino cognitivo durante a aplicação do ETCC como possível fator a potencializar os efeitos agudos pró-cognitivos além de prolongar sua duração. Para estimulação sobre o CPFDL associada a treino cognitivo, há evidências (76) de melhora cognitiva na memória de trabalho em amostra de voluntários idosos saudáveis com aplicação associada a execução de tarefa que recrutava o uso da memória de trabalho. O melhora na cognição persistiu mesmo em avaliação de seguimento realizada 1 mês após o término do estudo (76). Resultados similares foram encontrados (77) aplicando-se ETCC sobre o CPFDL em voluntários saudáveis também em combinação com treino cognitivo, mas nesse estudo a melhora na performance cognitiva se manteve mesmo em avaliação de seguimento realizada 9 meses após o estudo. (77). No estudo ELECT-tDCS, contudo, os pacientes foram orientados a permanecerem em repouso durante a estimulação, sem a aplicação de qualquer técnica do tipo “functional targeting”, não se beneficiando dessa possível potencialização de efeito. A ausência desse tipo de atividade durante a estimulação ou outros parâmetros da ETCC como intensidade, frequência, e tipo de montagem, devem ser melhor investigados para compreender se de alguma forma a ETCC em pacientes com TDM pode apresentar maior potencial na melhora cognitiva a longo prazo do que a encontrada nos estudos até o momento.

Apesar da ETCC não levar a piora no desempenho cognitivo, tanto a ETCC como o escitalopram estiveram associados a menor magnitude de

melhora no desempenho em Velocidade de Processamento quando comparado ao grupo placebo. Esses achados foram significativos nos três níveis de análise para o grupo ETCC e aos níveis de análise 1 e 2, se tornando apenas uma tendência (p=0,07) no Modelo 3 quando corrigido por melhora na depressão. O fato do resultado ter deixado de ser significativo após correção, mas ainda permanecer próximo o nível de significância pode ser devido a maior melhora clinica apresentada nesse grupo, como relatado no estudo ELECT-tDCS (23). Ao entrar como fator na análise, a melhora clínica pode ter atenuado o poder de efeito encontrando nos outros modelos e encontrados na análise teste a teste. De qualquer forma, mais estudos são necessários para melhor compreender se existe possível relação entre melhora da depressão e menores efeitos de prática em testes que incluam velocidade de processamento em pacientes recebendo escitalopram.

Quando feita a comparação entre os testes que compuseram o domínio Velocidade de Processamento, em comparações entre os grupos de tratamento e o grupo placebo foram encontrados resultados significativos. A ETCC, quando comparada ao placebo, foi responsável por menor grau de melhora de desempenho no teste Códigos. Esse fato está de acordo com o de recente meta-análise realizada (28), que afirma menor ganho cognitivo após ETCC, com possíveis influência negativa nos efeitos de aprendizado, após testes que mensuravam velocidade de processamento.

É possível que haja alguma relação entre esses resultados e a configuração do ETCC utilizado no estudo. Estudos com TECNIs aplicadas sobre o CPFDL direito mostram que modalidades de neuromodulação excitatória EMT aplicadas sobre essa área estão associadas a aumento do controle inibitório e tomada de decisão (78). No estudo ELECT-tDCS, a montagem bifrontal foi escolhida baseada em estudos prévios de neuroimagem com pacientes deprimidos (22,60) e por dados anteriores que afirmando a eficácia dessa montagem na redução de sintomas depressivos (24). Entretanto, na montagem bifrontal adotada, o ânodo esteve localizado sobre o CPFDL esquerdo e cátodo sobre o CPFDL direito. De forma geral, acreditava-se que a estimulação anódica seria excitatória e a catódica inibitória, Entretanto, com novas evidências sabe-se que o efeito inibitório ou excitatório de cada polaridade dependem de

intensidade e duração da estimulação (41). Desta forma, são necessários mais estudos sobre os parâmetros de estimulação adotados no ELECT- tDCS para verificar o caráter excitatório ou inibitório de cada polaridade na configuração utilizada, pois a possibilidade de a estimulação catódica ter exercido o efeito inibitório sobre o CPFDL direito poderia ter levado ao fato do grupo ETCC ter apresentado pior melhora de performance no teste Códigos, que requereria habilidades de controle inibitório.

Efeitos na diminuição de performance em testes que mensuram velocidade de processamento também ocorreu no grupo do escitalopram em relação ao grupo placebo. O grupo recebendo escitalopram apresentou menores ganhos de performance no teste Trilhas A em comparação a melhora observada no grupo placebo em todos os 3 modelos de análise, estando em consonância aos resultados encontrados na literatura em estudos com monoterapia com antidepressivo (24,79). Apesar disso, os menores ganhos de performance cognitiva no grupo escitalopram em relação ao teste Trilhas A para os 3 modelos de análise (1, 2 e 3) e em relação ao domínio cognitivo Velocidade de Processamento nos Modelos 1 e 2 e uma tendência não significativa (p=0,07) no Modelo 3 contradizem um estudo de revisão sistemática e meta-análise (16) que demostrou que antidepressivos tem um pequeno efeito positivo sobre as habilidades velocidade de processamento e recordação tardia em pacientes com TDM. Além de também ir contra a uma recente meta-análise (80) apresentando resultados de modesta melhora na performance cognitiva após tratamento com antidepressivo em atenção dividida, funções executivas, memória imediata e velocidade de processamento. Por outro lado, há indícios de que testes que envolvam funções executivas, como é o caso do Trilhas A, sejam preditores de pobre resposta ao tratamento com antidepressivos (81) sugerindo interdependência entre essas áreas. Ainda assim são necessário mais estudos controlando a melhora na cognição ainda para outros tipos de variáveis independentes como tipo da depressão e características neurobiológicas que vem sendo indicados como possíveis fatores de influência no efeito pró-cognitivo do antidepressivo (82).

Outra possível explicação para o fato de tanto o ETCC como o escitalopram apresentarem diferenças significativas em relação ao grupo

placebo para o domínio velocidade de processamento seria o fato de que o grupo placebo teve escores iniciais mais baixos do que os grupos ETCC e escitalopram para os testes Códigos e Trilhas A. Nesse caso, o nível basal do placebo sendo menor do que os grupos do escitalopram e ETCC pode ter enviesado os resultados, visto que o placebo, ao final, chegou a níveis similares ao dos outros dois grupos, mas pelo comprometimento inicial maior, teve maior grau de melhora levando com que esta fosse significativamente maior do que a dos grupos que receberam ETCC ativa e escitalopram, respectivamente, sem necessariamente implicar em efeitos negativos do escitalopram ou ETCC no desempenho em testes que incluam velocidade de processamento.

Após tratamento com escitalopram também houve melhora de performance cognitiva significativamente maior do que o grupo placebo, na categoria semântica do teste FAS para os 3 modelos de análise e no domínio cognitivo Fluência Verbal para os Modelos 1 e 2 e com presença de tendência não significativa (p=0,06) no Modelo 3. Esses resultados estão em acordo com dados da literatura (83) que mostram melhora em testes verbais após tratamento com escitalopram comparado ao grupo controle. Apesar da diferença direta entre o desempenho após ETCC e escitalopram no teste fluência verbal semântica não ter sido estatisticamente significante, apenas o escitalopram apresentou esse efeito positivo na Fluência Verbal. Mesmo que comparações diretas entre escitalopram e ETCC não tenham apresentado significância estatística, os resultados sugerem que a ETCC apresente um padrão de efeitos na performance cognitiva diferente que o escitalopram em relação ao grupo placebo (27).

5.1. Limitações e forças do estudo

O presente estudo teve como limitações: 1) a bateria pode não ter sido abrangente e sensível o suficiente para abarcar outros domínios cognitivo e detectar mudanças cognitivas mais sutis; 2) a bateria aplicada foi sujeita a efeitos de prática por ter sido aplicada em mesmo formato no início e fim do estudo, com intervalo de 10 semanas. Entretanto, a bateria incluída no ELECT-tDCS teve que ser compacta e de fácil aplicação devido ao grande número de testes aplicados

pelo estudo participantes no mesmo dia, podendo ocasionar efeitos de fadiga cognitiva se fosse mais longa e ao grande número de participantes que realizaram as avaliações. Futuras pesquisas com testes computadorizados podem ser uma boa alternativa para registro mais preciso de respostas e estratégia mais compacta e de fácil aplicação para avaliação de diversos domínios em uma única bateria podendo ser mais facilmente aplicado em larga escala; 3) Um grupo controle de paciente saudáveis não foi incluído, o que impossibilitou acessar o nível de comprometimento cognitivo dos pacientes estudados em relação a população saudável no baseline e se ao fim da 10ª semana de estudos esses valores se equipararam ou não ao nível esperado para população sem TDM.

Como força do estudo podemos citar: 1) O tamanho amostral. Foram coletados dados de 243 pacientes com TDM, fazendo desse o maior estudo examinando mudanças cognitivas após ETCC publicado até a data (14/04/2019); 2) o estudo ELECT-tDCS foi desenhado rigorosamente como um estudo de 3 braços, paralelo, incluindo grupo ativo e placebo, o que pode aumentar o poder exploratório dos dados aqui apresentados.

5.2. Implicações Clínicas

Os dados apresentados sugerem segurança cognitiva do ETCC (nenhuma piora cognitiva foi encontrada após a técnica). Apesar de vários estudos anteriores terem apresentado indícios de segurança e até melhora da performance cognitiva após ETCC, resultados heterogêneos haviam sido publicados (84). A maior parte dos estudos com TECNIs apresentavam apenas uma única sessão de ETCC em desenhos não clínicos. Desta forma, os dados eram muito limitados em termos de segurança cognitiva após múltiplas sessões de ETCC em contextos clínicos (85).

No estudo ELECT-tDCS (23), a ETCC se mostrou não não-inferior ao escitalopram no tratamento do TDM, limitando seu escopo clínico a pacientes que não apresentem tolerabilidade ou não querem tomar drogas antidepressiva. O presente estudo sugere que o ETCC não apresenta diferenças significativas de influência na performance cognitiva quando comparada diretamente com o

escitalopram, apesar de o antidepressivo apresentar características individuais diferentes na comparação ao placebo que as apresentadas pelo ETCC na mesma comparação. Entretanto, mais estudo são necessários para investigar quais parâmetros da ETCC e.g. intensidade de corrente, duração e frequência das sessões; localização dos eletrodos; podem ser otimizados visando potencial aumento do efeito terapêutico da ETCC na performance cognitiva.

Apesar dos efeitos da intensidade de corrente na ETCC não serem lineares em relação a excitabilidade motora cortical (86), essa relação ainda não é clara em testes envolvendo o CPFDL. Em vista disso, estratégias para administrar a ETCC concomitante a execução de uma tarefa (i.e., “online” ETCC) deve ser explorada, já que estudos preliminares mostram que essa estratégia possa exercer um aumento na melhora cognitiva (87) e antidepressiva (56) , funcionando como um “alvo funcional” para a estimulação.

Futuros desenhos de estudo que incluam um grupo controle saudável e/ou pacientes com maior comprometimento cognitivo basal também serão necessários para compreender e expandir os dados aqui encontrados, investigando possível normalização da performance através da TECNIs em amostras com diferentes intensidades de déficits. Além disso, sugere-se que futuros estudos investiguem se tais efeitos podem ser observados na montagem bifrontal da ETCC quando aplicada em amostras clínicas com padrões de comprometimento cognitivo mais marcados como TDM pós-AVC, depressão geriátrica e transtorno afetivo bipolar.

6. CONCLUSÃO

Através da presente análise exploratória sobre dados do estudo ELECT-tDCS não foram observadas diferenças significativas na performance cognitiva de pacientes que receberam ETCC ou escitalopram. Entretanto, em relação ao grupo placebo, o ETCC apresentou menor grau de melhora no domínio velocidade de processamento em todos os modelos de análise, enquanto no grupo escitalopram esse mesmo resultado foi encontrado, mas no modelo 3, quando corrigido por melhora da depressão, deixou de ser significativo. Nesse quesito, o maior comprometimento basal do grupo placebo nos testes de velocidade de processamento pode ter influenciado nos resultados, entretanto mais pesquisas são necessárias para melhor entendimento sobre os mecanismos de ação da ETCC e do escitalopram na diminuição dos efeitos de prática em testes de velocidade de processamento.

Além disso, possíveis efeitos pró-cognitivo do escitalopram vs. placebo nos domínios estudados não apresentaram significância estatística ou não a mantiverem após correções por confundidores e melhora da depressão na maior parte dos testes, exceto para teste Fluência Verbal Semântica, onde o escitalopram apresentou melhora significativamente maior que o placebo mesmo após ajustes.

Através dos dados apresentados é possível concluir que a ETCC e o escitalopram não exercem efeitos significativamente diferentes na cognição, entretanto quando comparados ao placebo, apresentam características distintas, encorajando futuras pesquisas sobre ambas as técnicas, mas em especial à ETCC visando o entendimento aprofundado de seus mecanismos de ação e o desenvolvimento de tratamentos potencializados por técnicas combinadas, como é o caso do ETCC e treino cognitivo concomitante, e personalizados ao padrão de comprometimento cognitivo apresentado por cada grupo de pacientes.

6.1. Informações sobre fontes financiadoras

O estudo ELECT-tDCS recebeu verbal da Fundação de Amparo à Pesquisa (FAPESP) (2012/20911-5) e fundos pelo programa “NARSAD Young Investigator” da “Brain and Behavior Research Foundation (20493, to Dr. Brunoni),” e do agência de fomento CNPq; 470904 and 30167-PQ2, to Dr. Brunoni) e da Associação Beneficente Alzira Denise Hertzog da Silva (ao LIM27 Laboratório de Neurociência).

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Cairus HF, Ribeiro Jr, Wilson A. Textos hipocráticos o doente, o médico e a doença. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2005.

2. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates. World Health Organization [Internet]. 2017. Available from: http://www.who.int/iris/handle/10665/254610.

3. Viana MC, Andrade LH. Lifetime Prevalence, Age and Gender Distribution and Age-of-Onset of Psychiatric Disorders in the São Paulo Metropolitan Area, Brazil: Results from the São Paulo Megacity Mental Health Survey. Rev Bras Psiquiatr. 2012 Sep;34(3):249–60.

4. American Psychiatric Association., American Psychiatric Association., DSM-5 Task Force. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5. [Internet]. 2013. Available from: http://dsm.psychiatryonline.org/book.aspx?bookid=556

5. Keefe RS, McClintock SM, Roth RM, Doraiswamy PM, Tiger S, Madhoo M. Cognitive effects of pharmacotherapy for major depressive disorder: a systematic review. J Clin Psychiatry. 2014;75(8):864–876.

6. Wagner S, Doering B, Helmreich I, Lieb K, Tadić A. A meta-analysis of executive dysfunctions in unipolar major depressive disorder without psychotic symptoms and their changes during antidepressant treatment: Executive dysfunctions in unipolar MDD. Acta Psychiatr Scand. 2012 Apr;125(4):281–92.

7. Bortolato B, Carvalho A, McIntyre R. Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder: A State-of-the-Art Clinical Review. CNS Neurol Disord - Drug Targets. 2015 Jan 22;13(10):1804–18.

8. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. The lancet. 2009;373(9665):746–758.

9. Herrera-Guzmán I, Herrera-Abarca JE, Gudayol-Ferré E, Herrera-Guzmán D, Gómez-Carbajal L, Peña-Olvira M, et al. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic–noradrenergic reuptake treatments on attention and executive functions in patients with major depressive disorder. Psychiatry Res. 2010 May;177(3):323–9.

10. Pu S, Setoyama S, Noda T. Association between cognitive deficits and suicidal ideation in patients with major depressive disorder. Sci Rep. 2017 Dec;7(1):11637.

11. Jaeger J, Berns S, Uzelac S, Davis-Conway S. Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder. Psychiatry Res. 2006 Nov;145(1):39–48.

12. Fried EI, Nesse RM. Depression sum-scores don’t add up: why analyzing specific depression symptoms is essential. BMC Med. 2015 Dec;13(1):72.

13. Bora E, Harrison BJ, Yücel M, Pantelis C. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis. Psychol Med. 2013 Oct;43(10):2017–26.

14. Bora E, Berk M. Theory of mind in major depressive disorder: A meta-analysis. J Affect Disord. 2016 Feb;191:49–55.

15. Moreno ML, Vanderhasselt M-A, Carvalho AF, Moffa AH, Lotufo PA, Benseñor IM, et al. Effects of acute transcranial direct current stimulation in hot and cold working memory tasks in healthy and depressed subjects. Neurosci Lett. 2015 Mar;591:126–31.

16. Rosenblat JD, Kakar R, McIntyre RS. The Cognitive Effects of Antidepressants in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Int J Neuropsychopharmacol [Internet]. 2015 Jul 25 [cited 2019 Mar 27];19(2). Available from: https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv082

17. Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. The Lancet. 2012 Mar;379(9820):1045–55.

18. Goya-Maldonado R, Weber K, Trost S, Diekhof E, Keil M, Dechent P, et al. Dissociating pathomechanisms of depression with fMRI: bottom-up or top-down dysfunctions of the reward system. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2015 Feb;265(1):57–66.

19. Bartova L, Meyer BM, Diers K, Rabl U, Scharinger C, Popovic A, et al. Reduced default mode network suppression during a working memory task in remitted major depression. J Psychiatr Res. 2015 May;64:9–18.

20. Hamilton JP, Furman DJ, Chang C, Thomason ME, Dennis E, Gotlib IH. Default-Mode and Task-Positive Network Activity in Major Depressive Disorder: Implications for Adaptive and Maladaptive Rumination. Biol Psychiatry. 2011 Aug;70(4):327–33.

21. Wise T, Marwood L, Perkins AM, Herane-Vives A, Joules R, Lythgoe DJ, et al. Instability of default mode network connectivity in major depression: a two-sample confirmation study. Transl Psychiatry. 2017 Apr 25;7(4):e1105.

22. Grimm S, Beck J, Schuepbach D, Hell D, Boesiger P, Bermpohl F, 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. 2008 Feb;63(4):369–76.

23. Brunoni AR, Moffa AH, Sampaio-Junior B, Borrione L, Moreno ML, Fernandes RA, et al. Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression. N Engl J Med. 2017 Jun 29;376(26):2523–33.

24. Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, Zanão TA, de Oliveira JF, Goulart A, et al. The Sertraline vs Electrical Current Therapy for Treating Depression Clinical Study: Results From a Factorial, Randomized, Controlled Trial. JAMA Psychiatry. 2013 Apr 1;70(4):383.

25. Mutz J, Edgcumbe DR, Brunoni AR, Fu CHY. Efficacy and acceptability of non-invasive brain stimulation for the treatment of adult unipolar and bipolar depression: A systematic review and meta-analysis of randomised sham-controlled trials. Neurosci Biobehav Rev. 2018 Sep;92:291–303.

26. Perera T, George MS, Grammer G, Janicak PG, Pascual-Leone A, Wirecki TS. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. Brain Stimulat. 2016 May;9(3):336–46.

27. Brunoni AR, Vanderhasselt M-A. Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: A systematic review and meta-analysis. Brain Cogn. 2014 Apr;86:1–9.

28. Martin DM, Moffa A, Nikolin S, Bennabi D, Brunoni AR, Flannery W, et al. Cognitive effects of transcranial direct current stimulation treatment in patients with major depressive disorder: An individual patient data meta-analysis of randomised, sham-controlled trials. Neurosci Biobehav Rev. 2018 Jul;90:137–45.

29. Tortella G, M.L. Selingardi P, L. Moreno M, P. Veronezi B, R. Brunoni A. Does Non-Invasive Brain Stimulation Improve Cognition in Major Depressive Disorder? A Systematic Review. CNS Neurol Disord - Drug Targets- CNS Neurol Disord. 2014 Dec 1;13(10):1759–69.

30. Koenigs M, Grafman J. The functional neuroanatomy of depression: Distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. Behav Brain Res. 2009 Aug;201(2):239–43.

31. Stagg CJ, Lin RL, Mezue M, Segerdahl A, Kong Y, Xie J, et al. Widespread Modulation of Cerebral Perfusion Induced during and after Transcranial Direct Current Stimulation Applied to the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex. J Neurosci. 2013 Jul 10;33(28):11425–31.

32. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. Int J Neuropsychopharmacol. 2011 Sep;14(8):1133–45.

33. Wang S-M, Han C, Bahk W-M, Lee S-J, Patkar AA, Masand PS, et al. Addressing the Side Effects of Contemporary Antidepressant Drugs: A Comprehensive Review. Chonnam Med J. 2018;54(2):101.

34. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet. 2018 Apr;391(10128):1357–66.

35. Lewis PM, Thomson RH, Rosenfeld JV, Fitzgerald PB. Brain Neuromodulation Techniques: A Review. The Neuroscientist. 2016 Aug;22(4):406–21.

36. Aldini G. An account of the late improvements in galvanism : with a series of curious and interesting experiments performed before the commissioners of the French National Institute, and repeated lately in the anatomical theatres of London [Internet]. Printed for Cuthell and Martin ... and J. Murray ... by Wilks and Taylor ...; 1803 [cited 2019 Apr 11]. Available from: https://library.si.edu/digital-library/book/accountlateimpr00aldi

37. Andrade C, Arumugham SS, Thirthalli J. Adverse Effects of Electroconvulsive Therapy. Psychiatr Clin North Am. 2016 Sep;39(3):513–30.

38. Priori A, Hallett M, Rothwell JC. Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation? Brain Stimulat. 2009 Oct;2(4):241–5.

39. Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological Basis of Transcranial Direct Current Stimulation. The Neuroscientist. 2011 Feb;17(1):37–53.

40. Monte-Silva K, Kuo M-F, Hessenthaler S, Fresnoza S, Liebetanz D, Paulus W, et al. Induction of Late LTP-Like Plasticity in the Human Motor Cortex by Repeated Non-Invasive Brain Stimulation. Brain Stimulat. 2013 May;6(3):424–32.

41. Pelletier SJ, Cicchetti F. Cellular and Molecular Mechanisms of Action of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence from In Vitro and In Vivo Models. Int J Neuropsychopharmacol [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2018 Oct 11];18(2). Available from: https://academic.oup.com/ijnp/article/18/2/pyu047/690895

42. Batsikadze G, Moliadze V, Paulus W, Kuo M-F, Nitsche MA. Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans: Effect of tDCS on cortical excitability. J Physiol. 2013 Apr 1;591(7):1987–2000.

43. Antal A, Terney D, Kühnl S, Paulus W. Anodal Transcranial Direct Current Stimulation of the Motor Cortex Ameliorates Chronic Pain and Reduces Short Intracortical Inhibition. J Pain Symptom Manage. 2010 May;39(5):890–903.

44. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. J Physiol. 2000;527(3):633–639.

45. Nitsche MA, Kuo M-F, Karrasch R, Wächter B, Liebetanz D, Paulus W. Serotonin Affects Transcranial Direct Current–Induced Neuroplasticity in Humans. Biol Psychiatry. 2009 Sep;66(5):503–8.

46. Polanía R, Paulus W, Antal A, Nitsche MA. Introducing graph theory to track for neuroplastic alterations in the resting human brain: A transcranial direct current stimulation study. NeuroImage. 2011 Feb;54(3):2287–96.

47. Stefani LC, Torres IL da S, de Souza ICC, Rozisky JR, Fregni F, Caumo W. BDNF as an effect modifier for gender effects on pain thresholds in healthy subjects. Neurosci Lett. 2012 Apr;514(1):62–6.

48. Carvalho F, Brietzke AP, Gasparin A, dos Santos FP, Vercelino R, Ballester RF, et al. Home-Based Transcranial Direct Current Stimulation Device Development: An Updated Protocol Used at Home in Healthy Subjects and Fibromyalgia Patients. J Vis Exp. 2018 Jul 14;(137):57614.

49. Behere PB, Das A, Behere AP. Clinical Psychopharmacology: An Update [Internet]. 2019 [cited 2019 Apr 12]. Available from: https://doi.org/10.1007/978-981-13-2092-7

50. Meron D, Hedger N, Garner M, Baldwin DS. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. Neurosci Biobehav Rev. 2015 Oct;57:46–62.

51. Plewnia C, Schroeder PA, Kunze R, Faehling F, Wolkenstein L. Keep Calm and Carry On: Improved Frustration Tolerance and Processing Speed by Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). Ward LM, editor. PLOS ONE. 2015 Apr 2;10(4):e0122578.

52. Vanderhasselt M-A, Sanchez A, Josephy H, Baeken C, Brunoni AR, De Raedt R. Anodal tDCS over the right dorsolateral prefrontal cortex modulates cognitive processing of

emotional information as a function of trait rumination in healthy volunteers. Biol Psychol. 2017 Feb;123:111–8.

53. Hill AT, Fitzgerald PB, Hoy KE. Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Working Memory: A Systematic Review and Meta-Analysis of Findings From Healthy and Neuropsychiatric Populations. Brain Stimulat. 2016 Mar;9(2):197–208.

54. Medina J, Cason S. No evidential value in samples of transcranial direct current stimulation (tDCS) studies of cognition and working memory in healthy populations. Cortex. 2017 Sep;94:131–41.

55. Bajbouj M, Aust S, Spies J, Herrera-Melendez A-L, Mayer SV, Peters M, et al. PsychotherapyPlus: augmentation of cognitive behavioral therapy (CBT) with prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) in major depressive disorder—study design and methodology of a multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2018 Dec;268(8):797–808.

56. Segrave RA, Arnold S, Hoy K, Fitzgerald PB. Concurrent Cognitive Control Training Augments the Antidepressant Efficacy of tDCS: A Pilot Study. Brain Stimulat. 2014 Mar;7(2):325–31.

57. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. Rev Bras Psiquiatr. 2000;22(3):106–115.

58. Hamilton M. A RATING SCALE FOR DEPRESSION. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1960 Feb 1;23(1):56–62.

59. Seibt O, Brunoni AR, Huang Y, Bikson M. The pursuit of DLPFC: non-neuronavigated methods to target the left dorsolateral pre-frontal cortex with symmetric bicephalic transcranial direct current stimulation (tDCS). Brain Stimulat. 2015;8(3):590–602.

60. Mayberg HS, Brannan SK, Tekell JL, Silva JA, Mahurin RK, McGinnis S, et al. Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. Biol Psychiatry. 2000;48(8):830–843.

61. George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, et al. Daily Left Prefrontal Transcranial Magnetic Stimulation Therapy for Major Depressive Disorder: A Sham-Controlled Randomized Trial. Arch Gen Psychiatry. 2010 May 1;67(5):507.

62. Moffa AH, Valiengo L, Shiozawa P, Brunoni AR. Novel neurotherapeutics in psychiatry: use and rationale of transcranial direct current stimulation in major depressive disorder. Rev Psiquiatr Clínica. 2014 Apr;41(1):15–20.

63. Ferrucci R, Bortolomasi M, Brunoni A, Vergari M, Tadini L, Giacopuzzi M, et al. COMPARATIVE BENEFITS OF TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION (TDCS) TREATMENT IN PATIENTS WITH MILD/MODERATE VS. SEVERE DEPRESSION. 2009;7.

64. Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. Clin Neurophysiol. 2006 Apr;117(4):845–50.

65. Brunoni AR, Schestatsky P, Lotufo PA, Benseñor IM, Fregni F. Comparison of blinding effectiveness between sham tDCS and placebo sertraline in a 6-week major depression randomized clinical trial. Clin Neurophysiol. 2014 Feb;125(2):298–305.

66. Deecke L, Matthys H, Ziegler R. [Electromyographic study on the effect of oral calcium and vitamin D administration normocalcemic tetany]. Nervenarzt. 1976 Feb;47(2):130–2.

67. Liew TM, Feng L, Gao Q, Ng TP, Yap P. Diagnostic Utility of Montreal Cognitive Assessment in the Fifth Edition of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Major and Mild Neurocognitive Disorders. J Am Med Dir Assoc. 2015 Feb;16(2):144–8.

68. Reitan RM, Wolfson Deborah. The Halstead-Reitan neuropsychological test battery : theory and clinical interpretation. Tucson, Ariz.: Neuropsychology Press; 1985.

69. Bowie CR, Harvey PD. Administration and interpretation of the Trail Making Test. Nat Protoc. 2006 Dec;1(5):2277–81.

70. Snyder HR. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: A meta-analysis and review. Psychol Bull. 2013;139(1):81–132.

71. Nascimento E do, Figueiredo V de. WISC-III e WAIS-III: alterações nas versões originais americanas decorrentes das adaptações para uso no Brasil. Psicol Reflex E Crítica. 2002;15(3):603–612.

72. Bruder GE, Alvarenga JE, Alschuler D, Abraham K, Keilp JG, Hellerstein DJ, et al. Neurocognitive predictors of antidepressant clinical response. J Affect Disord. 2014 Sep;166:108–14.

73. Bush SS. Neurosensory Center Comprehensive Examination for Aphasia. In: Kreutzer JS, DeLuca J, Caplan B, editors. Encyclopedia of Clinical Neuropsychology [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2011 [cited 2017 Dec 4]. p. 1772–3. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-79948-3_204

74. Whiteside DM, Kealey T, Semla M, Luu H, Rice L, Basso MR, et al. Verbal Fluency: Language or Executive Function Measure? Appl Neuropsychol Adult. 2016 Jan 2;23(1):29–34.

75. Lim J, Oh IK, Han C, Huh YJ, Jung I-K, Patkar AA, et al. Sensitivity of cognitive tests in four cognitive domains in discriminating MDD patients from healthy controls: a meta-analysis. Int Psychogeriatr. 2013 Sep;25(9):1543–57.

76. Jones KT, Stephens JA, Alam M, Bikson M, Berryhill ME. Correction: Longitudinal Neurostimulation in Older Adults Improves Working Memory. PLOS ONE. 2015 May 29;10(5):e0129751.

77. Ruf SP, Fallgatter AJ, Plewnia C. Augmentation of working memory training by transcranial direct current stimulation (tDCS). Sci Rep [Internet]. 2017 Dec [cited 2019 Apr 3];7(1). Available from: http://www.nature.com/articles/s41598-017-01055-1

78. Cho SS, Ko JH, Pellecchia G, Van Eimeren T, Cilia R, Strafella AP. Continuous theta burst stimulation of right dorsolateral prefrontal cortex induces changes in impulsivity level. Brain Stimulat. 2010 Jul;3(3):170–6.

79. Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, Sheikh J, Xu J, Dinkel JJ, et al. Efficacy of Duloxetine on Cognition, Depression, and Pain in Elderly Patients With Major Depressive Disorder: An 8-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Am J Psychiatry. 2007 Jun;164(6):900–9.

80. Prado CE, Watt S, Crowe SF. A meta-analysis of the effects of antidepressants on cognitive functioning in depressed and non-depressed samples. Neuropsychol Rev. 2018 Mar;28(1):32–72.

81. Cristancho P, Lenze EJ, Dixon D, Miller JP, Mulsant BH, Reynolds CF, et al. Executive Function Predicts Antidepressant Treatment Noncompletion in Late-Life Depression. J Clin Psychiatry [Internet]. 2018 Jun 27 [cited 2019 Apr 14];79(3). Available from: http://www.psychiatrist.com/JCP/article/Pages/2018/v79n03/16m11371.aspx

82. Orzechowska A, Filip M, Gałecki P. Influence of Pharmacotherapy on Cognitive Functions in Depression: A Review of the Literature. Med Sci Monit. 2015 Nov 24;21:3643–51.

83. Soczynska JK, Ravindran LN, Styra R, McIntyre RS, Cyriac A, Manierka MS, et al. The effect of bupropion XL and escitalopram on memory and functional outcomes in adults with major depressive disorder: Results from a randomized controlled trial. Psychiatry Res. 2014 Dec;220(1–2):245–50.

84. Dedoncker J, Brunoni AR, Baeken C, Vanderhasselt M-A. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Over the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Healthy and Neuropsychiatric Samples: Influence of Stimulation Parameters. Brain Stimulat. 2016 Jul;9(4):501–17.

85. Antal A, Paulus W, Rohde V. New Results on Brain Stimulation in Chronic Pain. Neurol Int Open. 2017 Oct;01(04):E312–5.

86. Yavari F, van Thriel C, Nitsche MA, Kuo M-F. Effect of acute exposure to toluene on cortical excitability, neuroplasticity, and motor learning in healthy humans. Arch Toxicol [Internet]. 2018 Aug 10 [cited 2018 Aug 19]; Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00204-018-2277-x

87. Martin DM, Liu R, Alonzo A, Green M, Loo CK. Use of transcranial direct current stimulation (tDCS) to enhance cognitive training: effect of timing of stimulation. Exp Brain Res. 2014 Oct;232(10):3345–51.