LEANDRO DA COSTA LANE VALIENGO

**Tratamento do transtorno depressivo maior pós
acidente vascular cerebral com Estimulação
Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC): ensaio-
clínico, randomizado, duplo-cego**

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

Programa:
Ciências Médicas

Área de concentração:
Educação e Saúde

Orientador:
André Russowsky Brunoni

São Paulo

2015

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Valiengo, Leandro da Costa Lane

Tratamento do transtorno depressivo maior pós acidente vascular cerebral com Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) : ensaio-clínico, randomizado, duplo-cego / Leandro da Costa Lane Valiengo. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências Médicas. Área de concentração: Educação e Saúde.
Orientador: André Russowsky Brunoni.

Descritores: 1.Estimulação transcraniana por corrente contínua 2.Ensaio clínico controlado aleatório 3.Depressão 4.Acidente vascular cerebral 5.Transtorno depressivo maior 6.Córtex pré-frontal 7.Neuropsiquiatria

USP/FM/DBD-168/15

Leandro da Costa Lane Valiengo

Tratamento do transtorno depressivo maior pós acidente vascular cerebral com Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC): ensaio-clínico, randomizado, duplo-cego

Tese apresentada a Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Área de concentração: Educação e Saúde
Orientador: André Russowsky Brunoni

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof.Dr. _____ Institui
ção: _____ Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof.Dr. _____ Institui
ção: _____ Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof.Dr. _____ Institui
ção: _____ Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof.Dr. _____ Institui
ção: _____ Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof.Dr. _____ Institui
ção: _____ Julgamento: _____

Assinatura: _____

Agradecimentos

Essa tese só foi possível graças a ajuda de várias pessoas. Gostaria de agradecê-las:

Ao Dr. André Brunoni, meu orientador, que me ajudou desde os ensinamentos até todo o processo da tese e pela amizade desenvolvida desde que começamos a fazer pesquisa juntos.

À Alessandra Goulart, pela ajuda desde do início da tese quando ainda era um projeto de pesquisa.

À Prof. Isabela Benseñor, pelas discussões científicas e por permitir toda a infra-estrutura para que o projeto pudesse ocorrer.

Ao Prof. Paulo Lotufo, pelo apoio e por permitir que tivesse todas as condições para o desenvolver do projeto.

À Janaina de Oliveira, pela ajuda constante com as avaliações dos pacientes e pelo grande apoio que me deu.

À Cibele Soares, enfermeira do projeto, que com todo carinho cuidou de todos os pacientes que passaram pelo projeto.

À toda equipe do ELSA (Roberta Ferreira de Mello, Angelita Gomes de Souza, Edna Caetano, Ligia Fedeli), que me ajudou em vários aspectos da tese.

À todos os pacientes e familiares que participaram do projeto, que confiaram na pesquisa.

À Fundação de Amparo de Pesquisa do Estado de São Paulo, pelo apoio financeiro ao projeto de pesquisa.

À Clarissa Maria, pelo apoio que me tem dado durante todo esse período final da tese.

Aos meus pais e avós, por todo carinho e apoio que me dão.

Resumo

Valiengo LCL. *Tratamento do transtorno depressivo maior pós acidente vascular cerebral com Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC): ensaio-clínico, randomizado, duplo-cego* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

A depressão pós Acidente Vascular Cerebral (AVC) é uma condição desabilitante que ocorre em um terço dos casos. Há uma dificuldade no tratamento farmacológico devido a efeitos adversos e eficácia limitada. Recentemente, a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) tem demonstrado eficácia no tratamento da depressão unipolar, apesar dos seus efeitos em depressões secundárias serem desconhecidos. O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia e segurança da ETCC, uma intervenção não farmacológica, para depressão pós AVC (DPA), através de um ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, sham-controlado. Foram incluídos quarenta e oito pacientes sem uso de antidepressivos com DPA foram igualmente divididos em 2 grupos que não diferiram em gênero, idade, gravidade do AVC ou da depressão e nem em outras variáveis clínicas. Foram realizadas 12 sessões de 30 minutos de ETCC com 2mA de corrente com ânodo à esquerda e cátodo à direita em córtex pré-frontal dorsolateral. Para a ETCC sham foi feita um minuto de estimulação somente, seguida por desligamento da máquina até um total de 30 minutos. Foi feita uma análise por intenção de tratamento, na qual o desfecho primário foi mudança na Hamilton Depression Rating Scale na sexta-semana (final). Resposta clínica e remissão foram desfechos secundários. Segurança foi avaliada usando um questionário de efeitos adversos, avaliação da cognição e a escala de mania de Young. A ETCC ativa foi significativamente superior a sham no desfecho final (diferença de médias de 4.7 pontos, IC95% de 2.1 a 7.3, $P < 0.001$). Taxas de resposta e remissão também foram estatisticamente maior no grupo ativo (37.5% e 20.8%, respectivamente) em relação ao grupo sham (4.1% e 0). O número necessário para tratar para resposta e remissão foi, respectivamente, 3 e 5. A região ou lado do AVC não predisse resposta. Nenhum efeito adverso grave foi relatado e a frequência dos efeitos adversos foi semelhante em ambos grupos. Pacientes e avaliadores foram cegados de forma efetiva. Este é o primeiro estudo controlado que mostra a eficácia da ETCC na DPA. Dessa forma, a ETCC pode ser uma opção terapêutica para esses pacientes.

Descritores: estimulação transcraniana por corrente contínua; ensaio clínico controlado aleatório; depressão; acidente vascular cerebral; transtorno depressivo maior; córtex pré-frontal; neuropsiquiatria.

Abstract

Valiengo LCL. *Transcranial direct current stimulation for the treatment of post-stroke depression: results from a randomized, sham-controlled, double-blinded trial* [Thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Depression after a stroke is a disabling condition that occurs in up to one-third of cases. Pharmacological treatment is challenging due to adverse effects and presents limited efficacy. Recently, transcranial direct current stimulation (tDCS) has shown efficacy in the treatment of unipolar depression, although its antidepressant effects in secondary depressions are unknown. The objective of the study was to assess the efficacy and safety of tDCS, a non-pharmacological intervention, for post-stroke depression (PSD) in a prospective, randomized, double blind, sham-controlled trial. Forty-eight antidepressant-free patients with PSD were equally divided in two groups that did not differ in gender, age, stroke and depression severity and other clinical variables. Twelve 30-minute sessions of 2-mA anodal left/cathodal right dorsolateral prefrontal tDCS applied over 6 weeks. For sham tDCS we performed 1-min of stimulation only, followed by no stimulation during the remaining period. Intention-to-treat analysis, in which the primary outcome measure was the change in Hamilton Depression Rating scale score at 6 weeks (endpoint). Clinical response and remission were secondary outcomes. Safety was assessed using an adverse effects questionnaire, cognitive assessment and the Young mania rating scale. Active tDCS was significantly superior to sham at endpoint (mean difference, 4.7 points; 95% CI, 2.1 to 7.3; $P < .001$). Response and remission rates were also statistically higher in active (37.5% and 20.8%, respectively) vs. sham (4.1% and 0) groups. The number needed to treat for response and remission was, respectively, 3 and 5. Stroke region or side did not predict response. No serious adverse effects were reported and the frequency of common adverse effects was similar in both groups. Patients and raters were effectively blinded. This is the first controlled study that demonstrates the safety and clinically meaningful efficacy of tDCS in patients with PSD. Therefore, tDCS could be an option for the treatment of these patients.

***Descriptors:* transcranial direct current stimulation; randomized, controlled trial; depression; stroke; depressive disorder, major; prefrontal cortex; neuropsychiatry.**

Lista de Abreviaturas

AVC – Acidente Vascular Cerebral

AVCh – Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico

AVCi – Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

CPFDL – Córtex Pré-Frontal Dorsolateral

EMMA – Estudo de Mortalidade e Morbidade Associado ao AVC

EMT – Estimulação Magnética Transcraniana

ETCC – Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

FAB – Frontal Assessment Battery

HDRS – Hamilton Depression Rating Scale

HU – Hospital Universitário

MADRS – Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale

MEEM – Mini Exame do Estado Mental

MoCA – Montreal Cognitive Assessment

TDM – Transtorno Depressivo Maior

USP – Universidade de São Paulo

YMRS – Young Mania Rating Scale

Sumário

1. Introdução.....	10
2. O Acidente Vascular Cerebral.....	12
3. O transtorno depressivo Maior.....	15
4. Estimulação transcraniana por corrente contínua.....	21
5. O tratamento da DPA.....	27
6. Métodos.....	31
6.1. <i>Objetivos.....</i>	<i>32</i>
6.2. <i>Desenho do estudo.....</i>	<i>33</i>
6.3. <i>Recrutamento.....</i>	<i>33</i>
6.4. <i>Randomização e alocação.....</i>	<i>34</i>
6.5. <i>Critérios de inclusão e exclusão.....</i>	<i>34</i>
6.6. <i>Cegamento.....</i>	<i>35</i>
6.7. <i>Intervenções.....</i>	<i>37</i>
6.8. <i>Mensuração dos variáveis e dos desfechos.....</i>	<i>38</i>
6.9. <i>Cálculo do tamanho da amostra.....</i>	<i>41</i>
6.10. <i>Análise Estatística.....</i>	<i>42</i>
7. Resultados.....	44
7.1. <i>Participantes.....</i>	<i>45</i>
7.2. <i>Desfecho primário.....</i>	<i>47</i>
7.3. <i>Desfechos secundários.....</i>	<i>49</i>
7.4. <i>Respondedores e remissores.....</i>	<i>51</i>
7.5. <i>Preditores de Resposta.....</i>	<i>52</i>
7.6. <i>Barthel e Rankin.....</i>	<i>53</i>
7.7. <i>Cegamento.....</i>	<i>54</i>
7.8. <i>Segurança.....</i>	<i>55</i>
8. Discussão.....	58
8.1. <i>Achados principais.....</i>	<i>59</i>
8.2. <i>Validade externa do estudo: generalização dos resultados em relação a outros estudos de estimulação cerebral não-invasiva.....</i>	<i>64</i>
8.3. <i>Vantagens e limitações.....</i>	<i>66</i>
8.4. <i>Importância clínica.....</i>	<i>67</i>

9. Conclusão.....	68
10. Sugestão de trabalhos futuros.....	70
11. Referências.....	72

1. Introdução

Esta tese discorre sobre um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego e sham-controlado em que se avaliou a eficácia da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) no episódio depressivo do transtorno depressivo maior (TDM) que se inicia após o acidente vascular cerebral (AVC), o que chamaremos de depressão pós AVC (DPA). A tese foi desenvolvida de acordo com 3 perspectivas: a importância do tratamento da DPA, o papel terapêutico da ETCC na neuropsiquiatria e a metodologia utilizada (o ensaio clínico) para avaliar a eficácia da ETCC na DPA.

No início da tese estão as revisões de literatura sobre AVC, TDM, DPA e ETCC. A parte sobre AVC fala brevemente do conceito e da sua importância. A revisão sobre DPA e TDM discute critérios diagnósticos de depressão, refratariedade e tratamento da DPA e do TDM, além da importância do tratamento da DPA quanto ao prognóstico clínico dos pacientes com AVC e suas dificuldades de tratamento. Na seção de ETCC, são descritos mecanismos de ação, aparelho e discutimos sua eficácia na depressão.

Após isso, inicia-se a parte da metodologia do estudo. É discutido o cegamento e vantagens do uso do placebo (ou no caso, sham) da técnica de ETCC, assim como cálculo do tamanho da amostra, número de sessões e técnica utilizada para aplicações da ETCC e escalas de diagnóstico e de avaliações de resultados em diferentes aspectos dos voluntários.

Depois, os tópicos debatem sobre os resultados e a discussão, com destaque para a aplicabilidade clínica. O objetivo principal do estudo foi avaliar a eficácia da ETCC para o tratamento da DPA, usando um ensaio clínico, placebo(sham)-controlado, randomizado, ao longo de 6 semanas.

Por último, as conclusões da tese são apresentadas, fazendo um resumo de todo o estudo e por último são discutidas possibilidades de trabalhos futuros, baseados nos resultados desse ensaio clínico.

2. O acidente vascular cerebral

O acidente vascular cerebral (AVC) é definido como déficit neurológico focal (ou global) de início súbito que persiste por mais de 24 horas de provável origem vascular, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) ¹. Ele é dividido em três grupos, de acordo com a etiologia: acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi), hemorragia intracerebral (AVCh) e hemorragia subaracnóide (HAS). O AVCi ocorre devido a uma oclusão súbita de artérias relacionadas à irrigação encefálica. Já o AVCh ocorre quando há um sangramento dos vasos dentro do parênquima encefálico. E, por último, a hemorragia subaracnóide ocorre quando surge um sangramento no espaço entre as meninges pia-máter e aracnóide.

Os fatores de risco associados para a ocorrência do AVC podem ser divididos em modificáveis e não modificáveis. Os fatores modificáveis são: hipertensão arterial (HAS), tabagismo, sedentarismo, depressão, consumo excessivo de álcool, sobrepeso e diabetes. Os não modificáveis são: idade, sexo, história familiar, história pessoal de AVCs ou acidentes isquêmicos transitórios prévios e genética ².

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o AVC foi a segunda causa de morte no mundo, após apenas das doenças cardíacas, ocasionando mais de 5 milhões de mortes em todo o mundo, equivalente a quase 10% de todas as mortes em 2005 ³. Mais de 85% dessas mortes ocorreram em pessoas vivendo em países de baixa e média renda e 40% ocorreram em pessoas com menos de 70 anos de idade. Nos países de baixa renda a incapacidade e os anos de vida perdidos foram maiores que em comparação aos de alta renda ^{3,4}. Uma revisão sistemática, que reuniu estudos publicados entre 1970 e 2008, demonstrou a diminuição de 42% da incidência em países de alta renda e aumento superior a 100% em países de baixa renda ⁴.

O Brasil é o sexto país em incidência de acidente vascular cerebral e entre os países da América Latina, é o país com maior mortalidade por acidente vascular cerebral tanto em homens como em mulheres ⁵. No Brasil constitui-se em um problema de saúde pública altamente relevante, visto que representa a principal causa de morte em pessoas acima de 40 anos ⁶.

O impacto mundial do AVC sobre os anos de vida livres de incapacitação funcional é grande, ocupando o sexto lugar entre as doenças, e projeta-se que em 2020 venha a ocupar o quarto lugar ⁷ sendo apontado como uma das principais causas de incapacidade por doenças crônicas também na população economicamente ativa ⁸.

A causa da depressão pós AVC foi associada a lesões esquerdas anteriores em alguns estudos ^{9,10}_ENREF_32,¹¹ mas uma meta-análise não conseguiu mostrar associação topográfica.¹² Outra meta-análise, que correlacionou a gravidade da depressão pós AVC com a proximidade da lesão ao polo frontal esquerdo, achou uma correlação inversa significativa (lesões mais perto do pólo frontal, apresentavam depressões mais graves) para pacientes com menos de 6 meses do AVC, contudo não foi demonstrada essa associação para pacientes com lesão no hemisfério direito.

Complicações neuropsiquiátricas são muito comuns após o AVC ^{13 11}, sendo a mais comum a depressão pós AVC (DPA) que pode afetar entre 5 a 75% dos pacientes ¹⁴. Essa depressão muitas vezes é crônica persistindo por até 20 meses em até 34% dos pacientes¹⁵.

A DPA está associada a déficits cognitivos em funções como: déficits de memória e atenção e diminuição da velocidade psicomotora^{16 17 18}, e também a maiores restrições nas atividades diárias ^{19 10 20 17 21 11 13} e na pior recuperação destas atividades ^{22 22 13,23}. Pacientes com DPA têm maior permanência hospitalar e maiores prejuízos funcionais ¹⁰. Além disso, sabe-se que a DPA aumenta a mortalidade em comparação com pacientes com AVC que não apresentam depressão ^{24 25 26}.

3. O transtorno depressivo maior

O transtorno depressivo maior (TDM) consiste de períodos de tempo em o indivíduo apresenta episódios depressivos. O episódio depressivo maior é uma condição clínica definida por critérios diagnósticos operacionais. De acordo com a quinta edição revisada do manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-V) da Associação Americana de Psiquiatria ²⁷, são necessários ao menos cinco de nove sintomas estejam presentes na maior parte do tempo e nos dias, por pelo menos duas semanas, sendo um deles obrigatoriamente humor deprimido ou anedonia (Tabela 1). Estes sintomas não podem ser melhor explicados por outras doenças clínicas, transtornos mentais, uso de remédios ou luto.

Critérios diagnósticos TDM

A. 5 (ou mais) dos seguintes sintomas ocorrendo concomitantemente, com duração de ao menos 2 semanas, e com mudança do funcionamento prévio, e pelo menos um dos sintomas ser um dos 2 primeiros:

1. Humor deprimido

2. Aneidonia

3. Alteração de apetite e/ou peso

4. Alteração do sono

5. Agitação ou retardo psicomotor

6. Fadiga ou perda de energia

7. Menos-valia ou culpa

8. Dificuldade de se concentrar ou pensar ou indecisão

9. Pensamentos de morte ou suicídio

B. Os sintomas causam disfunção social, ocupacional ou em outras áreas importantes do indivíduo

C. Os sintomas não podem ser causa direta de uso de substâncias ou por uma condição médica geral

Tabela 1 – Critérios de TDM pelo DSM-V

Um episódio depressivo tem duração média de 12 semanas, porém cerca de 25% dos casos podem durar mais de 24 meses ²⁸. A depressão refratária é aquela em que há persistência dos sintomas depressivos após pelo menos duas tentativas terapêuticas fracassadas em dose e duração adequadas, apesar de ser um conceito bastante controverso ²⁹.

Os principais subtipos de depressão são: a melancólica e a atípica. A primeira caracteriza-se pelo fato do humor não ser reativo a nenhum estímulo, mesmo aos positivos, acompanhada de uma tristeza distinta do normal, retardo psicomotor, culpa desproporcional à

situação, insônia terminal, perda de peso e os sintomas são piores pela manhã. Já a depressão atípica apresenta humor reativo a fatores externos e associa-se com ganho de peso, hipersonia, paralisia plúmbea e sensibilidade interpessoal à rejeição ²⁷.

Há vários tratamentos disponíveis para o TDM. O principal tipo deles é o uso de antidepressivos. Meta-análises mostram que os antidepressivos são eficazes no tratamento do TDM ^{30,31}, principalmente em quadros mais graves ³⁰, contudo até 30% dos pacientes são refratários a pelo menos 4 tipos de tratamento disponíveis ³². Além da alta taxa de refratariedade aos antidepressivos, estes estão associados a vários efeitos colaterais que limitam a adesão do paciente e o seu uso como: sonolência, náuseas, cefaleia, diarreia, ganho de peso, hipotensão e alterações da condução cardíaca ³³. Outro fator limitante ao uso dos antidepressivos é muitas vezes a interação farmacológica em pacientes que fazem uso de muitas medicações outras, o que pode dar efeitos adversos graves ou até perda de eficácia dessas medicações, principalmente em pacientes idosos ³⁴.

Existem várias terapias biológicas que são utilizadas no tratamento do TDM e estão ilustradas na figura 1.

3.1 – Eletroconvulsoterapia

A técnica da eletroconvulsoterapia (ECT) consiste em utilizar uma corrente elétrica que gera uma crise convulsiva no paciente, com este sob anestesia e monitorizado durante todo o procedimento para evitar efeitos adversos graves. Apesar de ser uma técnica que utiliza correntes elétricas, entende-se que é a crise convulsiva controlada, e não a carga elétrica, que tem efeitos antidepressivos, a eletricidade é somente uma maneira de desencadear a crise ³⁵.

Figura 1 – Tratamentos clínicos usados no TDM

Vários estudos mostraram a eficácia da ECT ativa no tratamento da TDM em comparação com a ECT simulada (diferença de média de escores de Hamilton de 9,7) e com antidepressivos (diferença de 5,2 pontos) ³⁵. Atualmente, a ECT é considerada o tratamento mais eficiente para o episódio depressivo agudo, sendo especialmente indicada para pacientes muito graves ³⁶. A ECT, apesar da grande eficácia, apresenta algumas limitações importantes. Uma delas é a necessidade de anestesia e equipamento para suporte avançado de vida no local. Outro ponto importante são os efeitos cognitivos adversos que o procedimento produz como amnesia anterógrada e retrógrada peri-ictais e alterações de memória e de atenção que podem perdurar por meses após o procedimento ³⁷. Tudo isso faz com que a ECT seja usada apenas em pacientes bem selecionados e geralmente por períodos curtos.

3.2 – Estimulação Magnética Transcraniana

A estimulação magnética transcraniana (EMT) teve início em 1985 com Barker, quando demonstrou que era possível estimular o córtex motor humano usando uma bobina que produzia um campo eletromagnético ³⁸. Mais tardiamente, a EMT foi aplicada de forma

repetitiva e que isso podia induzir mudanças focais na atividade cortical, inclusive a longo-prazo, na região estimulada. De maneira geral, a EMT de baixa-frequência (menor ou igual a 1 Hz) induz inibição cortical e a EMT de alta-frequência (acima de 5Hz) induz excitação cortical ³⁹. Vários ensaios clínicos demonstraram os efeitos antidepressivos para TDM da EMT repetitiva ^{40,41}. A EMT tem poucos efeitos adversos, sendo o mais comum cefaleia, mas existem relatos de crises epiléticas induzidas pelo procedimento ⁴², porém isso é bastante raro. Por outro lado, alguns fatores limitantes desta terapêutica são: os altos custos de tratamento e a necessidade de aplicação diária por várias semanas ⁴³.

Figura 2 – Bobina da EMT

3.3 - Estimulação do nervo vago

A estimulação do nervo vago (VNS, em inglês) é uma técnica minimamente invasiva de estimulação cerebral que consiste na implantação de um marca-passo na caixa torácica, do qual sai um eletrodo que é envolto ao nervo vago perto da carótida. Ela é usada há muito tempo para alguns casos de epilepsia refratária, com resultados positivos ⁴⁴. Acredita-se que a estimulação deste nervo leve a efeitos antidepressivos por estimulação retrógrada a outras regiões do tronco encefálico e a regiões do sistema límbico ³⁹. O risco cirúrgico desta técnica

é pequeno, porém pode haver alguns sintomas colaterais com a estimulação do nervo vago, como rouquidão e tosse, sendo poucos frequentes as arritmias ⁴⁴.

Em relação a eficácia para tratamento da depressão, uma meta-análise⁴⁵ recente mostrou efeitos antidepressivos estatisticamente significantes nos estudos abertos (no total de 13), com respondedores de 31,8%. Contudo, o único ensaio clínico randomizado, com 235 pacientes, não demonstrou diferença significativa entre os grupos placebo e ativo. Assim, os efeitos antidepressivos da VNS ainda são inconclusivos.

3.4 - Estimulação cerebral profunda

A estimulação cerebral profunda (DBS, em inglês) consiste na colocação de um eletrodo profundo, geralmente na região subgenua do cíngulo, através de neurocirurgia estereotáxica. Esse eletrodo aplica uma corrente elétrica alternada de alta frequência na região ⁴⁶. Apesar da DBS ser bastante usada na doença de Parkinson, há poucos estudos no tratamento da depressão. Um deles seguiu 17 pacientes por mais de 2 anos mostrando grandes taxas de remissão e reposta a longo-prazo: 92% e 58%, respectivamente em 2 anos ⁴⁷. Uma revisão sistemática recente ⁴⁸ identificou 22 estudos de DBS para o tratamento do TDM, sendo apenas 3 estudos controlados e 2 não tinham sido publicados. A resposta ao tratamento com DBS foi de 40 a 70% nesses estudos, contudo a conclusão de eficácia como tratamento antidepressivo da DBS nesse estudo foi inconclusiva devido a falta de estudos controlados.

4. Estimulação transcraniana por corrente contínua

A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) consiste na aplicação de uma corrente elétrica direta que flui entre dois eletrodos (cátodo e ânodo), penetrando no crânio e chegando ao córtex cerebral, podendo modificar o potencial de repouso da membrana neuronal ^{49,50}. Outro aspecto importante da ETCC é que seus efeitos são polaridade-dependentes, ou seja, há aumento da atividade cortical com estimulação anódica e diminuição da atividade cortical com estimulação catódica ⁵¹ e que esta técnica de estimulação aumenta a excitabilidade cortical sem induzir potencial de ação, ao contrário da EMT ⁵¹. Sabe-se que a estimulação anódica aumenta o potencial evocado motor (PEM) aferido pela EMT e o cátodo o diminui ⁵². Além disso, quanto maior a intensidade da estimulação da ETCC, maior o PEM e a duração dos efeitos pós-estimulatórios e quanto maior a duração da estimulação, também é maior o PEM e a duração dos efeitos pós-estimulatórios ⁵². Sabe-se que a estimulação não só altera o PEM mas também a frequência de disparo neuronal, assim o ânodo aumenta a taxa de disparo neuronal e o cátodo a diminui na região da estimulação ⁵³, como demonstrado abaixo:

Figura

3 - Taxa de disparo neuronal com ânodo e cátodo ^{54 53}

Esses efeitos trazem alterações também a longo-prazo no córtex estimulado de maneira exponencial ao tempo da sessão de ETCC: 9 minutos de ETCC levam a mudanças de

efeitos pós-estimulatórios de uma hora; e 13 minutos, de uma hora e meia ⁵⁵.

O equipamento da ETCC é constituído por quatro componentes principais: eléctrodos (ânodo e cátodo), amperímetro (medidor de intensidade de corrente elétrica), potenciômetro (resistor variável que controla a tensão entre os eléctrodos permitindo com isso a manipulação da intensidade da corrente aplicada) e bateria. As figuras 4, 5 e 6, demonstram esquematicamente o circuito básico do equipamento. Além disso, a ETCC é sempre realizada entre dois polos, gerando, portanto, um dipolo eléctrico entre os eléctrodos ⁵⁶.

Figura 4 - Componentes da ETCC ⁵⁷

Figura 5 – A. Par de eletrodos de borracha, B. Envoltório para eletrodo de borracha que permite ser banhado em solução salina, C. cabos dos eletrodos, D. Trava da bandana de borracha, E. Bandana de borracha que prende na cabeça

*Figura 6 –
Aparelho de ETCC com cabos, eletrodos montado em modelo de crânio*

Em relação a segurança da ETCC, um estudo usou correntes elétricas em altas doses

com o objetivo de provocar lesão tecidual em ratos, observando que estas ocorriam apenas a partir de estimulação catodal acima de 100 A/m^2 , duas ordens de magnitude acima daquelas usadas em seres humanos (sempre abaixo de 1 A/m^2 , com densidades médias entre 0,4 a 0,8 A/m^2)⁵⁸.

Em relação a estudos em humanos, uma revisão sistemática com 209 estudos (172 artigos) mostrou que 56% descreveram efeitos adversos e destes, 63% relataram ao menos um efeito adverso. Todos estes estudos eram randomizados e placebo-controlados, sendo que taxas semelhantes de parestesia (39,3% vs. 32,9%), cefaleia (14,8% vs. 16,2%), sensação de queimação (8,7% vs. 10%) e desconforto (10,4% vs. 13,4%) foram observadas nos grupos ativo e simulado, respectivamente, sendo que para todos estes não houve diferença estatisticamente significativa⁴³.

Outro efeito, mas bastante raro, consiste na queimadura da pele abaixo da lesão estimulada, o que pode de fato ocorrer caso haja alta bio-impedância ou distribuição da corrente de maneira não-uniforme sob a superfície do eletrodo, levando a regiões de alta densidade de corrente⁵⁹.

Uma grande parte do racional teórico do uso da ETCC no tratamento da depressão provém dos estudos clínicos com EMT repetitiva. Estes mostram que a estimulação diária de alta-frequência no córtex dorsolateral pré-frontal esquerdo e a de baixa frequência no córtex dorsolateral pré-frontal direito^{60,61} possuem efeitos antidepressivos. Apesar da comparação não ser direta, por analogia, a ETCC anódica poderia exercer efeitos semelhantes à EMT repetitiva de alta-frequência (uma vez que ambas aumentam a excitabilidade cortical) e a catódica, à EMT repetitiva de baixa-frequência, já que as duas possuem efeitos finais de diminuição da excitabilidade cortical.

Vale mencionar que a ETCC é uma técnica diferente da estimulação magnética transcraniana, que tem como princípio a geração de pulsos eletromagnéticos para induzir correntes elétricas no cérebro. A ETCC oferece algumas vantagens quando comparada à estimulação magnética transcraniana, por exemplo: (1) maior portabilidade: o aparelho de ETCC é pequeno e portátil; (2) os efeitos da ETCC apresentam maior duração: 10 minutos de estimulação magnética transcraniana repetitiva pode modular a excitabilidade cortical por não mais que 10 minutos⁶², enquanto uma sessão de 13 minutos de ETCC tem efeitos de

excitabilidade cortical por até 2 horas;⁶³ (3) o custo de um aparelho de ETCC (menos de mil reais) é significativamente menor do que um de estimulação magnética (por volta de cem mil reais), tornando a ETCC uma opção interessante para diferentes níveis socioeconômicos.

Uma meta-análise com seis ensaios clínicos mostrou melhora da estimulação ativa em relação a sham para reduzir sintomas da depressão⁶⁴ e outra mais recente também demonstrou eficácia da técnica⁶⁵. Um ensaio-clínico randomizado, controlado e fatorial mostrou que a associação de sertralina com ETCC ativa é superior para o tratamento da depressão em relação a sertralina ou ETCC sozinhos e superior ao sham também⁶⁶.

Em conclusão, a ETCC é uma técnica eficaz para o tratamento do TDM, com poucos efeitos colaterais, segura e de baixo-custo.

5. O tratamento da DPA

O tratamento da DPA, além de melhorar os sintomas de depressão, diminuindo o sofrimento dos pacientes, é também benéfico para os déficits cognitivos e o desempenho das atividades de vida diárias.⁶⁷⁻⁶⁹ Além disso, há evidências que demonstram que o tratamento da DPA aumenta a probabilidade de sobrevivência desses pacientes em até 6 anos com o uso de antidepressivos⁷⁰. Dentre os ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo, para tratamento da DPA, há eficácia com nortriptilina⁷¹, porém alguns pacientes apresentaram efeitos colaterais importantes como confusão, tontura e agitação, tornando-se necessária a interrupção do uso da droga. Outro ensaio clínico randomizado placebo-controlado não demonstrou eficácia da trazodona⁷², enquanto outro estudo com mesma metodologia demonstrou eficácia do citalopram, porém efeitos colaterais importantes tais como náuseas e fadiga também foram descritos⁷³. Houve tentativa de tratamento da DPA também com reboxetina, mostrando também eficácia em relação ao controle dos sintomas depressivos e sem efeitos adversos em comparação ao grupo placebo⁷⁴. Já em relação à fluoxetina, um estudo não mostrou eficácia terapêutica em relação ao placebo enquanto outro mostrou superioridade da fluoxetina em relação ao placebo^{70,75}. Por último, o uso de fluvoxamina mostrou melhora dos sintomas depressivos em relação a pacientes não tratados⁷⁶.

Algumas meta-análises abordaram a eficácia da terapia farmacológica para a DPA. Uma meta-análise demonstrou maior eficácia de antidepressivos em relação ao placebo⁷⁷ e outra realizada pela Colaboração Cochrane não demonstrou superioridade de antidepressivos em relação a placebo para o tratamento da depressão pós AVC⁷⁸. Desta maneira, o papel dos tratamentos farmacológicos para esta condição ainda é duvidoso tanto pela eficácia como pelo perfil de efeitos colaterais em idosos como: sedação, confusão, agitação e retenção urinária⁷³. Outra modalidade terapêutica interessante para esta condição é a terapia cognitivo-comportamental. Mas, apesar de alguns resultados utilizando esta técnica terem demonstrado resultados positivos⁷⁹, os efeitos são em geral modestos e o custo desta intervenção, considerando a alta prevalência da depressão pós AVC, é alto⁸⁰.

Sabe-se também que o tratamento antidepressivo iniciado logo após o AVC pode prevenir o surgimento da DPA⁸¹⁻⁸⁴, o que pode ser interessante devido a alta prevalência dessa condição. Contudo, como já dito, os antidepressivos apresentam efeitos colaterais que podem limitar o uso nessa condição.

Em relação aos estudos com neuromodulação não-invasiva, a ECT mostrou-se efetiva em um estudo com 14 pacientes, sendo que estes pacientes ficaram sem depressão por quase um ano após os terminos das sessões de ECT⁸⁵. Outro estudo, com EMT também demonstrou eficácia⁸⁶. Nesse estudo, com 20 pacientes, 10 sessões de estimulação magnética

transcraniana foram aplicadas sob o córtex prefrontal dorsolateral esquerdo a 10Hz a 110Hz do limiar motor . Pacientes com AVC hemorrágico e lesão cortical à esquerda foram excluídos pelo risco de crises convulsivas. Também foram critérios de exclusão: risco grave de suicídio, afasia ou demência, psicose, abuso ou dependência de substâncias ou álcool e outras doenças neurológicas graves. Houve redução significativa dos sintomas depressivos pela escala de depressão de Hamilton na terceira semana após início da estimulação no grupo ativo em relação ao grupo sham (o grupo ativo teve uma redução de 73 pontos na escala). O grupo ativo teve uma redução de 38% na Hamilton, enquanto o grupo sham teve apenas 13% (figura 7). Essa redução não foi influenciada pela idade do paciente ou pelo tipo ou localização do AVC. Além disso, houve poucos efeitos adversos e forma leves como cefaléia (remitida com paracetamol), insônia em um paciente e sensação de desconforto no local da estimulação. Eventos graves como crises epiléticas não foram observados e não houve diferença entre os grupos ativo e sham em relação aos efeitos adversos. Outro dado interessante desse estudo foi que quanto maior o volume pré-frontal cerebral esquerdo, maior foi a redução da pontuação da Hamilton.

Figura 7 - Extraído de Jorge (84)

A estimulação transcraniana direta por corrente contínua (ETCC) é uma opção interessante para o tratamento da DPA, já que tem poucos efeitos colaterais e possibilidade de melhora da depressão nesse grupo de pacientes. Ela tem sido usado em estudos com pacientes em pós AVC para diversas condições que não DPA e se mostrou segura ^{87,88}. Há apenas um relato de caso que relaciona ETCC com melhora de sintomas da DPA, sem outros estudos encontrados na literatura ⁸⁹.

Até o momento, contudo, não foram realizados ensaios clínicos utilizando a ETCC no tratamento da depressão pós AVC. Desta maneira, considerando: (a) a importância e a prevalência deste distúrbio, (b) o arsenal terapêutico restrito, de eficácia modesta porém com efeitos colaterais importantes, (c) a ETCC como método não-invasivo de indução de neuroplasticidade, com resultados promissores no tratamento da depressão, realizamos a realização do primeiro ensaio clínico, randomizado, placebo-controlado utilizando a ETCC para o tratamento desta condição.

6. Métodos

6.1 - Objetivos

Como foi discutido anteriormente, a DPA apresenta poucos estudos demonstrando eficácia para o seu tratamento com antidepressivos. A farmacoterapia antidepressiva também foi associada com muitos efeitos adversos e possibilidade de interações com outras medicações que geram nelte paciente pós AVC fazem uso. A ETCC é uma técnica com poucos efeitos adversos e sem o risco de interação medicamentosa, como ocorre com os antidepressivos. Além disso, uma técnica de modulação não invasiva, a EMT, demonstrou eficácia para o tratamento da condição em um ensaio clínico, aleatorizado e duplo-cego. Assim, consideramos que seria interessante comparar a ETCC ativa versus um grupo placebo (ETCC sham), num estudo duplo-cego e randomizado em que outras questões pudessem ser avaliadas como: aderência, efeitos colaterais e validade do cegamento.

Portanto, o objetivo desse estudo foi avaliar os efeitos terapêuticos da ETCC no TDM que ocorre após o AVC através da realização de um ensaio clínico, randomizado, controlado, duplo-cego fase II/III. Dessa forma o objetivo principal foi que a ETCC seria estatisticamente superior ao tratamento “sham” para a depressão pós AVC. Para isso escolhemos como nosso desfecho principal que o grupo ativo terá melhora superior ao grupo sham na escala de depressão de Hamilton de 17 itens (Hamilton Depression Rating Scale) no último dia do estudo (sexta semana). Outros objetivos secundários foram: (1) a ETCC será superior ao tratamento ‘sham’ no tratamento da depressão também quando o desfecho for mensurado de maneira categorial; ou seja, maior índice de resposta e de remissão, traduzindo uma validade clínica do método; (2) A ETCC será significativamente superior ao tratamento ‘sham’ em diminuir a pontuação nas escalas de depressão de Montgomery-Asberg e escore de melhora clínica global.

Como outros objetivos secundários, avaliamos se houve mudança dos déficits cognitivos relacionados à depressão pós AVC e melhora da funcionalidade e atividades de vida diária (medidas pelo índice de Barthel) de atividades de vida diárias no grupo ativo em relação ao sham.

6.2 - Desenho do estudo

O ensaio clínico tem um indentificador inscrito no site *clinicaltrials.gov* de NCT 01525524 e foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP), com o protocolo 1180/12 ligado diretamente ao Sistema Nacional de Ética em Pesquisa (SISNEP). Todos os participantes leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, concordando, portanto, em participar do estudo. O estudo foi unicêntrico, realizado no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU- USP), sendo que o período de recrutamento ativo foi de outubro de 2012 até setembro de 2014. Foi realizado um ensaio clínico, aleatorizado, duplo-cego e controlado. Quem fez as aplicações de ETCC não foram os mesmos que avaliaram, deixando o estudo duplo-cego.

Entre a triagem e o início do estudo os participantes que utilizavam qualquer fármaco específico para depressão tinham os mesmos descontinuados (*washout*), com exceção de benzodiazepínicos. O estudo se iniciava preferencialmente às segundas-feiras e tinha uma fase inicial em que os participantes retornavam ao centro de pesquisa por dez dias da semana consecutivos (portanto, até a sexta-feira seguinte). Caso houvesse faltas, feriados ou outras razões que não possibilitassem o término dos dias na sexta-feira, as sessões eram repostas até completar 10 dias de estimulação, sem ultrapassar o período de 3 semanas entre a entrada no estudo e o término da décima sessão. Depois desta fase, os participantes retornavam ao HU-USP ao fim de 4 semanas e ao fim de 6 semanas do início do estudo, ocasião em que recebiam mais uma sessão de estimulação (ativa ou simulada) em cada ida ao centro de estudo. O estudo terminava ao final da sexta semana.

6.3 - Recrutamento

Os pacientes foram recrutados através de vários locais. Inicialmente os pacientes vieram somente através do “Estudo de Mortalidade e Morbidade do Acidente Vascular Cerebral” (EMMA)” do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo. O EMMA, originalmente financiado pelo Conselho Nacional de Pesquisa (edital universal, 47219/2004-0), foi elaborado para investigação epidemiológica do AVC em uma população de baixo nível socioeconômico residente do Distrito Escola Butantã na cidade de São Paulo. Em abril de

2006, iniciou-se um sistema de vigilância epidemiológica e seguimento de pacientes com doença cerebrovascular admitidos no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP). O HU caracteriza-se como um hospital secundário de ensino, vinculado à rede pública de saúde, que possui 280 leitos de internação, atendimento de emergência e é responsável por cerca de 80% das hospitalizações na área de referência da região oeste de São Paulo. No período de 2006 até julho de 2011, 1482 pacientes acima de 18 anos foram rastreados na fase hospitalar com suspeita de AVC e incluídos no projeto EMMA. Como a taxa de recrutamento de pacientes estava baixa quando apenas recrutados do EMMA, outras estratégias de recrutamento começaram a serem executadas para aumentar a entrada de voluntários no estudo. Houve recrutamento importante dentro do próprio HU em outros departamentos, como na reabilitação, na psiquiatria e na residência multiprofissional. Além disso, outros serviços de reabilitação externos ao HU também participaram enviando alguns pacientes para triagem. Algumas Unidades Básicas de Saúde (UBS) perto do HU foram contatadas para recrutamento de pacientes também. Outro método de recrutamento utilizado foi a divulgação da pesquisa através de: cartazes no HU e em outros locais, mídias sócias e divulgação em rádio e sites específicos.

6.4 - Randomização e alocação

A randomização foi feita em bloco, com permuta na ordem e no tamanho dos blocos. A randomização foi gerada através do site www.randomization.com por um estatístico que não ligado diretamente à pesquisa. Após o paciente ter assinado o termo de consentimento livre e esclarecido ele foi alocado ao tratamento, de forma codificada por envelopes selados. Portanto, após a randomização o voluntário podia cair em um dos dois grupos: ativo ou sham.

6.5 - Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos no estudo pacientes entre 30 e 90 anos de ambos os gêneros diagnosticados com AVC e presença de Transtorno Depressivo Maior segundo os critérios diagnósticos do DSM-IV e confirmado pelo questionário MINI (MINI International Neuropsychiatry Interview), aplicado por um psiquiatra. O TDM devia ter se iniciado após o AVC até um período máximo de 1 ano deste. Também foi adotado como critério de inclusão um escore basal acima de 17 pelo questionário de Depressão de Hamilton de 17 itens.

Dentre os critérios de exclusão foram: (I) outros diagnósticos de eixo I, especialmente (a) presença de história prévia de episódios de mania ou hipomania, caracterizando um diagnóstico de Transtorno Afetivo Bipolar, (b) dependência de álcool, (c) esquizofrenia; (d) demências; (II) presença de outras doenças neurológicas ou clínicas graves, como doenças neurodegenerativas, afasia, neoplasias em atividade, insuficiência cardíaca congestiva ou doença pulmonar obstrutiva crônica estágios III ou IV; (III) uso no momento de antidepressivo – neste caso foi realizado *wash-out* do tratamento antidepressivo por um período correspondente a cinco meias-vidas do psicofármacos; (IV) presença de ideação suicida grave (planejamento suicida estruturado) ou tentativa de suicídio nas últimas 4 semanas e (V) pacientes que faziam uso na dose superior de 10mg ao dia de diazepam ou equivalentes.

Por outro lado, não excluimos todos os casos de transtornos de ansiedade generalizada, fobia social e transtorno de pânico devido a sua alta co-prevalência com episódios depressivos, porém neste caso o transtorno depressivo e não o ansioso deveria ser o principal diagnóstico psiquiátrico. Da mesma maneira, não foram excluídos participantes com distímia, desde que houvesse um diagnóstico claro de episódio depressivo maior sobreposto ao de distímia.

Todos os participantes iniciaram o ensaio clínico sem antidepressivos, já que passaram por um período de descontinuação (*wash-out*) das medicações por um tempo mínimo a 5 meia-vidas da droga (geralmente de uma a duas semanas para todas, com exceção de fluoxetina, cujo período é de cinco semanas). Este tempo foi mais prolongado para venlafaxina e paroxetina, uma vez que pacientes costumam apresentar sintomas de descontinuação graves quando a retirada é súbita. Foi permitido o uso de outras como: anticonvulsivantes, lítio, antipsicóticos, psicoestimulantes etc. Contudo, essas drogas precisam estar em dose estável por pelo menos 6 semanas antes da entrada do estudo e as doses foram mantidas até o final.

6.6 - Cegamento

O estudo foi duplo-cego; ou seja, os pesquisadores, avaliadores e pacientes não tiveram conhecimento quanto ao tratamento administrado até o término do estudo. A técnica da ETCC é particularmente vantajosa para garantir o cegamento, quando comparada às demais técnicas

de estimulação cerebral não invasiva. Isto porque a ETCC gera um zumbido ou pequena sensação de parestesia nos primeiros minutos da intervenção, não gerando qualquer efeito adicional posterior a este efeito inicial. Desta maneira, a estimulação ‘sham’ consiste em posicionar um interruptor na posição desligada, de forma que a máquina interrompa a corrente elétrica após um minuto de estimulação, gerando, portanto, os mesmos efeitos de uma intervenção verdadeira ⁹⁰, conforme demonstrado na figura 8. Nesse ensaio clínico, usamos a máquina de estimulação de marca Neuroconn, que permite que o próprio aplicador esteja cego ao procedimento pois ela permite que se coloque apenas um código numérico, que já está previamente determinado se é ativo ou sham, que é desconhecido pelo aplicador. Se a programação for ativa a máquina faz uma rampa de subida de corrente em alguns segundos e mantém a estimulação pelo tempo estabelecido, já no modo sham a máquina faz a mesma rampa de subida e mantém corrente no valor máximo desejado por 1 minuto, desligando após isso de maneira automática. Dessa forma, os voluntários não percebem a diferença entre a estimulação ativa ou sham.

Figura 8 - Gráfico mostrando corrente versus tempo nos modos: (1) Vermelho, ativo e (2) Azul, sham

A avaliação da sintomatologia depressiva através foi realizada por psiquiatras ou psicólogos devidamente treinados na aplicação de escalas psicométricas os quais estavam

também cegos perante à intervenção realizada.

6.7 - Intervenções

Na ETCC foram utilizados dois eletrodos posicionados sob o couro cabeludo do paciente; especificamente, o ânodo foi posicionado sobre a área correspondente ao dorso-lateral do córtex pré frontal esquerdo e o cátodo foi posicionado sobre a mesma área mas do lado contralateral (figura 9). O estímulo foi de 30 minutos por dia, por 10 dias consecutivos, excluindo finais de semana ou feriados. A corrente aplicada foi de 2mA. Como já dito anteriormente, a máquina utilizada foi a DC-Stimulator, software for double-blinded studies, da marca Neuroconn (figura 10). Esse modelo tem vários códigos de ativação da máquina no modo sham ou ativo

Figura 9 – Montagem bi-frontal dos eletrodos: eletrodo A é o ânodo e eletrodo

B é o

cátodo, o i é o sentido da corrente elétrica

Figura 10 – Aparelho de ETCC da Neuroconn

6.8 - Mensuração dos variáveis e dos desfechos

Foi utilizado o MINI para diagnóstico de depressão maior. O MINI é utilizado para o diagnóstico dos principais transtornos psiquiátricos, já sendo traduzido e validado para a língua portuguesa.

Para a confirmação do diagnóstico de AVC foi feita avaliação médico com experiência clínica em diagnóstico dessa condição e com história, exame físico compatíveis e com exame de neuroimagem que confirmasse os achados (tomografia de crânio ou ressonância magnética).

O perfil demográfico-clínico dos pacientes foi avaliado através das seguintes variáveis: gênero, idade, escolaridade, condição econômico-social, presença de comorbidades clínicas e psiquiátricas, refratariedade ao quadro depressivo atual, duração do episódio depressivo atual, número de internações prévias por episódios depressivos, tratamento prévio com eletroconvulsoterapia, tipo de AVC, lado do AVC, região do AVC, tempo de surgimento do TDM após o AVC e tempo do AVC.

A refratariedade foi avaliada através de um critério dicotômico (considerado refratário se teve uso de mais de 2 antidepressivos com falha terapêutica no atual episódio depressivo) e

através do sistema de estagiamento do Hospital Geral de Massachusets (gradua 1 ponto para cada tratamento com antidepressivo que falhou e 0,5 ponto para cada tratamento não antidepressivo que falhou e 3 pontos se houve falha em ECT).

Outras variáveis como, como uso de outras medicações gerais e de psicotrópicos, necessidade de washout, número de dias de washout antes do estudo, tipo de depressão (melancólica ou atípica), co-morbidades clínicas e psiquiátricas também foram coletadas e usadas na descrição dos dados.

Todos os dados demográficos, o MINI e essas outras variáveis acima descritas foram coletados no primeiro dia de entrada do estudo.

O desfecho principal foi medido através da escala de depressão de Hamilton (*Hamilton Depression Rating Scale – HDRS*), versão de 17 itens ⁹¹. Trata-se de uma escala contínua de 0 a 51 pontos que é sensível a mudança do humor observada no tratamento farmacológico. A avaliação principal foi feita ao final de 6 semanas. A escala de Hamilton também foi utilizada de maneira categórica, definindo o tratamento como sem resposta (menos de 25% de melhora na escala), resposta parcial (25-50%), resposta (mais de 50%) ou remissão (score abaixo ou igual a 7) do transtorno depressivo ⁹². Também utilizamos as escalas de depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) e a escala de impressão clínica global (CGI). A primeira escala é uma escala contínua composta de dez itens que, conjuntamente com a escala de Hamilton, é uma das escalas mais comumente usadas para medir a gravidade da depressão ⁹³. Já a CGI é uma escalaOs desfechos foram mensurados a cada 2 semanas (0, 2, 4 e 6 semanas). Por fim, o paciente foi considerado refratário se, no momento da avaliação, não tivesse apresentado melhora clínica após dois tratamentos antidepressivos de classes diferentes por dose e tempo adequados ⁹⁴. Optamos para desfecho principal a escala de Hamilton por vários motivos. Apesar dela apresentar algumas limitações, ela contém muitos itens somáticos que podem se confundir com sintomas do AVC e até de outras queixas clínicas, ela tem também algumas vantagens. Ela é a escala mais utilizada em ensaios clínicos para depressão. Segundo, ela é a que mais se correlaciona com tratamento com tricíclicos, um tratamento biológico como a ETCC. E, por último, e esse foi o motivo principal de nossa escolha, ela é a escala que demonstra mais melhora de sintomas depressivos quando em ensaio clínicos de ETCC para TDM ⁹⁵. De qualquer maneira, usamos outra escala como desfecho secundário, a MADRS, para validar a melhora dos sintomas depressivos com a ETCC. A MADRS apresenta algumas vantagens em relação com a Hamilton, como ter menos sintomas somáticos, e mais sintomas cognitivos ⁹⁶. Contudo, sabemos que os pacientes pós AVC geralmente apresentam déficits cognitivos e isso também

pode ser um fator de confusão – se são sintomas do AVC ou do TDM. Assim, nossa opção foi ter duas escalas diferentes de depressão para eliminar possíveis limitações de uma escala ou de outra.

Usamos também escalas para avaliar a funcionalidade e atividades de vidas diárias antes e após o tratamento, com a Rankin e o índice de Barthel, ambas validadas no Brasil ⁹⁷. O Barthel é uma escala usada para avaliar a capacidade funcional para a realização de atividades de vida essenciais, assim como a Rankin, constituídas por vários subitens. Essas duas escalas foram aplicadas na semana 0 e 6.

Para a avaliação de eventos adversos utilizamos o questionário de eventos adversos relacionado a ETCC. Esse questionário, pergunta ao participante se o mesmo experimentou efeitos como “formigamento”, “queimação”, “dor de cabeça”, “sedação” e outros e, depois, questiona a intensidade da sensação experimentada (1-nenhum, 2- leve, 3- moderada, 4- grave) e se este efeito estava relacionado ou não com a ETCC, em uma escala Likert de 1 a 5, sendo 1 nenhuma relação e 5 efeito totalmente associado a estimulação.

Além disso, fizemos várias testagens cognitivas para avaliar segurança dos pacientes. Os testes cognitivos foram feitos no dia de entrada do estudo e no último dia (sexta semana). Os testes usados foram: o mini-exame do estado mental (MEEM); o Montreal Cognitive Assessment (MoCA), na versão validada para o português; o Frontal Assessment Battery (FAB), também na versão validada para o português; o Stroop; o teste de trilhas, ou trail making; o digit span e o symbol digit. No caso dos testes MEEM, MoCA, FAB e o *span* de dígitos (ordens direta e inversa) um aumento no escore significa um desempenho melhor (os dois primeiros testes avaliam aspectos cognitivos globais^{98 99-101}, o último valia a retenção de números ditados pelo examinador). Já o Frontal Assessment Battery (FAB), que é uma bateria de 6 subtestes que avalia as funções relacionadas ao lobo frontal tais como abstração, fluência léxica, programação motora e inibição. O escore é dado pela soma dos subitens de cada parte ¹⁰². Sabemos que pacientes com DPA apresentam disfunções de lobos frontais ¹⁰³. Além disto, utilizamos o teste das trilhas ¹⁰⁴, que consiste de duas partes. Na parte A uma sequência de números tem que ser ligada, avaliando-se a atenção. Na parte B, a atenção dividida é avaliada solicitando-se aos participantes que conectem em ordem crescente 26 círculos contendo números e letras. O escore total é dado pelo tempo gasto para realizar o teste corretamente. Nos testes de Stroop pede-se para o participante que identifique a cor da palavra, ignorando outros estímulos distratores. Esses dois testes eles avaliam funções executivas que sabemos que estão comprometidas tanto em pacientes com depressão como em pacientes com AVC

^{103,105}. Assim, escores menores, nesses dois últimos testes, indicam uma execução mais rápida e melhor performance.

Por último, usamos também o symbol digit que é um teste em que é avaliada a velocidade de processamento, função bastante comprometida no TDM ¹⁰⁶. O avaliado precisa preencher, o mais rápido possível e de forma correta, espaços com números correspondentes a símbolos, sendo que a correlação entre os dois (o gabarito) está no começo da folha de resposta ¹⁰⁷. Assim, quanto menor o tempo e menor o número de erros, melhor a performance do sujeito.

A tabela 2, abaixo, resume as mensurações de acordo com o tempo do voluntário no estudo:

Triagem	1º Dia	10º Dia	28º Dia	42º Dia
- Avaliação clínica e de MINI para validar AVC e TDM - Hamilton maior que 17 pontos	-Variáveis epidemiológicas e clínicas -Hamilton -MADRS -CGI -MEEM -MoCA -FAB -Teste das Trilhas -Symbol Digit -Digit span -Stroop -YMRS -Rankin -Barthel -1o dia de	-Hamilton -MADRS -YMRS -Cegamento -Efeitos Adversos -CGI	-Hamilton -MADRS -YMRS -Cegamento -Efeitos Adversos -CGI	-Hamilton -MADRS -CGI -MEEM -MoCA -FAB -Teste das Trilhas -Symbol Digit -Digit span -Stroop -YMRS -Rankin -Barthel - YMRS -Cegamento -Efeitos Adversos -Abertura do cegamento
Se positivo para sintomas depressivos				

Tabela 2 – Avaliações em cada fase do estudo

Finalmente, também usamos a Young Mania Rating Scale (YMRS), para avaliar uma possível ciclagem maníaca ou hipomaníaca desses pacientes, sendo feita nas semanas 0, 2, 4 e 6.

6.9 - Cálculo do tamanho da amostra

Como foi o primeiro estudo randomizado e controlado verificando o uso da ETCC na

depressão pós AVC, não houve estudos semelhantes em que pudéssemos ter nos baseado. Por esta razão, estimamos nossa amostra com base em um estudo randomizado, placebo-controlado que avaliou a eficácia da estimulação magnética transcraniana ⁸⁶ no tratamento da depressão pós AVC. Neste estudo foi observado uma redução de sintomas depressivos de 38,3% vs. 13,3% nos grupos ativo e sham, respectivamente. Realizando o cálculo do tamanho da amostra para uma distribuição normal, obtivemos que para mostrar um tamanho de efeito similar será necessário 20 voluntários em cada grupo (para um erro tipo I (alfa) de 5% e tipo II (beta) de 20%). Considerando uma perda de pacientes, aumentamos o tamanho da amostra em 20%, para 48 voluntários.

6.10 - Análise Estatística

As análises estatísticas foram feitas usando os programas Stata 12 (StataCorp LP). De maneira geral, todas as análises foram feitas pelo princípio de intenção de tratamento (ou seja, todos os pacientes foram incluídos na análise), os dados perdidos foram considerados ao acaso, e foram imputados de acordo com o princípio da última observação trazida a termo (*last observation carried forward*). As análises foram consideradas significativas para um $p < 0,05$, bi-caudal.

Comparamos as variáveis clínicas e demográficas entre os grupos, no início do estudo, através de ou teste t, para dados contínuos, ou de um teste de qui-quadrado para dados categóricos ou ordinais. Para a análise do desfecho principal, nós utilizamos um modelo misto de ANOVA de medidas repetidas, com uma variável dependente (pontuação no Hamilton), uma variável independente intra-grupos (tempo, em 4 níveis) e uma variável independente entre-grupos (grupo, em 2 níveis).

Análises de desfechos secundários foram feitas de maneira semelhante a análise do Hamilton, enquanto utilizamos regressões logísticas para a análise dos desfechos categóricos (ou seja, resposta e remissão). Para a resposta e remissão, estimamos o número necessário para tratar (NNT) baseado na razão de chances (*odd-ratio*). Além disto, realizamos regressões univariadas para identificar preditores de resposta usando a diferença entre os valores iniciais e finais da variável dependente (Hamilton) e grupo e o preditor determinado nas variáveis independentes. Também descrevemos as porcentagens de frequência de eventos adversos e comparamos a taxa em cada grupo de acordo com o teste de qui-quadrado para comparações. Finalmente, avaliamos as mudanças na performance cognitiva usando análises de covariância,

com o grupo e a performance cognitiva inicial como a variável independente e covariável, respectivamente, e a performance cognitiva final como a variável dependente.

7. Resultados

7.1 - Participantes

Entre os 194 possíveis voluntários contatados por telefone ou email, 181 foram triados no hospital e 133 foram excluídos após isso por diversas razões (figura 11) . Os dois grupos (ativo e sham) foram semelhantes em relação as características clínicas e demográficas na avaliação inicial (ver tabela 3). Na média, pacientes apresentaram leve disfunção com boa funcionalidade segundo as escalas de Barthel e Rankin. Somente 16.6% dos pacientes estavam usando antidepressivos e necessitaram fazer o washout das medicações. Além disso, somente 10.4% dos participantes não responderam a mais de um tratamento com antidepressivo previamente a entrada no estudo. A duração média do episódio depressivo foi de 12.6 meses. As prevalências das seguintes características foram observadas: hipertensão arterial sistêmica (72,9%), diabetes(41,1%), tabagismo(12,5%), alcoolismo(8,3%), ansiedade generalizada (33,33%).

Tivemos dois abandonos de pacientes na semana 2 do estudo, um em cada grupo, e três pacientes abandonaram entre a semana 2 e 4, dois no grupo sham e um no grupo ativo. Entre a semana 4 e 6 não houve abandonos. Os motivos para o abandono na semana 2 foi declarado como não querer mais participar do estudo por motivos pessoais e os motivos alegados entre a semana 2 e 4 foi dificuldade para trazer o paciente para o seguimento em relação a dois voluntários (um de cada grupo) e um não retornou mais ao seguimento e não foi conseguido entrar em contato para saber o que levou a desistência (grupo sham). Assim, 43 pacientes (89,6%) completaram o estudo (figura 11). A taxa de abandono foi equilibrada entre os dois grupos. No final, vinte e quatro pacientes foram analisados ao final do estudo de acordo com o princípio da intenção de tratamento

	Sham	Ativo	<i>p</i>
<i>Características Demográficas</i>			
Idade, anos (DP)	61.1 (10.6)	62.2 (12.3)	0.74
Mulheres, n (%)	12 (50)	12 (50)	1
Casados, n (%)	15 (62.5)	15 (62.5)	1
Anos de escolaridade, média (DP)	7.5 (0.9)	7.7 (1.1)	0.9
<i>Características da Depressão</i>			
Atípica, n(%)	4 (16.6)	7 (29)	0.3
Melancólica, n(%)	8 (33.3)	7 (29)	0.75
Distímia	5 (21)	1 (4)	0.1
Duração do episódio (meses), média (DP)	15 (2.5)	10.1 (1.7)	0.06
Refratariedade, n(%)	2 (8.3)	3 (12.5)	0.637
Uso de BZDs, n (%)	3 (12.5)	4 (16.7)	0.5
Uso de ADs, n (%)	6 (25)	1 (4.1)	0.1
<i>Escala de depressão inicial, média (SD)</i>			
HDRS17	21.1 (3.5)	22.6 (3.2)	0.13
MADRS	27.5 (5.7)	27.4 (6.4)	0.92
CGI	4.1 (1.2)	4.2 (0.8)	0.83
<i>Características do AVC</i>			
Lado Direito, n(%)	15 (69)	11 (18)	0.167
Subcortical, n(%)	9 (41)	10 (43.5)	0.86
Frontal, n (%)	6 (27)	8 (35)	0.58
Tempo de AVC, meses (DP)	17.4 (3.3)	11.1 (2)	0.1
Isquêmico, n(%)	23 (96)	21 (88)	0.296
Barthel	76.6 (33)	76 (29)	0.94
Rankin	2.1 (1.1)	2.3 (1.3)	0.54
<i>Características Clínicas</i>			
HAS, n(%)	17 (71)	18 (75)	0.745
IAM prévio, n(%)	3 (12.5)	5 (20)	0.439
Obesidade, n(%)	9 (37.5)	11 (45.8)	0.56
Tabagismo, n(%)	3 (12.5)	3 (12.5)	1
Alcoolismo, n(%)	3 (12.5)	1 (4.1)	0.32

Tabela 3 – Características clínicas e demográficas dos pacientes no início do estudo

Figura 11 – Fluxograma dos pacientes ao longo do estudo, HDRS

7.2 - Desfecho primário

De acordo com nosso modelo principal (ANOVA de medidas repetidas mista, com escore de HDRS 17 como variável dependente e tempo e grupo como variáveis independentes), verificamos uma interação significativa da variável de desfecho com tempo ($F_{3,138} = 45.3$; $P < 0.01$), e também significativa entre tempo por grupo ($F = 4.57$; $P = 0.004$). Em outras palavras, os escores de depressão na escala de HDRS se modificaram de maneira significativa ao longo do tempo, e também considerando cada grupo a cada momento do tempo, tendo diferença na sexta semana entre os dois grupos, revelando que a ETCC ativa foi superior a sham no desfecho principal, na sexta semana (diferença das médias de 4.7 pontos, IC 95% de 2.1 a 7.3, $P < 0.001$), mas não houve diferenças na semana 2 (diferença de média de

1.6 pontos, IC 95% de -1.9 a 5.3, $P=0.35$) e na semana 4 (diferença de média de -0.08 pontos, IC 95% de -3.5 a 3.4, $P=0.96$). (Figura 12 e Tabela 4).

Figura 12 – HDRS ao longo do tempo versus grupo

	Inicial	Semana 2		Semana 4		Semana 6	
	Média (DP)	Média (DP)	% (DP)	Média (DP)	% (DP)	Média (DP)	% (DP)
Sham	21.16 (3.57)	15.29 (5.32)	-28.2 (22.02)	13.54 (5.39)	-36.41 (23.6)	16.64 (4.43)	-21.9 (13.66)
Ativo	22.75 (3.13)	15.12 (8.76)	-35.14 (35.42)	15.12 (8.03)	-34.98 (32.23)	13.16 (6.70)	-43.34 (24.71)
<i>P</i>	0.1096	0.37		0.80		0.0025	

Tabela 4 – Valores médios da HDRS com desvio-padrão (DP) e porcentagem de melhora da média da HDRS (%)

7.2 – Desfechos secundários

7.3.1. MADRS

Utilizando o mesmo modelo de ANOVA mista de medidas repetidas descrito anteriormente, observamos que a interação tempo ($F_{3,138}=52.63$; $P<0,01$) e entre tempo por grupo ($F_{3,138}=5,72$; $P<0,01$) foram significativas para a variável dependente MADRS. Além disso, assim como aconteceu com a HDRS, os grupos não diferem nos tempos de 2 (média de diferença de 1.6 pontos, IC 95% de -1.9 a 5.3, $P=0.35$) e 4 semanas (média de diferença de -2.3 pontos, IC 95% de -7.2 a 2.5, $P=0.33$) e somente na sexta semana (diferença de média de 4.7 pontos, IC 95% de 2.1 a 7.3, $P<0.001$).

Figura 13 - MADRS ao longo do tempo versus grupo

7.3.2. CGI

Utilizando o mesmo modelo de ANOVA mista de medidas repetidas descrito anteriormente, observamos que apenas a interação tempo, na segunda semana, ($F_{183,3}=22$; $p<0,01$) foi significativa para a variável dependente CGI, porém não a interação grupo ($F_{183,3}=1,8$; $p=0,18$) nem a interação grupo e tempo ($F_{183,3}=1.82$; $p<0,14$) e muito menos a interação tempo em outras semanas como no desfecho principal (sexta semana). Vale lembrar que CGI é uma escala de impressão clínica de gravidade, sendo que 1="normal", 2="entre normal e levemente doente", 3="levemente doente", 4="moderadamente doente", 5="marcadamente doente", 6="gravemente doente", 7="um dos pacientes mais graves que já

vi”.

Figura 43 - CGI ao longo do tempo versus grupo

7.4 - Respondedores e remissores

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

Utilizamos modelos de regressão logística tendo como variável dependente “resposta” ou “remissão” na sexta semana (análises separadas) e, como variável independente, grupo.

Pacientes no grupo ativo apresentaram taxas de resposta maiores que aqueles no grupo sham (37% versus 4.1%, respectivamente, OR = 13.8, IC 95% 1.6 – 120, NNT = 3). Além disso, cinco (20.8%) pacientes remitiram no grupo ativo e nenhum no grupo sham (OR = 7.9, NNT = 5, $P=0.049$), como demonstrado na tabela 5:

No. (%)						
	Semana 2		Semana 4		Semana 6	
Grupo	Resposta	Remissão	Resposta	Remissão	Resposta	Remissão
Sham	6	0	6	3	1	0
Ativo	6	0	6	5	9	5
<i>p</i>	1	0.26	1	0.46	0.002	0.008

*Tabela 5 – Número absoluto de pacientes com resposta e remissão ao longo das semanas e valores de *p**

7.5 - Preditores de Resposta

Verificamos também a interação entre tratamento e diversas variáveis (Tabela 6). Para esta análise, a variável dependente foi diferença entre os escores iniciais e finais de HDRS e como variáveis independentes o preditor em questão (e suas interações) foram usados. Apenas uma variável preditora foi analisada por vez. Através desta análise foi possível observar se a variável teria efeitos principais na resposta.

Essa nossa análise exploratória não identificou nenhuma variável como preditora de resposta – incluindo localização do AVC- exceto para depressão atípica na qual uma interação significativa foi observada ($P=0.046$). Os pacientes com depressão atípica apresentaram uma pior resposta a ETCC ativa.

Variável Preditora	Efeito Principal		Efeito de Grupo		Interação	
	F	p	F	p	F	p
Idade (anos)	0.55	0.46	1.41	0.24	0.31	0.58
Gênero	0.05	0.82	12.7	<0.01	0.36	0.55
Melancólica	0.01	0.98	14.8	<0.01	1.82	0.18
Atípica	0.8	0.37	4.29	0.044	4.29	0.044
Distímia	2.42	0.12	7.38	<0.01	0.66	0.42
Duração episódio depressivo	2.76	0.1	5.57	0.02	0.37	0.55
Refratoriedade	4.78	0.03	5.07	0.03	0.01	0.91
Uso de DAEs	0.02	0.87	11.35	0.01	0.11	0.74
Uso de BZDs	0.01	0.94	11.76	0.01	0.14	0.7
Lado do AVC	0.01	0.92	12.71	<0.01	0.4	0.53
Tempo do AVC	0.97	0.52	2.72	0.11	0.15	0.97
Tipo de AVC	1.7	0.19	3.72	0.06	0.1	0.74
Lesão Frontal	0	0.94	9.98	0.03	0.94	0.33

Tabela 6 – Preditores de resposta para HDRS, em negrito as variáveis que foram estatisticamente significantes

7.6 - Barthel e Rankin

Avaliamos a diferença entre o Rankin e o Barthel na sexta semana e o inicial entre os grupos. Aplicamos um teste t e não houve diferença significativa entre os grupos (Barthel, $t = -0.18$, $P=0.85$ e Rankin, $t = -0.42$, $P=0.66$). Assim, os pacientes não tiveram melhora do dano motor ou da funcionalidade entre os grupos ao final do estudo.

	Inicial	Semana 2	Semana 4	Semana 6
Sham, média (DP)				
HDRS-17	21.1 (3.5)	15.3 (5.3)	13.5 (5.4)	16.6 (4.4)
MADRS	27.5 (5.7)	17 (8.1)	15.5 (7.2)	18.1 (6.1)
CGI	4.1 (1.2)	3.1 (0.81)	2.6 (1.13)	2.61 (1.1)
Rankin	2.1 (1.1)	2.3 (1.08)	--	2.08 (1.41)
Barthel	76.6 (33)	73.7 (35.8)	--	80.6 (28)
Ativo, média (DP)				
HDRS-17	22.6(3.2)	15.1 (8.7)	15.1 (8)	13.1 (6.7)
MADRS	27.4 (6.4)	20.8 (9.3)	17.7 (8.7)	13.37 (7)
CGI	4.2 (0.8)	3.43 (1)	3.45 (1.3)	2.8 (1.4)
Rankin	2.3 (1.3)	2.3 (1.13)	--	2.41 (1.47)
Barthel	76 (29)	80.8 (19.9)	--	81.6 (24)

Tabela 7 – Resumo das médias dos desfechos clínicos ao longo do tempo com o desvio-padrão (DP)

7.7 - Cegamento

Ao final do tratamento, solicitamos aos participantes que “adivinhassem” a intervenção a que foram submetidos e que graduassem a certeza que tinham em relação a isto de acordo com uma escala Likert (1- “nenhuma certeza” até 5 – “certeza total”). A maioria dos participantes – 37 (88%) acharam que estavam recebendo o tratamento ativo. Além disso, isso não diferiu entre os dois grupos (sham 80% e ativo 71%, $X^2= 0.59$, $P= 0.44$). Quando comparado os palpites com os grupos reais de estimulação, não houve diferença estatística entre os grupos. O contrário aconteceu quando os avaliadores tentavam acertar o tratamento, 31 (71%), achavam que os participantes estavam no grupo sham, mas também não houve diferença significativa (entre os palpites e os grupos corretos, $X^2= 0.09$, $P= 0.76$). (ver tabela 8).

	Paciente			Avaliador		
Grupo Adivinhado	Grupo Verdadeiro			Grupo Verdadeiro		
	Sham	Ativo	Total	Sham	Ativo	Total
Sham	6	8	14	9	24	33
Ativo	15	12	27	2	7	9
Total	21	20	$X^2= 0.59$, $p= 0.44$	11	31	$X^2= 0.09$, $p= 0.76$

Tabela 8 – Avaliação da escala de cegamento

7.8 - Segurança

A tabela 9 descreve todos os eventos adversos observados no estudo em relação ao uso da ETCC. Para cada um, perguntávamos ao participante qual a gravidade do mesmo (leve, moderada, grave, muito grave) e qual a relação do sintoma com a estimulação em si (através de uma escala Likert, indo de “nenhuma relação” para “relação total”), procurando diferenciar situações em que o efeito, na percepção do participante, não fora causado pela estimulação. Fizemos uma abordagem conservadora e qualquer efeito descrito, mesmo leve ou com relação improvável com a estimulação, foi considerado positivo. Nenhum dos efeitos adversos foi diferente entre os grupos, havendo apenas uma leve tendência para maior formigamento ($p=0.07$) no grupo ativo na segunda semana, logo após a estimulação.

Em relação a uma possível ciclagem para hipomania ou mania devido a ETCC, utilizamos a escala de YMRS para aferir uma possível mudança de humor. Não foi observada nenhuma mudança de humor para hipomania ou mania em nenhum dos grupos.

	Semana 2			Semana 6		
Sintomas	Sham	Ativo	<i>p</i>	Sham	Ativo	<i>p</i>
Cefaleia	6 (26.08%)	5 (22.72%)	0.94	6 (25%)	3 (12.5%)	0.26
Dor no pescoço	5 (21.73%)	3 (13.63%)	0.36	7 (29.16%)	2 (8.33%)	0.06
Dor de cabeça	5 (21.73%)	4 (18.18%)	0.91	8 (33.33%)	4 (16.66%)	0.18
Formigamento	3	9	0.07	6	2	0.26

	(13.04%)	(40.90%)		(25%)	(8.33%)	
Zumbido	1 (4.54%)	3 (13.63%)	0.55	5 (21.73%)	5 (22.72%)	0.93
Vermelhidão local	3 (13.04%)	1 (4.54%)	0.31	1 (4.54%)	1 (4.54%)	1.00
Sonolência	4 (17.39%)	8 (36.36%)	0.15	2 (9.52%)	5 (22.72%)	0.24
Mudança de humor	8 (36.36%)	4 (18.18%)	0.30	4 (19.04%)	2 (9.09%)	0.34
Dificuldade de concentração	4 (17.39%)	7 (31.81%)	0.61	9 (42.85%)	5 (22.72%)	0.15
Outros	2 (10%)	1 (4.76%)	0.52	2 (10.52%)	3 (16.66%)	0.58

Tabela 9 – Efeitos adversos

7.8. Desfechos dos testes cognitivos

Usamos o método de análise de covariância (ANCOVA), na qual as variáveis dependentes foram os valores finais de cognição e os valores iniciais a covariável. Não foi notada nenhuma diferença entre os grupos, em nenhum dos testes aplicados (tabela 10).

	Inicial		Final		ANCOVA por grupo	
	Sham	Ativo	Sham	Ativo	F	p
MEEM	23.5 (3.4)	23.1 (3.4)	23.4 (3.2)	24.2 (3.6)	1.65	0.2
MOCA	17.7 (3.8)	18 (3.6)	18.3 (2.5)	19.7 (3.8)	2.21	0.14
FAB	2.16 (0.45)	2.41 (0.29)	2.35 (0.32)	2.39 (0.34)	0.17	0.68
<i>Digit Span</i>						
Direto	1.57 (0.43)	1.81 (0.31)	1.78 (0.3)	1.87 (0.3)	0.07	0.79
Rerverso	1.13 (0.68)	1.08 (0.66)	0.98 (0.54)	1.1 (0.47)	1.23	0.27
<i>Trail Making</i>						
A	4.79 (0.58)	4.64 (0.64)	4.57 (0.61)	4.57 (0.58)	3.64	0.06
B	5.62 (0.52)	5.45 (0.8)	5.65 (0.54)	5.17 (0.54)	0.55	0.46
<i>Stroop</i>						
Cor	3.77 (1.3)	3.88 (1.47)	3.21 (0.28)	3.32 (0.42)	0.46	0.5
Palavra	3.8 (0.49)	3.95 (0.97)	3.68 (0.23)	3.57 (0.5)	2.09	0.16
Interferência	4 (0.31)	4.3 (1)	4 (0.36)	3.94 (0.55)	2.9	0.1

Tabela 10 – Média dos testes cognitivos com o desvio-padrão (DP) em cada grupo, no início e no final

8. Discussão

8.1 - Achados principais

Este ensaio clínico avaliou a eficácia da ETCC no tratamento da depressão pós AVC em 48 pacientes selecionados de uma amostra de quase 200 voluntários, que foram randomizados em 2 grupos: ETCC ativa ou ETCC simulada (sham), com características clínicas iniciais semelhantes. É o primeiro ensaio-clínico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado que avaliou a eficácia da ETCC na depressão pós AVC. Os resultados obtidos confirmam de maneira geral as nossas hipóteses principais, como apresentado abaixo.

8.1.1. Eficácia da ETCC ativa vs. sham

A ETCC ativa é um tratamento eficaz para a depressão maior pós AVC. O padrão de melhora foi consistente considerando não apenas nossa medida de desfecho principal (escala HDRS) mas também outras medidas secundárias de depressão como a escala MADRS. A eficácia da ETCC também foi demonstrada considerando as taxas de remissão e resposta, que foram superiores no grupo ativo (37.5% e 20.8%) em relação ao grupo sham (4.1% e zero), com NNTs de 3 e 5. O efeito de melhora foi clinicamente significativo segundo o *National Institute for Clinical Excellence Guidelines*¹⁰⁸ já que a média de diferença entre os grupos foi superior a 3 pontos.

8.1.2. Eficácia em outros desfechos clínicos

Não foi observado melhora dos sintomas motores através de nossas escalas de Barthel e Rankin, ao contrário de estudos sham-controlados prévios que sugeriram que ETCC sobre o córtex motor pudesse melhorar a recuperação do AVC^{88,109}. Entretanto, nossos pacientes demonstravam apenas uma leve disfunção no início do estudo, enquanto que nesses outros estudos com ETCC e AVC, os pacientes eram mais gravemente debilitados quando recrutados – assim, havendo pouca chance de diminuição de sintomas disfuncionais para notarmos melhora no nosso estudo.

8.1.3. Preditores de resposta

Não houve interação entre efeitos antidepressivos da ETCC e farmacoterapia. Ao contrário disto, estudos neurofisiológicos ¹¹⁰ demonstraram que o uso agudo de benzodiazepínicos e fármacos antiepilépticos influenciam os efeitos da ETCC na excitabilidade cortical motora. Entretanto, esses estudos recrutaram voluntários saudáveis e aplicaram ETCC sobre o córtex motor, um diferente cenário comparado ao nosso estudo. Um estudo naturalístico não demonstrou influência de fármacos antiepilépticos nos efeitos da ETCC ¹¹¹, enquanto outro estudo, como o SELECT, demonstrou que benzodiazepínicos diminuíam a eficácia da ETCC ⁹⁵. Um motivo para não acharmos essa associação é que o número total de pacientes usando farmacoterapia não antidepressiva era muito baixo, limitando os seus possíveis efeitos na eficácia da ETCC na nossa população.

A região de localização e o lado do AVC não influenciaram a resposta ao ETCC. Entretanto, ETCC é uma técnica relativamente não focal: mesmo quando a área alvo é o CPFDL esquerdo, outras regiões no córtex pré-frontal estão também sendo moduladas ¹¹² – isto pode explicar porque pacientes com lesões pré-frontais não tiveram uma resposta pior. Além disso, uma montagem bi-frontal da ETCC foi usada, e o cátodo no lado direito pode ter induzido efeitos antidepressivos em pacientes com lesão à esquerda e vice-versa.

Apenas depressão atípica teve associação como preditor de resposta, diminuindo o efeito antidepressivo da ETCC, mas isso pode representar um achado falso-positivo devido ao efeito significativo pequeno ($P=0.044$) e devido ao teste de múltiplas variáveis preditoras. De qualquer maneira, a depressão atípica é classicamente não responsiva a tratamentos biológicos para depressão como tricíclicos e ECT ¹¹³.

8.1.4. Segurança da ETCC

Observamos uma baixa taxa de eventos adversos tanto naqueles que receberam ETCC ativa quanto ou a sham, sendo que nenhum dos efeitos adversos teve diferença estatisticamente significante entre os dois grupos. Alguns estudos mostram mais vermelhidão na pele em relação ao sham ⁶⁶, isso talvez não tenha sido observado pois o paciente não permanecia no hospital e ia embora direto para casa após o procedimento sem se ver no espelho. Como a vermelhidão dura alguns minutos esse efeito colateral pode não ter sido

observado pelos pacientes. Muitos deles estavam em cadeiras de rodas e não conseguiam se enxergar no espelho do banheiro e assim não poderiam ver a vermelhidão na pele. Um efeito adverso que teve tendência de ser positivo no grupo ativo foi o formigamento da pele na região dos eletrodos (40,9%; $P = 0.07$). Uma revisão de efeitos adversos de ETCC ⁴³ mostrou frequências similares as que achamos no nosso estudo tanto para o grupo ativo para cefaléia (13,% em nosso estudo vs. 14,8% na revisão), e vermelhidão de pele (4,5% vs. 8,7%), quanto para o grupo simulado (26% vs. 16,2%) para cefaleia e 13% vs. 10% para vermelhidão, respectivamente. Como realizamos dez sessões seguidas de ETCC isso aumenta a chance de ocorrer efeitos adversos decorrentes do uso cumulativo, como lesões de pele (Palm, et al., 2008) e além disso, utilizamos uma intensidade de corrente (2mA) e um período diário de estimulação (30 min) relativamente altos, quando comparados à literatura. Contudo, nenhuma lesão de pele ocorreu em nosso estudo. Provavelmente estes efeitos adversos foram minimizados através da padronização da técnica de uso de ETCC, com uma boa umidificação das esponjas com soro fisiológico, recobrando inclusive a área de inserção do fio no elétrodo de borracha, fazendo com que a densidade de corrente fosse homogênea na superfície da esponja.

Em relação aos desfechos cognitivos, na comparação do desempenho no início em relação ao fim do estudo, observa-se que não houve diferença entre ele, assim, não houve qualquer teste em que se constatou piora de desempenho.

É importante notar, assim, que a ETCC não esteve associada a efeitos cognitivos adversos, corroborando a segurança da técnica (Tadini et al., 2011) e em comparação com outros estudos nossos resultados forma semelhantes. Tanto Brunoni et al ⁹⁵ numa amostra de 120 pacientes como Lo et al. ¹¹⁴ com 64 pacientes não constatou piora em testes como *span* de dígitos, Stroop e outros testes. Quando se compara a ETCC com a ECT, sabemos que a última está associada a piora dos testes cognitivos durante o procedimento e esses efeitos podem persistir por até 6 meses após o fim das sessões de ECT ³⁷.

Não houve nenhum caso de ciclagem hipomaníaca nem maníaca nesse estudo, controlamos os sintomas de uma possível virada do humor pela escala de YMRS.

Outros estudos relataram casos de hipomania ou mania induzidos pela ETCC. Brunoni et al. relatou um caso de hipomania em um paciente com ETCC com montagem bifrontal como a nossa e mais três episódios de hipomania e dois de mania em pacientes

recebendo sertralina com ETCC ⁹⁵. Arul-Anandam et al. (2010) descreveram uma hipomania transitória após ETCC anódica em um homem deprimido, enquanto que Gálvez et al. (2011) relataram um episódio de hipomania após um episódio de estimulação frontal-extracefálica em uma mulher bipolar utilizando nortriptilina e lítio. Finalmente, Loo et al. (2012) descreveram um caso de hipomania com ETCC anódica.

8.1.5. Taxa de atrito

A taxa total de atrito de 10,4% ocorreu mais no início do estudo, apenas 2 pacientes (um em cada grupo abandonaram durante as duas primeiras semanas) e tivemos mais 3 abandonos entre a semana 2 e 4 e nenhum entre a semana 4 e 6. O abandono a pesquisa foi semelhante nos dois grupos, sendo 2 no grupo ativo e 3 no grupo sham. O principal motivo de abandono foi a dificuldade em trazer o paciente ao hospital. Os paciente em grande parte tinham limitações de locomoção devido a sequelas do AVC e vir constantemente ao hospital é uma grande dificuldade para eles, principalmente devido ao fato de muitos precisarem de cuidadores para trazê-los. Nossa taxa foi um pouco menos que a observada em outros estudos com ETCC e depressão. Brunoni et al. teve uma taxa ao final de 6 semanas do estudo de 14% e Loo et al. de 18% ao final do estudo, em também 6 semanas ^{95,114}. A taxa de atrito, ainda, foi menor que comumente observada em ensaios clínicos com antidepressivos para pacientes com depressão ¹¹⁵. Isso pode ser explicado pelo fato de termos tomado algumas medidas para minimizar o abandono tais como permitir faltas não consecutivas e adotar horários flexíveis para realizar as sessões diárias de estimulação. Finalmente, nós também garantimos que a validade interna do estudo se manteve, em relação a taxa de atrito, na análise dos dados, a qual foi realizada em toda a amostra utilizando um método conservador de imputação de dados (última observação realizada – *LOCF*).

8.1.6. Cegamento

O cegamento da ETCC é considerado bem confiável na literatura ¹¹⁶. Além disso, nem

os participantes do estudo, nem os avaliadores acertaram o grupo certo. O método de cegamento utilizado na ETCC consistiu em realizar uma estimulação breve, de cerca de 60 segundos, para então desligar o aparelho – desta maneira, haveria a sensação de formigamento e outros efeitos locais da ETCC, mimetizando a ETCC ativa, porém sem efeitos ativos propriamente ditos, que ocorrem a partir de 3 minutos de estimulação⁵². Esta é a técnica padrão utilizada em estudos com ETCC, sendo que Gandiga e colegas verificaram que a ETCC a 1mA (0,4 mA/m²) ativa vs. simulada era indistinguível para participantes e examinadores⁹⁰ os participantes.

Em estudos clínicos utilizando ETCC de forma consecutiva, Loo et al., Palm et al. e Brunoni et al., estimulando a 2mA por 15 dias, a 1-2 mA por 10 dias, e 2mA por 10 dias respectivamente, os dois primeiros não observaram quebra de cegamento (ou seja, os participantes não “adivinharam” o grupo que se encontravam além do acaso). Já no último estudo os participantes adivinharam, além do acaso, a intervenção que receberam, porém tanto farmacológica quanto não-farmacológica, ao final de 6 semanas de estudo. No entanto, eles foram apenas moderadamente confiantes quanto ao grau de certeza que tinham (nota média de 3,5 em uma escala de 1 a 5).

8.1.7. Descontinuação Medicamentosa

A realização de descontinuação medicamentosa ou *wash-out* é uma técnica comumente utilizada em ensaios clínicos na neuromodulação, cerca de 80% utilizam esse procedimento⁴³. O *wash-out* é vantajoso pois evita que haja um viés de confusão entre a resposta observada e o uso prévio de medicações. Além disso, ele é realizado antes do início do estudo, entre a triagem e o início do ensaio, o que tem a vantagem de excluir pacientes que iriam melhorar e deixem de ser elegíveis a pesquisa. A realização do *wash-out*, contudo, apresenta algumas dificuldades. Uma delas é o tempo mínimo de sua duração: períodos muito longos são eticamente questionáveis, uma vez que retiram-se antidepressivos em pessoas com quadro de depressão moderada a grave, enquanto que períodos curtos podem também levar a um viés de confusão ao desestabilizar o quadro clínico e, de certa forma, interferir na tamanho de efeito da intervenção. Recomenda-se que o período de retirada dure 5 meia-vidas da droga

(Leucht, et al., 2008), o que fica em torno de 1-2 semanas para a maioria das drogas psiquiátricas, com exceção da fluoxetina (5 semanas). Se esse período for muito longo pode levar a um problema do paciente ter uma piora clínica importante antes do início do estudo. Nesse estudo, tivemos que fazer o wash-out em apenas 7 pacientes antes da entrada do estudo, 5 com sertralina, 1 com amitriptilina e 1 com nortriptilina. A maioria dos pacientes que fez wash-out (6) estava no grupo sham. Contudo, não houve mudança nas escalas de depressão entre a triagem e o início da entrada do estudo desses pacientes.

8.2 - Validade externa do estudo: generalização dos resultados em relação a outros estudos de estimulação cerebral não-invasiva

8.2.1. Comparação em relação a outros estudos de ETCC na depressão

Os resultados que observamos confirmam dados de outros estudos em ETCC para tratamento da depressão unipolar. Kalu et al. observaram uma diferença entre os grupos ETCC ativa e sham de 4,3 pontos nos escores MADRS na semana 3 (tempo de desfecho principal), enquanto Brunoni observou uma diferença de 5,6 pontos na sexta semana ^{64,66}. Nosso estudo demonstrou uma diferença de 3,5 pontos na sexta semana. Além disso, meta-análises recentes demonstram a eficácia da técnica para depressão ⁶⁵. Contudo, nossas taxas de remissão e resposta são ligeiramente superiores a outros ensaios clínicos e meta-análises de ETCC para tratamento de depressão unipolar ^{114,117}, mas semelhantes a achados do estudo SELECT (considerando apenas o tratamento com ETCC) ⁹⁵. Este último estudo e o nosso usaram a montagem bi-frontal (ânodo à esquerda e cátodo à direita em CPFDL) em relação aos outros estudos mencionados que usaram o ânodo à esquerda em CPFDL e o cátodo na região supra-orbital contralateral ¹¹⁸. Essa montagem, teoricamente, poderia induzir melhora maior na depressão devido a modulação dos dois lados do córtex pré-frontal, um alvo importante na fisiopatologia da depressão ¹¹⁹. Contudo, essa montagem precisa ser melhor investigada pois um ensaio clínico não demonstrou eficácia superior dela em relação a outra montagem mencionada acima ¹²⁰.

8.2.2. Comparação em relação a outros estudos de EMT repetitiva e ECT na depressão pós AVC

Jorge usou EMT repetitiva em CPFDL esquerdo em 20 pacientes com depressão pós AVC demonstrando uma resposta clínica em 3 pacientes e remissão em 1 dos 10 do grupo ativo em 3 semanas de tratamento ⁸⁶. Ele aplicou EMT repetitiva em alta frequência em CPDL esquerdo. Nenhum dos participantes do grupo sham teve resposta. Outro estudo, mas com depressão vascular, usou o mesmo protocolo de EMT com 92 pacientes e teve taxas de resposta de 6,7% no grupo sham e 33,3% no grupo ativo e taxas de remissão de 6,7% e 13,3%, respectivamente ¹²¹, enquanto nosso estudo teve taxa de resposta de 37,5% e de remissão de 4,1% no grupo ativo. Apesar dos efeitos positivos da EMT, em comparação com a ETCC, ela apresenta custos mais elevados ¹²². Nesse contexto, os custos da ETCC na prática clínica são provavelmente menores já que não requerem pessoal altamente especializadas para aplicar as sessões (em comparação com a EMT) e o aparelho é mais barato, com custos de manutenção menores que o de EMT.

Dois estudos avaliaram as taxas de resposta da ECT na depressão pós AVC e atingiram taxas de resposta de 60%, mas efeitos colaterais importantes como piora cognitiva ¹²³. Além disso, a técnica requer anestesia geral e tem custo alto, devendo ser feita num ambiente hospitalar. Comparativamente, a ETCC é vantajosa porque não requer essa sedação, tem custos menores e não traz pioras cognitivas.

8.2.3. Comparação com antidepressivos na DPA

O tratamento farmacológico para DPA tem resultados contraditórios com antidepressivos ^{124,125}: uma meta-análise de 7 ensaios clínicos conclui que não há evidência suficiente para o uso rotineiro de antidepressivos na DPA ¹²⁶, enquanto outra meta-análise demonstrou que a terapia antidepressiva ativa era somente ligeiramente superior ao placebo ¹²⁷. Outros problemas com os antidepressivos que foram encontrados nessa população foram os efeitos colaterais e contra-indicações ao uso de alguns tipos de antidepressivos. Por exemplo, nortriptilina, apesar de ter sido eficaz para o tratamento da DPA ¹²⁴, é contra-

indicado para pacientes com arritmia, glaucoma de ângulo fechado e hipotensão ortostática, todas condições frequentemente encontradas na população idosa, sendo que a maioria dos AVCs é nessa faixa etária. Nesse contexto, a ETCC representa uma vantagem significativa: confirma achados prévios que ETCC diária e repetitiva é uma intervenção bem tolerada com efeitos adversos leves ^{117,128}, lembrando que os eventos adversos foram baixos no nosso estudo e não diferiram estatisticamente nos dois grupos.

8.2.4. Tratamento da DPA com psicoterapia

A terapia cognitiva comportamental (TCC) pode ser uma alternativa para o tratamento da DPA ⁷⁹, ainda que os efeitos terapêuticos sejam leves e seus custos, relativamente caros ⁸⁰. Contudo, há uma relativa dificuldade em acesso aos pacientes no nosso país à psicoterapia, o que acaba dificultando o tratamento por esse método.

8.3 - Vantagens e limitações

Os pontos fortes do estudo são: (1) nossa amostra não fazia uso de antidepressivo; (2) o cegamento foi efetivo já que tanto os pacientes como os avaliadores não adivinharam o grupo que estavam alocados; (3) a taxa de atrito foi baixa e (4) o tamanho da amostra ser relativamente grande – considerando ensaios clínicos para depressão unipolar em ETCC, o estudo atual só tem tamanho menor que dois estudos: um com 64 pacientes e outro com 120 ^{95,114}. Mesmo assim, é possível que algumas de nossas análises de subgrupo não tenham tido poder estatístico, como as que realizamos para identificar preditores de resposta.

A mais importante limitação do estudo foi que, apesar de confirmarmos o diagnóstico de AVC por neuroimagem para cada paciente, nós não padronizamos imagens de ressonância magnética no início do estudo para nossa amostra, já que a ressonância magnética não era disponível no nosso centro de estudo. Assim, não pudemos investigar se parâmetros como volumes de substância branca e cinzenta, preditores de resposta para eficácia de tratamento de DPA em EMT ¹²⁹, eram preditores de resposta a ETCC. Nós também não conseguimos simular o fluxo da corrente em modelos computacionais para investigar se o fluxo previsto estaria associado com melhora da depressão. Apesar disso, a localização do AVC não influenciou a eficácia clínica da ETCC.

8.4 - Importância clínica

Nossos resultados mostraram eficácia da ETCC ativa em relação ao grupo sham no tratamento da depressão pós AVC. Desta maneira, a ETCC poderia ser utilizada como uma alternativa aos antidepressivos. Mesmo com a facilidade do uso de antidepressivos, no grupo com pacientes com AVC a ETCC apresenta algumas vantagens como: diminuição dos efeitos colaterais que são comuns com antidepressivos nesse grupo de pacientes e não interação farmacológica devido a polifarmácia que esses pacientes estão submetidos. Além disso, o tratamento sem efeitos colaterais importantes, como no caso da ETCC, pode aumentar a aderência ao tratamento desses pacientes e sabe-se que além de melhorar os sintomas da depressão o tratamento dela diminui mortalidade entre os pacientes com AVC.

9. Conclusão

Esta tese investigou os efeitos terapêuticos da ETCC (especificamente, de estimulação anódica sobre o córtex dorsolateral pré-frontal esquerdo e catódica sobre o córtex dorsolateral pré-frontal direito), na dose de 2mA, por 30 minutos, por 10 dias seguidos, seguido de 2 sessões quinzenais no transtorno depressivo maior após o AVC. Nesse ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, sham-controlado, os pacientes foram submetidos a duas intervenções (ETCC ativa ou sham) observamos que o tratamento ativo teve uma eficácia em relação ao grupo sham tanto em escalas de depressão, assim como em reposta e remissão. Além disso, ETCC foi segura e sem efeitos colaterais de piora cognitiva ou de ciclagem hipomaníaca ou maníaca. Também não apresentou efeitos adversos graves, nem efeitos colaterais que diferissem entre os dois grupos.

Desta maneira, concluímos que a ETCC é uma técnica eficaz no tratamento da depressão pós-AVC. O desenvolvimento desta técnica segura, barata e com relativamente poucos efeitos colaterais pode ser de grande valia no tratamento da DPA, condição altamente prevalente e associada com desfechos piores desfechos clínicos nos pacientes com AVC. Devido a sua relativa facilidade de uso e custo baixo, pode ser uma técnica que pode vir a ser usada na atenção primária para tratamento desses pacientes.

10. Sugestões para trabalhos futuros

Os resultados favoráveis da técnica no tratamento da DPA, associado a segurança apresentada abre a possibilidade para futuros trabalhos na área. Como dito acima, existem alguns tratamentos profiláticos com antidepressivos para pacientes pós AVC, mesmo sem sintomas da depressão e alguns estudos mostraram resultados satisfatórios. A ETCC poderia ser testada nesse contexto, para prevenção da DPA. Sabe-se que a ETCC pode ser benéfica para os pacientes pós AVC e um ensaio clínico para aferir uma possível prevenção de DPA (que pode chegar a até 50% dos pacientes nos primeiros meses pós AVC) com essa técnica poderia ser muito útil.

Outro contexto importante, são estudos de seguimento de longo-prazo para pacientes que melhoram com ETCC. Há poucos estudos com TDM em relação ao tema e nenhum em relação a DPA. Não se sabe quanto tempo um paciente com DPA voltará a apresentar depressão e como fazer para prevenir isso.

Também não há conhecimento qual técnica de neuromodulação não invasiva seria mais eficaz para o tratamento da DPA: ETCC ou EMT. Um estudo comparando as duas técnicas seria interessante para planejar tratamentos aos pacientes com a condição.

Sabe-se que o uso concomitante de ETCC e antidepressivo ⁶⁶ potencializa os tratamentos de cada um dos tratamentos quando usados em separados. Um estudo fatorial analisando a adição de tratamentos com antidepressivos e ETCC para DPA poderia mostrar um benefício maior para esses pacientes.

Finalmente, a depressão é muito comum em conjunto com outras doenças clínicas, principalmente as crônicas e o tratamento com antidepressivos pode trazer efeitos colaterais que interfiram com a condição de base e interações medicamentosas com outros fármacos. O uso da ETCC nessas condições foi pouco explorado e seria muito interessante que novos estudos fossem realizados nesse contexto.

11. Referências

1. Truelsen T, Mähönen M, Tolonen H, et al. Trends in stroke and coronary heart disease in the WHO MONICA Project. *Stroke* 2003; **34**(6): 1346-52.
2. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; **376**(9735): 112-23.
3. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; **3**(11): e442.
4. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009; **8**(4): 355-69.
5. Lotufo PA, Benseñor IM. Trends of stroke subtypes mortality in Sao Paulo, Brazil (1996-2003). *Arq Neuropsiquiatr* 2005; **63**(4): 951-5.
6. Avezum A, Braga J, Santos I, Guimarães HP, Marin-Neto JA, Piegas LS. Cardiovascular disease in South America: current status and opportunities for prevention. *Heart* 2009; **95**(18): 1475-82.
7. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001; **104**(22): 2746-53.
8. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; **367**(9524): 1747-57.
9. Astrom M, Adolfsson R, Asplund K. Major depression in stroke patients. A 3-year longitudinal study. *Stroke* 1993; **24**(7): 976-82.
10. Herrmann M, Bartels C, Wallesch CW. Depression in acute and chronic aphasia: symptoms, pathoanatomical-clinical correlations and functional implications. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1993; **56**(6): 672-8.
11. Morris PL, Robinson RG, Raphael B, Hopwood MJ. Lesion location and poststroke depression. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 1996; **8**(4): 399-403.
12. Carson AJ, MacHale S, Allen K, et al. Depression after stroke and lesion location: a systematic review. *Lancet* 2000; **356**(9224): 122-6.
13. Parikh RM, Lipsey JR, Robinson RG, Price TR. Two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders: dynamic changes in correlates of depression at one and two years. *Stroke* 1987; **18**(3): 579-84.
14. Kouwenhoven SE, Kirkevold M, Engedal K, Kim HS. Depression in acute stroke: prevalence, dominant symptoms and associated factors. A systematic literature review. *Disabil Rehabil* 2011; **33**(7): 539-56.
15. Linden M, Baumann K, Rotter M, Schippan B. Posttraumatic embitterment disorder in comparison to other mental disorders. *Psychother Psychosom* 2008; **77**(1): 50-6.
16. House A, Dennis M, Warlow C, Hawton K, Molyneux A. The relationship between intellectual impairment and mood disorder in the first year after stroke. *Psychol Med* 1990; **20**(4): 805-14.
17. Kauhanen M, Korpelainen JT, Hiltunen P, et al. Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits. *Stroke* 1999; **30**(9): 1875-80.
18. Spalletta G, Guida G, De Angelis D, Caltagirone C. Predictors of cognitive level and depression severity are different in patients with left and right hemispheric stroke within the first year of illness. *J Neurol* 2002; **249**(11): 1541-51.

19. Feibel JH, Springer CJ. Depression and failure to resume social activities after stroke. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 1982; **63**(6): 276-7.
20. Ingles JL, Eskes GA, Phillips SJ. Fatigue after stroke. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 1999; **80**(2): 173-8.
21. Kotila M, Waltimo O, Niemi ML, Laaksonen R, Lempinen M. The profile of recovery from stroke and factors influencing outcome. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1984; **15**(6): 1039-44.
22. Paolucci S, Antonucci G, Pratesi L, Traballese M, Grasso MG, Lubich S. Poststroke depression and its role in rehabilitation of inpatients. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 1999; **80**(9): 985-90.
23. Robinson RG, Lipsey JR, Rao K, Price TR. Two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders: comparison of acute-onset with delayed-onset depression. *The American journal of psychiatry* 1986; **143**(10): 1238-44.
24. Townend BS, Whyte S, Desborough T, et al. Longitudinal prevalence and determinants of early mood disorder post-stroke. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 2007; **14**(5): 429-34.
25. Wade DT, Legh-Smith J, Hewer RA. Depressed mood after stroke. A community study of its frequency. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 1987; **151**: 200-5.
26. Morris PL, Robinson RG, Andrzejewski P, Samuels J, Price TR. Association of depression with 10-year poststroke mortality. *The American journal of psychiatry* 1993; **150**(1): 124-9.
27. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM). 5 edition ed: American Psychiatric Publishing; 2013.
28. Eaton WW, Anthony JC, Gallo J, et al. Natural history of Diagnostic Interview Schedule/DSM-IV major depression. The Baltimore Epidemiologic Catchment Area follow-up. *Arch Gen Psychiatry* 1997; **54**(11): 993-9.
29. Berlim MT, Turecki G. What is the meaning of treatment resistant/refractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; **17**(11): 696-707.
30. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008; **5**(2): e45.
31. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; **373**(9665): 746-58.
32. Sinyor M, Schaffer A, Levitt A. The sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) trial: a review. *Can J Psychiatry* 2010; **55**(3): 126-35.
33. Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2008; **22**(4): 343-96.
34. Pitychoutis PM, Kokras N, Sanoudou D, Dalla C, Papadopoulou-Daifoti Z. Pharmacogenetic considerations for late life depression therapy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013; **9**(8): 989-99.
35. Group UER. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; **361**(9360): 799-808.
36. Fleck MP, Berlim MT, Lafer B, et al. [Review of the guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression (Complete version)]. *Rev Bras Psiquiatr* 2009; **31 Suppl 1**: S7-17.

37. Sackeim HA, Prudic J, Fuller R, Keilp J, Lavori PW, Olfson M. The cognitive effects of electroconvulsive therapy in community settings. *Neuropsychopharmacology* 2007; **32**(1): 244-54.
38. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; **1**(8437): 1106-7.
39. Rosa MA, Lisanby SH. Somatic treatments for mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2012; **37**(1): 102-16.
40. George MS. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. *Expert Rev Neurother* 2010; **10**(11): 1761-72.
41. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 1996; **348**(9022): 233-7.
42. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Group SoTC. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009; **120**(12): 2008-39.
43. 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; **14**(8): 1133-45.
44. Milby AH, Halpern CH, Baltuch GH. Vagus nerve stimulation for epilepsy and depression. *Neurotherapeutics* 2008; **5**(1): 75-85.
45. Martin JL, Martín-Sánchez E. Systematic review and meta-analysis of vagus nerve stimulation in the treatment of depression: variable results based on study designs. *Eur Psychiatry* 2012; **27**(3): 147-55.
46. Mohr P, Rodriguez M, Slavíčková A, Hanka J. The application of vagus nerve stimulation and deep brain stimulation in depression. *Neuropsychobiology* 2011; **64**(3): 170-81.
47. Holtzheimer PE, Kelley ME, Gross RE, et al. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant unipolar and bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2012; **69**(2): 150-8.
48. Morishita T, Fayad SM, Higuchi MA, Nestor KA, Foote KD. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: systematic review of clinical outcomes. *Neurotherapeutics* 2014; **11**(3): 475-84.
49. Miranda PC, Lomarev M, Hallett M. Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol* 2006; **117**(7): 1623-9.
50. Wagner T, Fregni F, Fecteau S, Grodzinsky A, Zahn M, Pascual-Leone A. Transcranial direct current stimulation: a computer-based human model study. *Neuroimage* 2007; **35**(3): 1113-24.
51. Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW. The Action of Brief Polarizing Currents on the Cerebral Cortex of the Rat (1) during Current Flow and (2) in the Production of Long-Lasting after-Effects. *J Physiol* 1964; **172**: 369-82.
52. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000; **527 Pt 3**: 633-9.
53. PURPURA DP, MCMURTRY JG. INTRACELLULAR ACTIVITIES AND EVOKED POTENTIAL CHANGES DURING POLARIZATION OF MOTOR CORTEX. *J Neurophysiol* 1965; **28**: 166-85.
54. Brunoni AR. TRATAMENTO DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR COM ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA: ENSAIO CLÍNICO ALEATORIZADO, DUPLO-CEGO, FATORIAL. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2012.

55. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul* 2008; **1**(3): 206-23.
56. Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimul* 2012; **5**(3): 175-95.
57. Boggio PS. *EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA SOBRE MEMÓRIA OPERACIONAL E CONTROLE MOTOR*. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2006.
58. Liebetanz D, Koch R, Mayenfels S, König F, Paulus W, Nitsche MA. Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats. *Clin Neurophysiol* 2009; **120**(6): 1161-7.
59. Palm U, Keeser D, Schiller C, et al. Skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimul* 2008; **1**(4): 386-7.
60. Schutter DJ. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychol Med* 2009; **39**(1): 65-75.
61. Schutter DJ, van Honk J, Laman M, Vergouwen AC, Koerselman F. Increased sensitivity for angry faces in depressive disorder following 2 weeks of 2-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation to the right parietal cortex. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; **13**(9): 1155-61.
62. Romero JR, Anschel D, Sparing R, Gangitano M, Pascual-Leone A. Subthreshold low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation selectively decreases facilitation in the motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2002; **113**(1): 101-7.
63. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 2001; **57**(10): 1899-901.
64. Kalu UG, Sexton CE, Loo CK, Ebmeier KP. Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Psychol Med* 2012; 1-10.
65. Shiozawa P, Fregni F, Benseñor IM, et al. Transcranial direct current stimulation for major depression: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; **17**(9): 1443-52.
66. Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, et al. The Sertraline vs Electrical Current Therapy for Treating Depression Clinical Study: Results From a Factorial, Randomized, Controlled Trial. *JAMA Psychiatry* 2013; 1-9.
67. Gainotti G, Antonucci G, Marra C, Paolucci S. Relation between depression after stroke, antidepressant therapy, and functional recovery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; **71**(2): 258-61.
68. Chmerinski E, Robinson RG, Arndt S, Kosier JT. The effect of remission of poststroke depression on activities of daily living in a double-blind randomized treatment study. *J Nerv Ment Dis* 2001; **189**(7): 421-5.
69. Narushima K, Chan KL, Kosier JT, Robinson RG. Does cognitive recovery after treatment of poststroke depression last? A 2-year follow-up of cognitive function associated with poststroke depression. *Am J Psychiatry* 2003; **160**(6): 1157-62.
70. Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, et al. Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Psychiatry* 2000; **157**(3): 351-9.
71. Lipsey JR, Robinson RG, Pearlson GD, Rao K, Price TR. Nortriptyline treatment of post-stroke depression: a double-blind study. *Lancet* 1984; **1**(8372): 297-300.

72. Reding MJ, Orto LA, Winter SW, Fortuna IM, Di Ponte P, McDowell FH. Antidepressant therapy after stroke. A double-blind trial. *Arch Neurol* 1986; **43**(8): 763-5.
73. Andersen G, Vestergaard K, Riis J, Lauritzen L. Incidence of post-stroke depression during the first year in a large unselected stroke population determined using a valid standardized rating scale. *Acta Psychiatr Scand* 1994; **90**(3): 190-5.
74. Rampello L, Alvano A, Chiechio S, Raffaele R, Vecchio I, Malaguarnera M. An evaluation of efficacy and safety of reboxetine in elderly patients affected by "retarded" post-stroke depression. A random, placebo-controlled study. *Arch Gerontol Geriatr* 2005; **40**(3): 275-85.
75. Wiart L, Petit H, Joseph PA, Mazaux JM, Barat M. Fluoxetine in early poststroke depression: a double-blind placebo-controlled study. *Stroke* 2000; **31**(8): 1829-32.
76. Sunami E, Usuda K, Nishiyama Y, Otori T, Katsura K, Katayama Y. A preliminary study of fluvoxamine maleate on depressive state and serum melatonin levels in patients after cerebral infarction. *Intern Med* 2012; **51**(10): 1187-93.
77. Iovieno N, Tedeschini E, Ameral VE, Rigatelli M, Papakostas GI. Antidepressants for major depressive disorder in patients with a co-morbid axis-III disorder: a meta-analysis of patient characteristics and placebo response rates in randomized controlled trials. *International clinical psychopharmacology* 2011; **26**(2): 69-74.
78. Hackett J, Xiao Z, Zang XP, et al. Development of keratinocyte growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of cancer. *Anticancer Res* 2007; **27**(6B): 3801-6.
79. Lincoln NB, Flannaghan T, Sutcliffe L, Rother L. Evaluation of cognitive behavioural treatment for depression after stroke: a pilot study. *Clin Rehabil* 1997; **11**(2): 114-22.
80. Vos T, Corry J, Haby MM, Carter R, Andrews G. Cost-effectiveness of cognitive-behavioural therapy and drug interventions for major depression. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; **39**(8): 683-92.
81. Rasmussen A, Lunde M, Poulsen DL, Sorensen K, Qvitzau S, Bech P. A double-blind, placebo-controlled study of sertraline in the prevention of depression in stroke patients. *Psychosomatics* 2003; **44**(3): 216-21.
82. Niedermaier N, Bohrer E, Schulte K, Schlattmann P, Heuser I. Prevention and treatment of poststroke depression with mirtazapine in patients with acute stroke. *J Clin Psychiatry* 2004; **65**(12): 1619-23.
83. Narushima K, Robinson RG. The effect of early versus late antidepressant treatment on physical impairment associated with poststroke depression: is there a time-related therapeutic window? *J Nerv Ment Dis* 2003; **191**(10): 645-52.
84. Robinson RG, Jorge RE, Moser DJ, et al. Escitalopram and problem-solving therapy for prevention of poststroke depression: a randomized controlled trial. *Jama* 2008; **299**(20): 2391-400.
85. Murray GB, Shea V, Conn DK. Electroconvulsive therapy for poststroke depression. *J Clin Psychiatry* 1986; **47**(5): 258-60.
86. Jorge RE, Robinson RG, Tateno A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as treatment of poststroke depression: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 2004; **55**(4): 398-405.
87. Feng WW, Bowden MG, Kautz S. Review of transcranial direct current stimulation in poststroke recovery. *Top Stroke Rehabil* 2013; **20**(1): 68-77.

88. Adeyemo BO, Simis M, Macea DD, Fregni F. Systematic review of parameters of stimulation, clinical trial design characteristics, and motor outcomes in non-invasive brain stimulation in stroke. *Front Psychiatry* 2012; **3**: 88.
89. Bueno VF, Brunoni AR, Boggio PS, Bensenor IM, Fregni F. Mood and cognitive effects of transcranial direct current stimulation in post-stroke depression. *Neurocase* 2011; **17**(4): 318-22.
90. 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; **117**(4): 845-50.
91. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; **23**: 56-62.
92. Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Moller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry* 2002; **3**(1): 5-43.
93. Montgomery SA, Smeyatsky N, de Ruiter M, Montgomery DB. Profiles of antidepressant activity with the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1985; **320**: 38-42.
94. Berlim MT, Turecki G. Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry* 2007; **52**(1): 46-54.
95. Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, et al. The Sertraline versus Electrical Current Therapy for Treating Depression Clinical Study: Results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2013; **70**(4): 383-91.
96. Demyttenaere K, De Fruyt J. Getting what you ask for: on the selectivity of depression rating scales. *Psychother Psychosom* 2003; **72**(2): 61-70.
97. Cincura C, Pontes-Neto OM, Neville IS, et al. Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale, modified Rankin Scale and Barthel Index in Brazil: the role of cultural adaptation and structured interviewing. *Cerebrovasc Dis* 2009; **27**(2): 119-22.
98. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; **12**(3): 189-98.
99. Duro D, Simoes MR, Ponciano E, Santana I. Validation studies of the Portuguese experimental version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA): confirmatory factor analysis. *J Neurol* 2010; **257**(5): 728-34.
100. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; **53**(4): 695-9.
101. Pendlebury ST, Cuthbertson FC, Welch SJ, Mehta Z, Rothwell PM. Underestimation of cognitive impairment by Mini-Mental State Examination versus the Montreal Cognitive Assessment in patients with transient ischemic attack and stroke: a population-based study. *Stroke* 2010; **41**(6): 1290-3.
102. Beato RG, Nitrini R, Formigoni AP, Caramelli P. Brazilian version of the Frontal Assessment Battery (FAB) Preliminary data on administration to healthy elderly. *Dementia & Neuropsychologia* 2007; **1**: 59-65.
103. Prokopenko SV, Mozheyko EY, Petrova MM, et al. Correction of post-stroke cognitive impairments using computer programs. *J Neurol Sci* 2013; **325**(1-2): 148-53.
104. Reitan RM. The relation of the trail making test to organic brain damage. *J Consult Psychol* 1955; **19**(5): 393-4.

105. Groves SJ, Porter RJ, Jordan J, et al. CHANGES IN NEUROPSYCHOLOGICAL FUNCTION AFTER TREATMENT WITH METACOGNITIVE THERAPY OR COGNITIVE BEHAVIOR THERAPY FOR DEPRESSION. *Depress Anxiety* 2015.
106. .
107. Hasselbalch BJ, Knorr U, Hasselbalch SG, Gade A, Kessing LV. Cognitive deficits in the remitted state of unipolar depressive disorder. *Neuropsychology* 2012; **26**(5): 642-51.
108. Middleton H, Shaw I, Hull S, Feder G. NICE guidelines for the management of depression. *BMJ (Clinical research ed)* 2005; **330**(7486): 267-8.
109. de Aguiar V, Paolazzi CL, Miceli G. tDCS in post-stroke aphasia: The role of stimulation parameters, behavioral treatment and patient characteristics. *Cortex* 2015; **63C**: 296-316.
110. Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist* 2011; **17**(1): 37-53.
111. Brunoni AR, Ferrucci R, Bortolomasi M, et al. Interactions Between Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) and Pharmacological Interventions in the Major Depressive Episode: findings from a naturalistic study. *Eur Psychiatry* 2013; **28**(6): 356-61.
112. Seibt O, Brunoni AR, Huang Y, Bikson M. The pursuit of DLPFC: Non-neuronavigated methods to target the left dorsolateral prefrontal cortex with symmetric bicephalic transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Brain Stimul* in press
113. DALLY PJ, ROHDE P. Comparison of antidepressant drugs in depressive illnesses. *Lancet* 1961; **1**(7167): 18-20.
114. Loo CK, Alonzo A, Martin D, Mitchell PB, Galvez V, Sachdev P. Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2012; **200**(1): 52-9.
115. Heo M, Papademetriou E, Meyers BS. Design characteristics that influence attrition in geriatric antidepressant trials: meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; **24**(9): 990-1001.
116. 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; **117**(4): 845-50.
117. Shiozawa P, Fregni F, Bensenor IM, et al. Transcranial direct current stimulation for major depression: an updated systematic review and meta-analysis. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum* 2014: 1-10.
118. Ferrucci R, Bortolomasi M, Brunoni AR, et al. Comparative benefits of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) treatment in patients with mild/moderate vs. severe depression. *Clinical Neuropsychiatry* 2009; **6**: 246-51.
119. Brunoni AR, Ferrucci R, Fregni F, Boggio PS, Priori A. Transcranial direct current stimulation for the treatment of Major Depressive Disorder: A summary of preclinical, clinical and translational findings. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; **39**(1): 9-16.
120. Blumberger DM, Tran LC, Fitzgerald PB, Hoy KE, Daskalakis ZJ. A randomized double-blind sham-controlled study of transcranial direct current stimulation for treatment-resistant major depression. *Front Psychiatry* 2012; **3**: 74.
121. Jorge RE, Moser DJ, Acion L, Robinson RG. Treatment of vascular depression using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Arch Gen Psychiatry* 2008; **65**(3): 268-76.

122. Priori A, Hallett M, Rothwell JC. Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation? *Brain Stimul* 2009; **2**(4): 241-5.
123. Currier MB, Murray GB, Welch CC. Electroconvulsive therapy for post-stroke depressed geriatric patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992; **4**(2): 140-4.
124. Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, et al. Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Psychiatry* 2000; **157**(3): 351-9.
125. Iovieno N, Tedeschini E, Ameral VE, Rigatelli M, Papakostas GI. Antidepressants for major depressive disorder in patients with a co-morbid axis-III disorder: a meta-analysis of patient characteristics and placebo response rates in randomized controlled trials. *International clinical psychopharmacology* 2011; **26**(2): 69-74.
126. Hackett ML, Anderson CS, House AO. Management of depression after stroke: a systematic review of pharmacological therapies. *Stroke* 2005; **36**(5): 1098-103.
127. Chen Y, Guo JJ, Zhan S, Patel NC. Treatment effects of antidepressants in patients with post-stroke depression: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2006; **40**(12): 2115-22.
128. Kalu UG, Sexton CE, Loo CK, Ebmeier KP. Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Psychol Med* 2012; **42**(9): 1791-800.
129. Jorge RE, Robinson RG, Tateno A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as treatment of poststroke depression: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 2004; **55**(4): 398-405.