UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE PSICOLOGIA

ÁLVARO CABRAL ARAÚJO

ELETROCONVULSOTERAPIA PÓS-REMEMORAÇÃO TRAUMÁTICA NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO

SÃO PAULO
2021

ÁLVARO CABRAL ARAÚJO

Eletroconvulsoterapia pós-rememoração traumática no tratamento do transtorno de estresse pós-traumático.

VERSÃO CORRIGIDA

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Neurociências e Comportamento
Área de concentração: Neurociências e Comportamento
Orientador: Prof. Dr. Felipe D'Alessandro Ferreira Corchs

SÃO PAULO
2021

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

Catalogação na publicação
Biblioteca Dante Moreira Leite
Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo
Dados fornecidos pelo autor

Cabral Araújo, Álvaro
Eletroconvulsoterapia pós-rememoração traumática no tratamento do transtorno de estresse pós-traumático. / Álvaro Cabral Araújo; orientador Felipe D'Alessandro Ferreira Corchs. -- São Paulo, 2021.
56 f.
Tese (Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Comportamento) -- Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, 2021.

1. Eletroconvulsoterapia. 2. Reconsolidação de Memória. 3. Transtorno de Estresse Pós-Traumático. 4. Memória Traumática. I. D'Alessandro Ferreira Corchs, Felipe, orient. II. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Álvaro Cabral Araújo

Título: Eletroconvulsoterapia pós-rememoração traumática no tratamento do transtorno de estresse pós-traumático.

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Neurociências e Comportamento
Área de Concentração: Neurociências e Comportamento
Orientador: Prof. Dr. Felipe D'Alessandro Ferreira Corchs

Aprovada em: _____/_____/_____

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Felipe D'Alessandro Ferreira Corchs (Orientador)

Instituição: Universidade de São Paulo Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

À minha amada esposa Michelle, minha mãe Marisa e meus irmãos André, Augusto e Arthur, este trabalho não existiria sem o apoio e o amor que sempre recebi de vocês. Às minhas afilhadas Karina e Maria Luiza, que sempre renovam as energias do ‘dindo’. Em especial, dedico essa realização ao meu pai João Luis Araujo Neto (*in memorian*), sempre presente dentro de mim, e ao meu avô Miguel Pinto Cabral (*in memorian*), que, independente de minhas pretensões acadêmicas, se orgulhava em me chamar de ‘meu doutor’.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Dr. Francisco Lotufo Neto, por me abrir as portas do IPq HCFMUSP ao me receber como voluntário no ambulatório de Transtorno de Estresse Pós-Traumático e ao Prof. Dr. Felipe Corchs, que me acolheu como seu amigo e orientando. Agradeço também a toda equipe do Serviço de Eletroconvulsoterapia pelo cuidado e disponibilidade, em especial ao colega Eduardo Wagner Aratangy e ao Prof. Dr. Sergio Paulo Rigonatti, que não mediram esforços para que os participantes de nosso estudo fossem bem assistidos.

Agradeço aos colegas médicos e psicólogos que fizeram parte do ambulatório e do grupo de pesquisas em TEPT, pelas contribuições no decorrer do trabalho. Dentre eles, destaco as companheiras de pesquisa, hoje amigas, Profª. Drª. Joana Singer Vermes e Natalia Del Real Henriques, por todo o apoio ao longo desses anos. Também agradeço aos colegas que participaram dos procedimentos de rememoração e coleta de dados durante suas iniciações científicas, Alexandre Marum, Gabriela Miglioranza e Nickolas Carui.

Sou grato aos profissionais do IPq HCFMUSP direta ou indiretamente envolvidos no cuidado com os nossos pacientes, pelo trabalho de excelência que realizam. Agradeço a assessoria de imprensa, pelo auxílio na divulgação da pesquisa e recrutamento de participantes, e a Profª. Alia Garrudo Guirado, pela ajuda com a interpretação estatística dos resultados.

Sou imensamente grato aos pacientes que se voluntariam como participantes, pela confiança e colaboração, e à FAPESP, por apoiar financeiramente a execução desta pesquisa (processo nº 2014/04810-0, para Felipe Corchs). Por fim, agradeço a todos os amigos e familiares que me apoiam e incentivam a cada dia, seus nomes não caberiam aqui, mas estão sempre presentes em meus pensamentos.

RESUMO

Araujo, A. C. (2021) **Eletroconvulsoterapia pós-rememoração traumática no tratamento do transtorno de estresse pós-traumático.** Tese de Doutorado. Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo.

O Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) acomete uma parcela dos indivíduos que são expostos, de maneira direta ou indireta, a um episódio concreto ou ameaça de morte, lesão grave ou violência sexual. O quadro é frequentemente acompanhado por comorbidades psiquiátricas, havendo casos graves e resistentes ao tratamento que requerem novas estratégias terapêuticas. A psicopatologia do TEPT é caracterizada pela exacerbação da resposta a estímulos aversivos, especialmente condicionados ao trauma, e essa desregulação pode ser explicada por aprendizagem e memória disfuncionais. As memórias traumáticas estão fortemente presentes, às vezes anos após o trauma, e a manutenção dessa memória geralmente está relacionada a respostas comportamentais e fisiológicas que implicam em sofrimento clinicamente significativo e prejuízos em áreas importantes da vida do indivíduo. É sabido que a eletroconvulsoterapia (ECT) é capaz de intervir sobre a consolidação e reconsolidação de memórias, além de ser uma ferramenta segura e eficaz para o tratamento de diversos transtornos psiquiátricos. O presente estudo buscou investigar se a aplicação de ECT após a rememoração de um evento traumático (dentro da janela de reconsolidação da memória) poderia reduzir a reatividade fisiológica à memória traumática e, secundariamente, reduzir a sintomatologia clínica e as respostas subjetivas relacionadas ao trauma, promovendo melhora do quadro. Para tanto, pacientes com TEPT tratados com ECT foram submetidos à evocação de suas memórias traumáticas (n = 8) ou memórias neutras (n = 6) imediatamente antes de cada uma das aplicações de ECT. Os participantes foram submetidos a quatro avaliações: a primeira antes do tratamento e as seguintes 1 semana, 3 meses e 6 meses após o tratamento. As avaliações incluíram um procedimento de imaginação guiada por *script* durante o qual os pacientes tiveram suas respostas de condutância da pele (SCR) mensuradas e, em seguida, suas respostas subjetivas coletadas por meio de Escalas Visuais Analógicas (VAS). Também foram aplicadas escalas para verificar sintomas de humor (Escala de Depressão de Hamilton – HAMD), ansiedade (Inventário de Ansiedade Traço-Estado, versão traço – STAIt) e trauma (Escala Davidson de Trauma – DTS). Não foram observados efeitos do grupo de tratamento, tempo ou interação grupo-tempo na SCR ($p \geq 0{,}191$). Foram observados efeitos do tempo na HAMD ($p = 0{,}011$) e na STAIt ($p = 0{,}038$), mas não do grupo de tratamento ou interação grupo-tempo ($p \geq 0{,}655$). Não foram observados efeitos do grupo de tratamento, tempo ou interação grupo-tempo na DTS e na VAS ($p \geq 0{,}141$). Por fim, observou-se a redução das médias dos escores entre as avaliações pré e pós-ECT de todas as medidas subjetivas ($p \leq 0{,}017$), mas não da reatividade fisiológica (SCR, $p = 0{,}241$), independente do grupo de tratamento. Em síntese o estudo não foi capaz de demonstrar efeito significativo da rememoração traumática pré-ECT, mas foi observada redução estatisticamente significativa nos escores da HAMD, STAIt, DTS e VAS após o tratamento, independente do grupo de rememoração, sugerindo que a ECT pode ser uma ferramenta terapêutica útil no TEPT.

Palavras-chave: eletroconvulsoterapia, reconsolidação de memória, transtorno de estresse pós-traumático, memória traumática.

ABSTRACT

Araujo, A. C. (2021) **Post-traumatic retrieval electroconvulsive therapy in the treatment of posttraumatic stress disorder.** Doctoral thesis. Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo.

Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) affects a portion of individuals who are directly or indirectly exposed to a concrete episode or threat of death, serious injury or sexual violence. The condition is often accompanied by psychiatric comorbidities, with severe cases resistant to treatment that require new therapeutic strategies. The psychopathology of PTSD is characterized by the exacerbation of the response to trauma-conditioned aversive stimuli and this dysregulation can be explained by dysfunctional learning and memory. Traumatic memories are strongly present even years after trauma and the maintenance of this memory is usually related to behavioral and physiological responses that imply clinically significant distress and impairment in important areas of the individual's life. It is known that electroconvulsive therapy (ECT) is capable of intervening in the consolidation and reconsolidation of memories, in addition to being a safe and effective tool for the treatment of various psychiatric disorders. The present study sought to investigate whether the application of ECT after retrieving the traumatic memory (within the memory reconsolidation window) could reduce physiological reactivity to traumatic memory and, secondarily, reduce clinical symptomatology and subjective responses related to trauma, promoting improvement in the condition. Therefore, patients with PTSD treated with ECT underwent retrieval of their traumatic memories ($n = 8$) or neutral memories ($n = 6$) immediately before each ECT application. Participants underwent four assessments: before treatment and 1 week, 3 months, and 6 months after the treatment completion. The assessments included a script-driven imagery procedure during which patients had skin conductance responses (SCR) and subjective responses measured using Visual Analog Scales (VAS). Standard scales were also applied to check symptoms of mood (Hamilton Depression Scale – HAMD), anxiety (State-Trait Anxiety Inventory, trait version – STAIt) and trauma (Davidson Trauma Scale – DTS). No treatment group, time or group-time interaction effects were observed on SCR ($p \geq 0.191$). Effects of time were observed in HAMD ($p = 0.011$) and in STAIt ($p = 0.038$), but not in the treatment group or group-time interaction ($p \geq 0.655$). No treatment group, time or group-time interaction effects were observed on DTS and VAS ($p \geq 0.141$). Finally, there was a reduction in the mean scores between the pre- and post-ECT assessments of all subjective measures ($p \leq 0.017$), but not in physiological reactivity (SCR, $p = 0.241$), regardless of the treatment group. In summary, the study was not able to demonstrate a significant effect of pre-ECT traumatic retrieval, but a statistically significant reduction in HAMD, STAIt, DTS and VAS scores was observed after treatment, regardless of the recall group, suggesting that ECT may be a useful therapeutic tool in PTSD.

Keywords: electroconvulsive therapy, memory reconsolidation, posttraumatic stress disorder, trauma memory.

SUMÁRIO

1. Introdução **1**
1.1 Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) 1
1.2 Reconsolidação de Memórias 4
1.3 Eletroconvulsoterapia 6
2. Objetivo **8**
3. Hipóteses **9**
4. Casuística e Método **10**
4.1 Delineamento do estudo 10
4.2 Participantes 11
4.2.1 Busca, recrutamento e seleção de participantes 11
4.2.2 Critérios de inclusão 11
4.2.3 Critérios de exclusão 12
4.3 Procedimentos 12
4.3.1 Avaliação e procedimentos pré-experimentais 12
4.3.2 Avaliações e procedimentos experimentais 14
4.3.3 Procedimentos de rememoração pré-ECT 16
4.3.4 Imaginação guiada por *script* 17
4.3.5 Mensuração da atividade eletrodérmica 18
4.4 Eletroconvulsoterapia 19
4.5 Equipamentos 20
4.6 Abordagem estatística 21
5. Resultados **23**
5.1 Dados sociodemográficos 23
5.2 Escores de sintomas 27
6. Discussão **32**
7. Conclusões **38**
8. Referências Bibliográficas **39**
9. Anexos **44**
9.1 Termo de consentimento livre e esclarecido 44
9.2 Escala de depressão de Hamilton (HAMD) 48
9.3 Inventário de ansiedade traço-estado, versão traço (STAIt) 52
9.4 Escala de trauma de Davidson (DTS) 53
9.5 Escalas visuais analógicas (VAS) 54
9.6 Tabelas das análises de variância do modelo linear misto dos instrumentos de avaliação aplicados 56
9.7 Tabelas das médias e medianas dos instrumentos de avaliação nos tempos 1 (pré-tratamento) e 2 (pós-tratamento), independente do grupo de rememoração 57

1. INTRODUÇÃO

1.1 Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT)

A relação entre situações traumáticas e transtornos mentais desperta o interesse de muitos estudiosos e é discutida na área da saúde mental desde o século XVIII (Schestatsky *et. al.*, 2003). O psiquiatra francês Pierre Briquet, em 1859, foi o primeiro a descrever uma conexão psicológica entre sintomas de histeria e história de traumas sexuais na infância. Seguindo a escola francesa, o neurologista Jean-Martin Charcot, em 1887, na Salpetrière, descreveu o "*choc nerveux*" induzido por eventos traumáticos ou sugestão hipnótica. Trabalhos posteriores, como os de Pierre Janet e Sigmund Freud, também foram capazes de apontar casos em que a psicopatologia tinha origem em experiências traumáticas. A crescente atenção atribuída aos quadros hoje diagnosticados como Transtorno de Estresse Pós-Traumático veio do século XX, com as Guerras Mundiais e outros conflitos bélicos como o do Vietnã que motivaram o estudo das "neuroses de guerra". Atualmente, admite-se que o quadro possa acometer indivíduos expostos a um episódio concreto ou ameaça de morte, lesão grave ou violência sexual, experiências que não se restringem ao ambiente militar e são cada vez mais comuns entre a população geral.

O Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) foi apresentado como diagnóstico formal pela primeira vez na terceira edição do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; DSM-III; American Psychiatric Association, 1980). Até o DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000), o diagnóstico de TEPT requeria a presença dos seguintes sintomas (vide Figura 1): reexperimentar de forma patológica o trauma ocorrido na forma de pesadelos, pensamentos intrusivos e *flashbacks*; esquiva de estímulos (p. ex. pensamentos, sentimentos, atividades, locais e pessoas) relacionados ao trauma e resposta entorpecida ao meio ambiente manifestadas por diminuição do interesse por atividades significativas, isolamento e entorpecimento emocional; e sintomas de excitabilidade aumentada incluindo resposta de sobressalto exagerada, alterações do sono e da atenção. No DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013), os sintomas passaram a ser divididos em quatro grupos: sintomas intrusivos; esquiva de estímulos relacionados ao trauma; alterações negativas na cognição e no humor; e alterações acentuadas na excitabilidade e reatividade.

Figura 1. Critérios Diagnósticos para Transtorno de Estresse Pós-Traumático, segundo o DSM-IV-TR (APA, 2000)

Transtorno de Estresse Pós-Traumático

A. Exposição a um evento traumático no qual os seguintes quesitos estiveram presentes:
   (1) a pessoa vivenciou, testemunhou ou foi confrontada com um ou mais eventos que envolveram morte ou grave ferimento, reais ou ameaçados, ou uma ameaça à integridade física, própria ou de outros.
   (2) a resposta da pessoa envolveu intenso medo, impotência ou horror. **Nota:** Em crianças, isto pode ser expressado por um comportamento desorganizado ou agitado.
B. O evento traumático é persistentemente revivido em uma (ou mais) das seguintes maneiras:
   (1) recordações aflitivas, recorrentes e intrusivas do evento, incluindo imagens, pensamentos ou percepções. **Nota:** Em crianças pequenas, podem ocorrer jogos repetitivos, com expressão de temas ou aspectos do trauma.
   (2) sonhos aflitivos e recorrentes com o evento. **Nota:** Em crianças podem ocorrer sonhos amedrontadores sem um conteúdo identificável.
   (3) agir ou sentir como se o evento traumático estivesse ocorrendo novamente (inclui um sentimento de revivência da experiência, ilusões, alucinações e episódios de *flashbacks* dissociativos, inclusive aqueles que ocorrem ao despertar ou quando intoxicado). **Nota:** Em crianças pequenas pode ocorrer reencenação específica do trauma.
   (4) sofrimento psicológico intenso quando da exposição a indícios internos ou externos que simbolizam ou lembram algum aspecto do evento traumático.
   (5) reatividade fisiológica na exposição a indícios internos ou externos que simbolizam ou lembram algum aspecto do evento traumático.
C. Esquiva persistente de estímulos associados com o trauma e entorpecimento da reatividade geral (não presente antes do trauma), indicados por três (ou mais) dos seguintes quesitos:
   1. esforços no sentido de evitar pensamentos, sentimentos ou conversas associadas com o trauma.
   2. esforços no sentido de evitar atividades, locais ou pessoas que ativem recordações do trauma.
   3. incapacidade de recordar algum aspecto importante do trauma.
   4. redução acentuada do interesse ou da participação em atividades significativas.
   5. sensação de distanciamento ou afastamento em relação a outras pessoas.
   6. faixa de afeto restrita (p.ex., incapacidade de ter sentimentos de carinho).
   7. sentimento de um futuro abreviado (p.ex., não espera ter uma carreira profissional, casamento, filhos ou um período normal de vida).
D. Sintomas persistentes de excitabilidade aumentada (não presentes antes do trauma), indicados por dois (ou mais) dos seguintes quesitos:
   (1) dificuldade em conciliar ou manter o sono.
   (2) irritabilidade ou surtos de raiva.
   (3) dificuldade em concentrar-se.
   (4) hipervigilância.
   (5) resposta de sobressalto exagerada.
E. A duração da perturbação (sintomas dos Critérios B, C e D) é superior a 1 mês.
F. A perturbação causa sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.
   Especificar se:
      Agudo: se a duração dos sintomas é inferior a 3 meses.
      Crônico: se a duração dos sintomas é superior a 3 meses.
   Especificar se:
      Com Início Tardio: se o início dos sintomas ocorre pelo menos 6 meses após o estressor.

Atualmente tem-se postulado que o TEPT está fundamentalmente ligado a processos de condicionamento e extinção de estímulos aversivos, chamados também na literatura de condicionamento e extinção de ameaças ou do medo (Kida, 2019; Careaga, Girardi e Suchecki, 2016). No processo de condicionamento respondente, estímulos inicialmente neutros que venham a ser sistematicamente pareados a estímulos aversivos ou ameaçadores

incondicionados *(Unconditioned Stimulus – US)* ganham propriedades aversivas ou ameaçadoras condicionadas *(Conditioned Stimulus – CS).* Já a extinção pode ser entendida como a diminuição gradual de uma resposta condicionada que resulta da exposição repetitiva ao CS sem pareamento com o US. Respostas extintas podem reaparecer com a passagem do tempo (recuperação espontânea), com a mudança do contexto (renovação) ou com a apresentação não sinalizada do estímulo incondicionado (reestabelecimento) (Bouton, 2000; Bouton, 2002; Bouton, 2004).

No decorrer das últimas décadas, diversos estudos voltaram-se à compreensão dos mecanismos comportamentais e neuronais envolvidos no condicionamento e na extinção de estímulos ameaçadores (Milad e Quirk, 2012), hipotetizando que esses processos podem estar altamente envolvidos no desenvolvimento de transtornos relacionados a ameaças, como os transtornos de ansiedade e o TEPT (Kida, 2019; Careaga *et al*., 2016).

A psicopatologia do TEPT é caracterizada pela exacerbação da resposta a estímulos aversivos condicionados ao trauma e essa desregulação pode ser explicada por aprendizagem e memória disfuncionais. As memórias traumáticas estão fortemente presentes mesmo anos após o trauma e a manutenção dessa memória geralmente está relacionada a respostas comportamentais e fisiológicas que implicam em sofrimento clinicamente significativo e prejuízos em áreas importantes da vida do indivíduo. De acordo com Careaga *et al*. (2016) a persistência da memória traumática pode ser explicada por uma desregulação de dois processos de memória: extinção e reconsolidação. O primeiro pode explicar a superexpressão das respostas de medo como um desequilíbrio entre a memória traumática e a de extinção. Este último, por sua vez, explica a manutenção das respostas de medo como resultado do aumento das memórias relacionadas ao trauma.

De fato, diversos estudos têm apontado para uma relação entre sintomas de TEPT e condicionamento respondente de estímulos aversivos mais intenso (Orr *et al*., 2000), além de uma maior resistência à extinção de respostas aversivas condicionadas (Orr *et al*., 2000), que se mostrou um fator de vulnerabilidade para o desenvolvimento do TEPT (Guthrie e Bryant, 2006). Indivíduos com TEPT também apresentam maior recuperação espontânea de respostas a CSs aversivos (Milad *et al*., 2009) e maior dificuldade para inibir tais respostas ao aprender sinais de segurança (Jovanovic *et. al.*, 2012).

Em síntese, parece existir uma relação entre TEPT, maior facilidade para aprender a responder a estímulos ameaçadores e dificuldade em aprender mecanismos de regulação destas respostas (Rothbaum e Davis, 2003). Como um todo, esses dados sugerem que, apesar da eficácia de técnicas terapêuticas já conhecidas, outras formas de intervir sobre o

condicionamento aversivo precisam ser exploradas. Por exemplo, a terapia de exposição promove a extinção de respostas aversivas condicionadas ao trauma e sua manutenção depende de um mecanismo de retenção desse aprendizado, que se encontra prejudicado em indivíduos com TEPT. Uma das áreas que vem apresentando potencial promissor nesse sentido é a que explora a reconsolidação de memórias (Smith *et al.*, 2017; Auber *et. al.*, 2013).

1.2 Reconsolidação de Memórias

Logo após a ocorrência de um processo de aprendizagem, a memória é instável e algum tempo é necessário até que se converta em uma memória estável, de longa duração. Este processo, conhecido como período de consolidação da memória, parece ter duração de cerca de 6 horas (Monfils *et al*., 2009). A instabilidade dos traços iniciais de memória (memória de curto prazo) foi verificada através de evidências de que o desempenho em testes de aprendizado pode ser alterado com intervenções aplicadas logo após o aprendizado. Eletroconvulsoterapia, inibidores de síntese proteica e novos aprendizados concorrentes podem prejudicar o desempenho mnêmico, enquanto a aplicação de compostos como a estricnina melhoram tal desempenho. Tais intervenções não são eficazes quando aplicadas com um intervalo maior de atraso em relação ao aprendizado (Nader, Hardt e Lanius, 2013).

Novas evidências têm mostrado que, ao ser evocada, uma memória já consolidada passa por um novo período de labilidade até que ocorra a reconsolidação da mesma (Hu *et al.*, 2018; Nader *et al*., 2013). A exemplo da consolidação, a reconsolidação de uma memória evocada também se mostrou um processo ativo (Nader, Schafe e LeDoux, 2000) e tem duração de aproximadamente 6 horas. Embora tanto a consolidação quanto a reconsolidação de memórias envolvam síntese proteica, indicando processos ativos, parece haver uma fase inicial de degradação proteica na reconsolidação, mas não na consolidação (Lee, 2008; Nader e Hardt, 2009; Jarome *et al*., 2011), sugerindo uma reorganização do padrão neural anteriormente desenvolvido na plasticidade relacionada àquela memória (Kwapis *et al*., 2017). Essas informações sugerem que, até que a reconsolidação se conclua, o conteúdo rememorado, bem como as vias neurais envolvidas, fica instável e sujeito a atualização. Com base nesses dados, pesquisadores têm considerado o processo de reconsolidação como uma janela de oportunidade na qual a memória reativada é passível de remodelação ou atualização. O processo tem sido amplamente estudado, em animais e humanos, com o emprego de diversas formas de intervenção sobre a reconsolidação de memórias apetitivas e aversivas no sentido de atualizá-las (Schiller e Phelps, 2011; Auber *et al*., 2013; Nader *et al.*, 2013; Phelps e Hofmann, 2019).

Diversas estratégias de intervenção sobre a reconsolidação de memórias têm sido estudadas nos últimos anos, cabendo destacar as abordagens farmacológicas e comportamentais. A abordagem farmacológica, especialmente com o uso de bloqueadores noradrenérgicos, tem se mostrado eficaz em reduzir respostas a estímulos aversivos condicionados em laboratório (Debiec e LeDoux, 2004; Kindt, Soeter e Vervliet, 2009), a estímulos temidos em fobias específicas (Soeter e Kindt, 2015) e a memórias traumáticas em indivíduos com TEPT (Brunet *et al*., 2008; Brunet *et al*., 2011; Brunet *et al*., 2014). O estudo dos mecanismos moleculares envolvidos na reconsolidação também têm dado suporte ao uso de outras classes de fármacos, tais como os inibidores de síntese proteica (Tronson e Taylor, 2007), mas a toxicidade dessas drogas dificulta o uso em humanos.

A associação dos paradigmas de extinção e de reconsolidação de memória também revelam resultados muito positivos em modelos animais e humanos. Em um estudo pioneiro, Monfils, Cowansage, Klann e LeDoux (2009) demonstraram que ratos sujeitos a procedimentos de extinção entre 10 minutos e 6 horas após a rememoração de um estímulo aversivo condicionado, período que passou a ser chamado de "janela de reconsolidação" da memória em questão, reduziram significativamente o responder a esse estímulo de maneira bastante estável. Seguindo os mesmos procedimentos, Schiller *et al*. (2010) publicaram um estudo demonstrando o fenômeno em humanos, o que pode ter aplicações práticas no tratamento do medo condicionado em pacientes com TEPT. Em ambos os estudos, a extinção durante a reconsolidação impediu a recuperação espontânea de respostas aversivas condicionadas já extintas. A recuperação espontânea foi encontrada nos grupos que não fizeram rememoração ou que a fizeram 6 horas antes da extinção. Em contraste, não houve recuperação espontânea no grupo relembrado 10 minutos antes da extinção, dando suporte adicional às evidências de que a janela de reconsolidação de uma memória possui aproximadamente esse limite temporal. Os efeitos da extinção pós-rememoração também se mostram eficazes em reduzir respostas a estímulos apetitivos, como no caso da fissura em dependentes químicos (Xue *et al*., 2012). Outra revisão recente (Walsh *et al*., 2018) com metanálise envolvendo dezoito estudos, demonstrou que a modificação de memórias mal adaptativas naturalistas durante a reconsolidação parece ser uma estratégia de tratamento viável para transtornos relacionados ao uso de substâncias, fobias e traumas.

Embora estudos envolvendo condicionamento aversivo forneçam uma estrutura para traduzir a pesquisa de reconsolidação de memórias de roedores para humanos, esses estudos descobriram que mesmo quando as respostas defensivas humanas são diminuídas, a memória episódica permanece intacta (Schiller e Phelps, 2011; Phelps e Hofmann, 2019).

1.3 Eletroconvulsoterapia

Dentre as limitadas opções com potencial de atuar sobre a reconsolidação de uma memória de forma segura em humanos, podemos destacar a eletroconvulsoterapia (ECT) como uma possibilidade promissora considerando a sua capacidade de intervir sobre memórias (Squire, Slater e Chace, 1975; Squire, Slater e Miller, 1981) e seus efeitos terapêutico no TEPT (Helsley *et al*., 1999; Margoob, Ali e Andrade, 2010). Além disso, a técnica é sabidamente segura e eficaz para o tratamento de transtornos psiquiátricos (Cretaz *et al*., 2011; Weiner *et al*., 2013), que frequentemente se manifestam como comorbidades no TEPT. De fato, o potencial da ECT para intervir sobre a reconsolidação de memórias já foi estimado por outros pesquisadores. Em experimento realizado por Misanin, Miller e Lewis (1968), ratos deixaram de apresentar resposta de medo condicionado ao receberem aplicação de um choque eletroconvulsivo. A eliminação da resposta defensiva foi observada nos animais que receberam a ECT logo após o condicionamento ou 24 horas após o condicionamento, quando a ECT era precedida por uma breve reapresentação do estímulo condicionado. Os animais que receberam a ECT 24 horas após o condicionamento sem a prévia apresentação do estímulo condicionado continuaram exibindo resposta de medo condicionado. Os achados demonstram que a ECT foi capaz de produzir mudanças na forma de responder a uma memória previamente reativada.

Trabalhando com a hipótese de que os efeitos terapêuticos da ECT podem ser potencializados se a técnica for aplicada durante a reconsolidação de memórias, Rubin (1976) realizou um estudo com humanos que apresentavam sintomas neuróticos (ex.: obsessões e compulsões) ou psicóticos (ex.: delírios e alucinações) orientando-os a manter a “imagem” do sintoma em mente, dirigindo sua atenção para ele, esperando que esse procedimento resultasse em uma reativação da memória do sintoma. Em consonância com a teoria, foi possível observar que os pacientes que rememoravam os sintomas antes da aplicação da ECT evoluíram com uma redução significativa dos mesmos. Em uma publicação mais recente Lu, Hong, Yang e Yu (2013) demonstraram, em ratos, que a aplicação de corrente elétrica cerebral imediatamente após a reativação da memória de determinados estímulos condicionados foi capaz de reduzir respostas a condicionamentos apetitivos e reduzir respostas de esquiva. Os achados desses estudos, bem como os de Rubin (1976), ratificam a hipótese de que a ação da ECT sobre o processo de reconsolidação de memória pode ser manipulada de forma a potencializar seus efeitos terapêuticos.

Kroes *et al*. (2014) demonstraram que uma única aplicação de ECT em pacientes depressivos foi capaz de atuar sobre a reconsolidação da memória de informações com

conteúdo emocional negativo apresentadas uma semana antes da intervenção. Indivíduos em tratamento para a depressão com ECT eram expostos a imagens e narrativas de histórias trágicas. Observou-se que a aplicação de ECT foi capaz de enfraquecer a memória de uma determinada história quando precedida por um procedimento de rememoração imediatamente antes da aplicação dessa modalidade terapêutica. O mesmo não foi observado quando a história não era rememorada. No mesmo ano, Gahr e colaboradores (2014) relataram o caso de um paciente com TEPT que evoluiu com melhora dos sintomas após realizar 8 aplicações de ECT que foram precedidas por conversas de 10 minutos sobre o evento traumático, com o objetivo de promover rememoração. Portanto, pode-se supor que a ECT pode ser mais eficaz em pacientes com TEPT se as memórias do trauma forem deliberadamente relembradas imediatamente antes de cada sessão de ECT (Andrade, McCall e Youssef, 2016).

A eletroconvulsoterapia é um tratamento bastante consagrado para diversos transtornos psiquiátricos e sua aplicação no TEPT é segura, havendo trabalhos que apontam para sua eficácia e indicação em casos graves e refratários do transtorno (Helsley *et al*., 1999; Margoob *et al*., 2010). Em um estudo que avaliou pacientes com TEPT e depressão comórbidos, a ECT foi associada a uma redução significativa dos sintomas de ambos os transtornos, bem como à redução do risco de suicídio, um efeito mais robusto do que o da farmacoterapia com antidepressivos de forma isolada (Ahmadi *et al.*, 2016). Uma revisão realizada por Youssef, McCall e Andrade (2017) avaliou publicações de 1958 a 2016 sobre o uso de ECT no TEPT. Embora os dados atuais de eficácia não separem conclusivamente os efeitos da ECT sobre os sintomas de TEPT ou depressão, os autores sugerem que mais ensaios clínicos randomizados sejam realizados, abordando novas técnicas como a reativação da memória, antes da ECT.

Diante do quadro exposto, o presente estudo buscou demonstrar que a ECT é capaz de interferir terapeuticamente na reconsolidação de memórias com conteúdo aversivo. Tais informações permitiriam desenvolver procedimentos que otimizassem os resultados da ECT em pacientes com transtornos que envolvam memórias aversivas, como é o caso do TEPT, ao atuar diretamente em sua reconsolidação.

2. OBJETIVO

Buscando aplicações clínicas para os achados e racional acima apresentados, o presente estudo tem o objetivo de avaliar se a rememoração de eventos traumáticos imediatamente antes das sessões de ECT pode reduzir as respostas a estímulos relacionados ao trauma e potencializar o efeito terapêutico da ECT em pacientes com TEPT.

3. HIPÓTESES

Hipótese primária:

- Participantes com TEPT submetidos à ECT após a rememoração do evento traumático índice (grupo rememoração traumática) terão respostas de condutância da pele à rememoração traumática de menores magnitudes do que participantes com TEPT que passarem por ECT sem rememoração traumática prévia (grupo rememoração neutra), quando submetidos ao procedimento de imaginação guiada por *script*, sete dias após o término do ciclo de aplicações de ECT e nas avaliações de seguimento (*follow ups*) de 3 e 6 meses.

Hipóteses secundárias:

- Participantes com TEPT submetidos à ECT após a rememoração do evento traumático índice (grupo rememoração traumática) terão maior redução de reatividade subjetiva à memória traumática, além de melhora clínica mais pronunciada do que participantes com TEPT que passarem por ECT sem rememoração traumática prévia (grupo rememoração neutra), quando avaliados sete dias após o término do ciclo de aplicações de ECT e nas avaliações de seguimento (*follow ups*) de 3 e 6 meses.
- Todos os participantes com TEPT submetidos à ECT terão redução da reatividade subjetiva à memória traumática, além de melhora clínica, independente do grupo de rememoração, quando avaliados sete dias após o término do ciclo de aplicações de ECT e nas avaliações de seguimento (*follow ups*) de 3 e 6 meses.

4. CASUÍSTICA E MÉTODO

4.1 Delineamento do estudo

Para testar o efeito da rememoração traumática pré-eletroconvulsoterapia em pacientes com TEPT, delineou-se um estudo nos moldes de um ensaio clínico randomizado. O estudo foi publicado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), sob o número de registro RBR-6sv58t. Participantes com TEPT grave e refratário foram submetidos a tratamento com ECT. Os participantes foram randomicamente alocados a ter suas sessões de ECT precedidas pela leitura de um texto neutro - descrevendo uma situação cotidiana que não produzia emoções positivas ou negativas (grupo rememoração neutra), ou de um texto traumático – que descrevia detalhes do evento traumático pelo qual o participante havia passado (grupo rememoração traumática). O avaliador dos testes de resposta à rememoração de um evento traumático se manteve cego para o grupo experimental de cada participante. A natureza da intervenção não permitiu que o estudo fosse duplo-cego pois, apesar de não saberem exatamente quais as diferenças esperadas entre os grupos, os participantes sabiam se estavam no grupo de rememoração neutra ou traumática. Ainda assim, os participantes não sabiam quais diferenças eram esperadas entre os grupos, tornando o estudo funcionalmente equivalente a um duplo-cego. Uma vez que todos os indivíduos receberam o tratamento eletroconvulsivo, apontado como seguro e eficaz em quadros graves e refratários de TEPT (Helsley *et al*., 1999; Margoob *et al*., 2010), o fato dos participantes não saberem quais as diferenças esperadas entre os grupos não implicou em problemas éticos.

Os participantes foram submetidos a quatro avaliações, nas quais foram aplicadas escalas de avaliação clínica, mensuração da resposta eletrodérmica à evocação da memória do trauma e escalas para avaliar reatividade e mudanças de estado após a rememoração traumática.

Todos os procedimentos deste estudo foram realizados no Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – IPq HCFMUSP e serão descritos em detalhes nos tópicos seguintes.

4.2 Participantes

4.2.1 Busca, recrutamento e seleção de participantes

Os participantes recrutados para o experimento eram pacientes com diagnóstico de TEPT grave e refratário ou que possuíam indicações clínicas para a realização de ECT devido a comorbidades (p. ex.: depressão grave e refratária). Os critérios de gravidade e refratariedade foram elaborados com base em estudos que descrevem a aplicação de ECT no TEPT (Helsley *et al*., 1999; Margoob *et al*., 2010) e foram caracterizados pela falha, documentada em registros médicos, na resposta ao tratamento com pelo menos três medicamentos diferentes de pelo menos duas classes de fármacos - inibidores seletivos da recaptura de serotonina e antidepressivos tricíclicos. Cada droga foi usada por um período mínimo de oito semanas na maior dose tolerada ou recomendada. Com base na realidade dos serviços de saúde pública do Brasil, não foi exigido que o participante tivesse sido submetido a psicoterapia. Finalmente, os pacientes foram incluídos no estudo apenas quando, na opinião da equipe de tratamento, o quadro clínico era grave e associado a uma incapacidade funcional importante na vida pessoal ou profissional, justificando o uso da ECT.

O recrutamento dos participantes foi realizado por meio de ampla divulgação em serviços de saúde mental, além de publicações em imprensa leiga e mídia eletrônica. Foram admitidos pacientes encaminhados tanto dos ambulatórios do próprio Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (IPq HCFMUSP), quanto de outros serviços de saúde da região.

4.2.2 Critérios de inclusão

Os participantes admitidos no estudo, preencheram os seguintes critérios de inclusão: (1) ter idade entre 18 e 65 anos; (2) preencher critérios diagnósticos de TEPT pelo DSM-IV-TR, identificados através da aplicação da Entrevista Clínica Estruturada para Transtornos do Eixo I do DSM (SCID-I/P); (3) preencher critérios de gravidade e refratariedade aos tratamentos tradicionais para o TEPT ou apresentar indicação clínica para ECT devido a comorbidades; (4) apresentar resposta de condutância da pele – os participantes foram definidos como respondedores se apresentassem resposta de condutância da pele de pelo menos 0,02 micro Siemens (µS) durante os 15 segundos que se seguiram a uma inspiração profunda; e (5) ser capaz de entender e assentir com o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

4.2.3 Critérios de exclusão

Foram considerados critérios para a exclusão do estudo: (1) ter feito uso abusivo ou recreativo de substâncias (exceto nicotina) há menos de 72 horas nos dias experimentais; e (2) apresentar contraindicações relativas ao uso de ECT. Cretaz e colaboradores (2011) apontam como principais contra indicações relativas ao uso de ECT: lesões intracranianas expansivas e condições que provoquem aumento da pressão intracraniana; hemorragia cerebral recente (menos de 6 meses), aneurismas ou malformações vasculares; coagulopatias; patologias cardiovasculares agudas ou descompensadas (infarto agudo do miocárdio, valvopatias, arritmias); glaucoma ou descolamento de retina e risco anestésico elevado. Algumas patologias osteomusculares merecem maior atenção (p. ex. lesões de coluna vertebral com instabilidade), visto que as contrações musculares promovidas pela convulsão podem agravá-las. Os medicamentos de uso contínuo também precisam ser avaliados cuidadosamente, especialmente aqueles que interferem no limiar convulsivo (p. ex. benzodiazepínicos e anticonvulsivantes) ou aumentam o risco de efeitos adversos e toxicidade (p. ex. carbonato de lítio).

4.3 Procedimentos

4.3.1 Avaliação e procedimentos pré-experimentais

Após a leitura do TCLE e elucidação de eventuais dúvidas, os pacientes que assentiram com a participação na pesquisa iniciaram a avaliação e procedimentos pré-experimentais. A avaliação incluiu entrevista para levantamento de dados sócio demográficos e histórico médico, além da investigação dos diagnósticos psiquiátricos de base na Entrevista Clínica Estruturada para Transtornos do Eixo I do DSM-IV (SCID-I/P). Este instrumento foi novamente aplicado 6 meses após o término do tratamento com ECT. Também foram aplicados instrumentos para a avaliação de sintomas depressivos, ansiosos, dissociativos e relacionados ao trauma, conforme detalhado ao longo desta seção.

Os sintomas de base, anteriores ao início dos procedimentos experimentais, foram avaliados a partir da aplicação dos seguintes instrumentos: Escala de Depressão de Hamilton (*Hamilton Rating Scale for Depression* - HAM-D; Hamilton, 1967) e Perfil dos Estados de Humor (*Profile of Mood States* – POMS; McNair, Loor e Droppleman, 1971), para avaliar sintomas de humor; Escala de Ansiedade Traço-Estado de Spielberger (*Spielberger State-Trait Anxiety Inventory – STAI*; Spielberger *et al*., 1970), para avaliar sintomas de ansiedade; Escala

de Trauma de Davidson (*Davidson Trauma Scale* – DTS; Davidson *et al*., 1997) e Escala de Impacto do Evento Revisada (*Impact of the Event Scale – Revised* - IES-R; Horowitz, Wilner e Alvarez, 1979), para avaliar sintomas relacionados ao trauma.

Ainda na fase pré-experimental, os pacientes preencheram um formulário padronizado sobre o evento traumático índice, que levou ao transtorno, redigindo um relato detalhado da cena traumática. Tais informações foram empregadas na preparação dos *scripts* utilizados para a rememoração dos eventos traumáticos. O material foi usado tanto para o procedimento de imaginação traumática guiada por um *script* traumático, utilizado frequentemente com sucesso para eliciar respostas subjetivas e fisiológicas relacionadas ao evento traumático e, assim, mensurar reatividade à memória traumática (Pitman *et al*., 1987; Pitman *et al.*, 1990; Corchs *et al*., 2009; Vermes *et al*., 2020), quanto para a elaboração de textos que foram utilizados para rememorar o evento traumático antes das aplicações de ECT (nos participantes do grupo rememoração traumática), seguindo protocolo que se mostrou eficaz nas intervenções sobre reconsolidação de memória traumática com propranolol (Brunet *et al*., 2008; Brunet *et al*., 2011; Brunet *et al*., 2014; Brunet *et al*., 2018) e terapia de exposição prolongada (Vermes *et al*., 2020). De forma análoga, foram colhidas informações de eventos neutros (sem carga afetiva) para a elaboração de *script* neutro. Os procedimentos relacionados à imaginação guiada por *script* e de rememoração pré-ECT serão descritos em detalhes adiante.

Uma vez preparados os áudios e textos, os pacientes foram randomizados por um pesquisador que não participou das avaliações (FC), utilizando o programa *Randomizer for Clinical Trial* (desenvolvido por Medsharing). O grupo para o qual o participante foi randomizado era informado apenas para os pesquisadores que conduziriam as rememorações pré-ECT, sendo desconhecido pelo pesquisador que realizou as avaliações. Este procedimento visou manter o pesquisador que realizava as avaliações cego quanto ao grupo ao qual pertencia cada participante. Quanto ao cegamento dos participantes de pesquisa, o mesmo foi realizado parcialmente, visto que os participantes foram orientados sobre os procedimentos, mas desconheciam o que se esperava das possíveis variações randomicamente estabelecidas. Os participantes foram frequentemente instruídos e lembrados de não revelar ao avaliador qual o procedimento de rememoração realizado antes das aplicações de ECT.

4.3.2 Avaliações e procedimentos experimentais

O experimento associou o tratamento com ECT a um protocolo de rememoração do evento traumático, como forma de reduzir a resposta aos estímulos aversivos condicionados durante o trauma e promover a melhora clínica dos pacientes com TEPT. Para tanto, antes de darem início ao tratamento com ECT os pacientes foram randomicamente alocados a receber uma das duas formas de intervenção: Grupo rememoração traumática, rememoração traumática – seis sessões de ECT, cada uma delas realizada imediatamente após a rememoração traumática guiada por *script* (dentro da janela de reconsolidação da memória traumática); e Grupo rememoração neutra, rememoração neutra – seis sessões de ECT realizadas após a rememoração de um evento neutro guiado por *script* (sem rememoração traumática prévia). O tratamento, habitualmente aplicado pelo serviço de ECT do IPq HCFMUSP, costuma contar com um ciclo inicial de 12 aplicações, após as quais se avalia a necessidade de um tratamento de manutenção. No entanto, quando o projeto foi elaborado, tomamos por base o estudo de Margoob e colaboradores (2010), uma das poucas publicações que abordava o uso de eletroconvulsoterapia em casos refratários de transtorno de estresse pós-traumático e que fez uso de apenas 6 aplicações de ECT. Considerando os bons resultados obtidos no estudo, optamos inicialmente por restringir o tratamento a apenas 6 aplicações, em vez de 12. Durante o andamento da pesquisa, observando a gravidade dos pacientes admitidos, solicitamos à Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) o aumento do número de aplicações para 12 e obtivemos a autorização para isso.

A técnica de aplicação da ECT seguiu os protocolos do serviço de ECT do IPq HCFMUSP com parâmetros definidos exclusivamente por critérios clínicos para cada paciente (vide item "Eletroconvulsoterapia"). Seguindo a programação de agendamentos, a periodicidade habitual das aplicações era de duas sessões por semana, de forma que os participantes concluíram o ciclo no intervalo médio de um mês.

Para avaliar os efeitos da intervenção, os participantes foram submetidos a quatro avaliações em que foram expostos ao protocolo de imaginação guiada por *script* de Pitman (Pitman, *et al.*, 1987), que será detalhado adiante. As avaliações foram realizadas no Laboratório de Psicoterapia e Psicologia Experimental (LaPPEx), localizado no IPq HCFMUSP. A primeira avaliação foi realizada entre três e sete dias antes do início do ciclo de aplicações de ECT, as demais foram realizadas sete dias, três meses e seis meses após a última aplicação de ECT. Os detalhes referentes aos protocolos de rememoração e imaginação guiadas por *script* são discutidos de forma detalhada em *"Procedimentos de rememoração"*.

Em cada uma das avaliações, os sintomas de base foram investigados por meio dos instrumentos citados em "*Avaliação e procedimentos pré-experimentais"* – HAM-D, POMS, STAI, DTS, IES-R – aplicados antes da exposição ao protocolo de imaginação guiada por *script*. Após a execução do protocolo, as respostas subjetivas à rememoração foram mensuradas por meio da aplicação de 13 Escalas Visuais Analógicas (VAS). Além destas, para detectar variações de estado produzidas pela rememoração do evento traumático, foram aplicadas versões adaptadas para estado dos instrumentos HAM-D, POMS, DTS e IES-R, que substituem "na última semana" ou "nos últimos sete dias" por "nesse momento" e excluem itens não aplicáveis como padrão de sono, atividade sexual e ganho de peso. Essa técnica já foi utilizada com sucesso para medidas semelhantes no passado (Corchs *et al*., 2009). Além destes instrumentos, foi aplicada a Escala de Experiências Dissociativas (*Clinician-Administered Dissociative States* – CADS; Bernstein e Putnam, 1986), para a avaliação de sintomas dissociativos após o procedimento de imaginação guiada por *script* de Pitman.

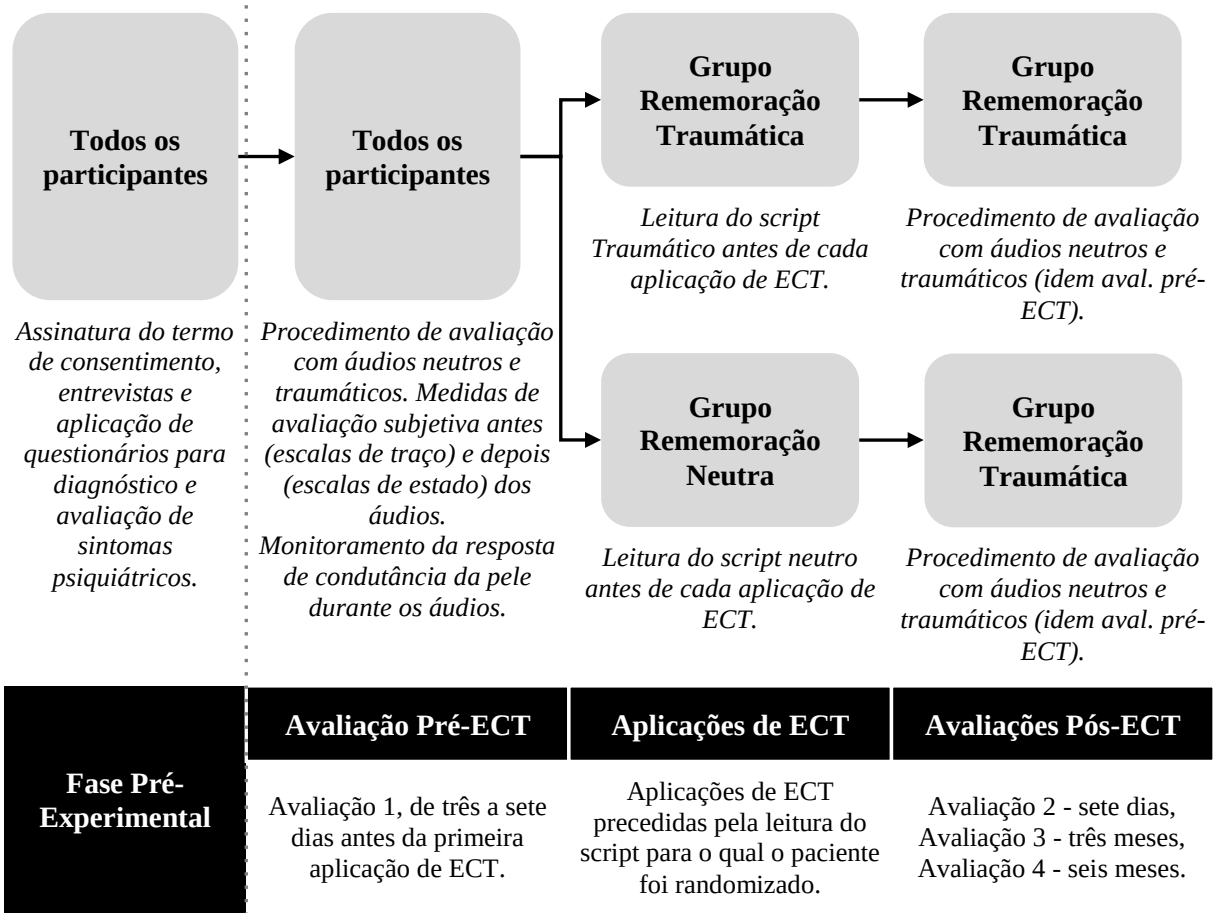
Escalas Visuais Analógicas (VAS) com 14 itens e o modelo de adaptação para estado (exceto a IES-Rs) foram aplicadas com sucesso em pacientes com TEPT no estudo de Corchs e colaboradores (2009). O presente estudo aplicou 13, dos 14 itens da VAS, excetuando o 14º item "quanto o que você está sentindo agora se parece com o que sentia quando estava doente por causa do trauma" – a questão era dirigida a pacientes em remissão e não se aplica à presente pesquisa. A adaptação foi previamente adotada por Vermes e colaboradores (2020). Os itens eram ancorados aos seguintes termos: sofrimento causado pela lembrança do trauma, como se o evento estivesse ocorrendo novamente, fora do seu corpo, entorpecido ou anestesiado emocionalmente, culpado, desamparado, raiva, dificuldade de concentrar-se, alerta ou vigilante, assustado, triste, enjoado, com "batedeira" no coração. Essa escala contém os principais sintomas de TEPT e sintomas associados como os de humor e ansiedade. A escolha dos termos se baseou em estudos psicométricos levando-se em conta parâmetros de convergência e divergência dos sintomas (Davidson *et al*., 1997; Keane *et al*., 1997; Gold e Cardena, 1998; Sundin e Horowitz, 2002; Ruggiero *et al*., 2003). As VAS foram apresentadas aos pacientes de acordo com a prática padrão deste tipo de escalas (Bond e Lader, 1974) em uma linha de 100 mm (0 mm = "nada" e 100 mm = "o pior do possível"). Para cada pergunta realizada os participantes são orientados a marcar a maior intensidade experimentada durante as imaginações traumáticas guiadas por *script*.

Além das medidas subjetivas (entrevistas e questionários) descritas acima, as avaliações incluíram uma medida fisiológica, que consistiu no registro da atividade eletrodérmica

(*Electrodermal Activity* – EDA) monitorada durante a execução do protocolo de imaginação guiada por *script*. Os detalhes desta medida serão discutidos adiante.

A figura abaixo ilustra o fluxograma do estudo:

Figura 2. Fluxograma do estudo.



4.3.3 Procedimentos de rememoração pré-ECT

A indução da rememoração traumática pré-ECT, nos pacientes alocados no grupo rememoração traumática, foi realizada submetendo o sujeito à leitura de um *script* personalizado, construído a partir do relato do evento traumático colhido na fase pré-experimental. O *script* consiste em um texto redigido em primeira pessoa e no tempo presente, relatando detalhes do evento traumático sofrido. Tal procedimento mostrou-se eficaz em outros estudos (Brunet *et al*., 2008; Brunet *et al*., 2011; Brunet *et al*., 2014; Brunet *et al*., 2018; Vermes *et al*. 2020) em que o objetivo era a recuperação da memória para a posterior aplicação de intervenções sobre a reconsolidação.

Antes de cada aplicação de ECT, o paciente foi acompanhado por um pesquisador que o orientou a fazer a leitura em voz alta do *script* traumático, por 5 a 10 minutos ininterruptos, buscando imaginar a situação com o máximo de detalhes, como se a estivesse revivendo. O objetivo deste acompanhante era garantir que o participante fizesse a leitura do texto com atenção, colocando-se na cena e entrando em contato emocional com a lembrança. Logo após a leitura o participante era conduzido ao serviço de ECT, iniciando os preparos para a aplicação.

Em um procedimento análogo, os participantes randomizados para o grupo de rememoração neutra (grupo rememoração neutra) realizaram a leitura de um *script* neutro – texto com conteúdo relativo a memórias de eventos neutros (p. ex.: uma descrição sobre escovar os dentes ou lavar a louça).

4.3.4 Imaginação guiada por *script*

Em cada uma das quatro avaliações, os participantes foram expostos a um procedimento conhecido como imaginação guiada por *script* de Pitman e colaboradores (1987), método frequentemente utilizado em estudos que trabalham com rememoração traumática (Brunet *et al*., 2008; Corchs *et al.*, 2009; Vermes *et al*. 2020).

Com base no relato do evento traumático colhido durante a fase pré-experimental, foram preparadas duas gravações em áudio, com duração aproximada de 30 segundos cada, em que o experimentador narrava em terceira pessoa as informações mais importantes sobre o evento. O objetivo dos áudios era induzir a lembrança do evento traumático, para avaliar as respostas subjetivas e fisiológicas à rememoração. De forma análoga, foram elaboradas duas gravações neutras, derivadas de relatos de situações cotidianas sem carga afetiva.

Antes de iniciar a execução do protocolo que envolvia a reprodução dos áudios neutros e traumáticos, o experimentador orientava o participante a se sentar em uma posição confortável de frente para a tela do computador e o sujeito era ligado ao galvanômetro para monitoramento da atividade eletrodérmica. Além das orientações transmitidas de forma oral, o experimento tinha início com a leitura das instruções na tela do computador. O texto transcrito abaixo era exibido ao participante, que eram orientados a fazer a leitura em voz alta.

Primeira tela:

Durante esta atividade você ouvirá quatro gravações de áudio nas quais o pesquisador narra diferentes situações:

- A primeira e a terceira gravação relatam situações cotidianas, que não costumam provocar reações emocionais importantes.
- A segunda e a quarta gravação narram trechos do evento traumático que você sofreu.

Compreendemos que estes áudios provocarão lembranças e sensações bastante desagradáveis, mas é muito importante que você os ouça com atenção.

Segunda tela:

Orientações:

1. Você ouvirá uma gravação, com duração de 30 segundos. Concentre-se no áudio.
2. Quando o áudio encerrar você deverá manter os olhos fechados, tentando imaginar a situação descrita de forma vívida e realista. Mantenha-se assim até ouvir o primeiro BIP.
3. Quando ouvir o primeiro BIP você deverá relaxar, seguindo o exercício de relaxamento proposto pelo pesquisador.
4. Quando ouvir o segundo BIP abra suavemente os seus olhos e tente se manter relaxado até o próximo áudio.

Após as instruções o experimentador conduzia um exercício de relaxamento que consistia na leitura de um texto que orientava o paciente a se imaginar em um ambiente tranquilo, respirando pausadamente enquanto observava a paisagem. O relaxamento era seguido por um intervalo de 5 minutos de silêncio, até a reprodução do primeiro áudio. O intervalo de reprodução entre os áudios era de 3 minutos.

4.3.5 Mensuração da atividade eletrodérmica

Ainda na fase pré-experimental, como critério de inclusão para a participação no estudo, os participantes foram conectados aos equipamentos que realizam a leitura da atividade eletrodérmica (*Electrodermal activity*; EDA) e orientados a realizar uma inspiração profunda, para verificar se os participantes respondiam com alteração da condutância da pele. Os participantes foram definidos como respondedores quando apresentavam resposta de condutância da pele de pelo menos 0,02 microsiemens (µS) durante os 15 segundos seguintes.

O objetivo do teste era excluir indivíduos cuja resposta a estímulos aversivos não pudesse ser mensurada por EDA, no entanto, nenhum participante precisou ser excluído por esse motivo.

A EDA foi avaliada automaticamente e em tempo real durante o procedimento experimental de imaginação guiada por *script*. Essa medida tem se mostrado adequada para mensurar respostas a memórias de eventos traumáticos (Vermes *et al*., 2020; Corchs *et al*., 2009; Pitman *et al*., 1987; Orr *et al*., 2000; Brunet *et al*., 2008, Brunet *et al*,. 2014).

Para o cálculo da resposta de condutância da pele (*Skin Conductance Response*; SCR) à memória traumática, utilizamos a média das respostas aos dois áudios traumáticos apresentados durante o *script*. As respostas a cada áudio traumático foram calculadas subtraindo a média do período de linha de base (30 segundos que antecedem o áudio) da média do período de imaginação (30 segundos que se seguem ao término da apresentação do áudio). Quanto maior o resultado, maior é a resposta fisiológica do indivíduo à imaginação do evento traumático. As respostas aos dois áudios traumáticos de cada sujeito foram calculadas e as respostas médias foram submetidas à raiz quadrada para reduzir a heteroscedasticidade dos resultados. Nos valores inferiores a zero, o sinal negativo foi preservado após o cálculo da raiz quadrada.

Para maior clareza, o cálculo da SCR pode ser representado através da seguinte equação.

Tendo:

$$x = \frac{\left(\begin{matrix} Média\ da\ SC \\ Imaginação\ (1) \end{matrix} - \begin{matrix} Média\ da\ SC \\ Linha\ de\ Base\ (1) \end{matrix}\right) + \left(\begin{matrix} Média\ da\ SC \\ Imaginação\ (2) \end{matrix} - \begin{matrix} Média\ da\ SC \\ Linha\ de\ Base\ (2) \end{matrix}\right)}{2}$$

$$SCR = \begin{cases} -\sqrt{|x|}, & x < 0 \\ \sqrt{x}, & x \geq 0 \end{cases}$$

4.4 Eletroconvulsoterapia

A eletroconvulsoterapia (ECT) consiste na indução de atividade epilética através da passagem controlada de corrente elétrica pelo encéfalo. O método é utilizado com eficácia há mais de 70 anos e o avanço da técnica nos permite atestar sua segurança. Atualmente o método é aplicado sob anestesia, o que reduz o desconforto, e com bloqueio muscular, o que impede as contrações musculares antigamente associadas a traumas ortopédicos. Apesar do notável avanço da farmacologia nas últimas décadas, a ECT ainda é considerada o tratamento mais eficaz para os transtornos depressivos. Atualmente sua principal indicação em todas as faixas etárias é a falha do tratamento medicamentoso, seguida pela necessidade de resposta rápida ao

tratamento antidepressivo em quadros graves com situações de risco clínico importante (Cretaz *et al*., 2011; Weiner *et al*. 2013).

Seguindo o protocolo do serviço de ECT do IPq HCFMUSP e indicação clínica, os pacientes foram anestesiados com etomidato e succinilcolina, as mesmas drogas utilizadas no estudo que utilizou a ECT para intervir sobre a rememoração de memórias aversivas, publicado por Kroes e colaboradores (2014). Todos os participantes receberam estimulação elétrica bilateral, mas os parâmetros como pulso, frequência e duração foram individualizados de acordo com a necessidade clínica do paciente.

Antes de iniciarem o tratamento, todos os participantes do experimento foram obrigatoriamente submetidos a uma avaliação clínica pré-ECT que objetivou aumentar a segurança do procedimento, identificando possíveis contraindicações e fatores de risco. Habitualmente, o primeiro passo desta avaliação é a realização de exames subsidiários. Na rotina do serviço de ECT do IPq HCFMUSP são realizados: hemograma completo, dosagem de glicose sérica, provas de função hepática (alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, gama glutamil transferase e fosfatase alcalina) e renal (uréia e creatinina), dosagem de eletrólitos (sódio e potássio), prova de função tireoidiana (hormônio tireoestimulante), coagulograma (tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada), radiografia de tórax, eletrocardiograma e exame de neuroimagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética de crânio). Realizados tais exames, os participantes passaram por uma consulta com um médico clínico, que avaliou o risco anestésico, liberando-o ou não à realização do procedimento e sugerindo condutas para contornar eventuais fatores de risco. Também foram realizadas avaliações odontológicas, visto que a aplicação de corrente elétrica próxima aos músculos da face causa contrações, que podem acarretar fraturas odontológicas e hemorragias gengivais (Cretaz et. al., 2011). As consultas e exames de avaliação foram realizadas pelo próprio HC e, assim como nos demais casos que não participam do projeto, os custos foram assumidos pelo serviço de ECT.

4.5 Equipamentos

Para a execução dos procedimentos relatados foram utilizados os seguintes equipamentos:

1. Amplificador de atividade eletrodérmica EDA100C-MRI, ligado a uma unidade de aquisição de dados MP150 da *Biopac Systems Inc.* conectado a um MacBook Pro 13

polegadas com o software *Acqkwnoledge* versão 4.1, desenvolvido pela própria marca *Biopac Systems Inc.*, que registra os dados obtidos pela unidade de aquisição;

2. Transdutores TSD203 de atividade eletrodérmica, da marca *Biopac Systems Inc.;*
3. Gel isotônico 101 (pasta isotônica) para contato dos transdutores com a pele;
4. Fones de ouvidos *Philips SHP2500* para apresentação dos áudios utilizados no protocolo de imaginação guiada por *script*;
5. Um segundo MacBook Pro 13 polegadas, com o software *SuperLab* versão 5, configurado para a apresentação do protocolo de imaginação guiada por *script*. Esse computador também é usado para preenchimento dos instrumentos de avaliação clínica e questionários, por meio do sistema de captura eletrônica de dados *REDCap* (*Research Electronic Data Capture*).

4.6 Abordagem estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software R versão 1.4.1106. Para a aplicação dos modelos lineares de efeitos mistos, foram usados os pacotes do R lme4 e lmerTest. Considerando o tamanho pequeno de nossa amostra (14 participantes) e a elevada taxa de perda de seguimento nas avaliações 3 (três meses após o término do tratamento) e 4 (seis meses após o término do tratamento), que implicou em uma perda do tamanho efetivo da amostra (35,7%). Dada a característica desbalanceada da amostra em relação aos tempos e grupos, empregou-se o Modelo Linear Misto para a análise da influência do tratamento na evolução de cada variável, considerando o efeito aleatório dos sujeitos (efeito aleatório = sujeito). A estrutura de modelo proposto se baseia na interpretação do tratamento como um possível moderador na evolução de cada variável (efeito fixo = tempo, grupo de tratamento, interação tempo X grupo de tratamento).

Para avaliar o efeito do tratamento com ECT, independente do grupo de rememoração, foi aplicado o teste de Wilcoxon (teste não-paramétrico, para amostras pareadas) entre os tempos 1 (avaliação 1, pré-tratamento) e 2 (avaliação 2, pós-tratamento). Tal estratégia foi adotada sobre testes *post hoc* das variáveis que apresentassem efeitos significativos do tempo no teste de modelos mistos pois, dado o pequeno tamanho amostral, possíveis erros tipo 2 nos modelos mistos impediriam a avaliação dos efeitos da ECT na amostra como um todo e focar nos dois tempos de maior interesse diminui as chances de erros tipo 1 por múltiplos testes de hipóteses.

Conforme descrito anteriormente, cada avaliação contou com a aplicação de 12 escalas, além da mensuração da resposta de condutância da pele (SCR) durante os *scripts*. Para minimizar os efeitos de múltiplos testes de hipóteses e evitar falsos negativos com correções para tais efeitos, optamos por restringir o número de instrumentos avaliados, selecionando apenas uma medida representativa de cada grupo de sintomas: HAMD para sintomas de humor; STAIt para sintomas de ansiedade; DTS para sintomas de TEPT; VAS como medida subjetiva de reatividade; e SCR como medida fisiológica de reatividade.

No intuito de identificar quais sujeitos poderiam estar influenciando os modelos mistos destacando-se como *outliers*, os modelos foram reajustados por estimativas robustas, utilizando o pacote do R robustlmm, função rlmer.

A normalidade das variáveis foi verificada. Para todos os testes foi considerado um nível de significância de 5%.

5. RESULTADOS

Apesar de repetidos esforços para o recrutamento de sujeitos de pesquisa, o número de participantes ficou muito abaixo das expectativas iniciais, com uma amostra final de 14 participantes - seis no grupo rememoração neutra e oito no grupo rememoração traumática. Apenas dois participantes foram encaminhados de serviços externos (participantes S10 e S11). Sobre a seleção dos participantes, três voluntários foram afastados do estudo por não apresentarem condições clínicas para a ECT na ocasião da avaliação. Um deles abandonou o tratamento ambulatorial e os demais continuaram acompanhando em nosso ambulatório.

Houve um caso em que um paciente já randomizado (participante S06) teve o tratamento contraindicado na véspera da primeira aplicação, por apresentar arritmia grave. O paciente descontinuou o acompanhamento ambulatorial, não havendo oportunidade de nova tentativa. Nenhum voluntário precisou ser excluído por não apresentar resposta de condutância da pele. Nenhum dos participantes precisou ser excluído no decorrer do estudo por uso abusivo ou recreativo de substâncias.

Sobre o número de aplicações de ECT, apenas dois participantes foram admitidos após a aprovação da extensão do tratamento para 12 aplicações (participantes S14 e S15) e um deles (S15) acabou interrompendo o tratamento após a sexta aplicação, alegando problemas familiares não relacionados ao tratamento. Um dos participantes (S03) interrompeu a ECT após a terceira aplicação, por queixa de aumento de libido. Desta forma, dos 14 participantes do estudo, 12 foram submetidos a seis aplicações de ECT, um foi submetido a três aplicações (S03) e um completou 12 aplicações (S14). O tamanho reduzido da amostra inviabilizou a realização de análises estratificadas por número de aplicações.

5.1 Dados sociodemográficos

A amostra final é predominantemente feminina, com 12 mulheres e 2 homens. A idade média (±DP) dos participantes foi de 42,67 (±8,91) no grupo de rememoração neutra e 36,75 (±9,94) no grupo de rememoração traumática. Onze dos 14 participantes são brancos. Quanto ao estado civil, os casados representam 66,67% do grupo de rememoração neutra e 37,50% do grupo de rememoração traumática. Nenhum dos participantes mora sozinho. Quanto à ocupação, menos de metade da amostra trabalha ou estuda e cinco participantes estavam afastados por motivo de doença (50% do grupo de rememoração neutra e 25% do grupo de

rememoração traumática). Nenhum dos participantes relatou uso de drogas ilícitas, onze participantes negaram uso de bebidas alcoólicas e apenas quatro participantes afirmaram ser tabagistas. Os dados sociodemográficos quantitativos podem ser observados na tabela 1. Dados qualitativos são apresentados na tabela 2.

Tabela 1. Dados sociodemográficos quantitativos da amostra, divididos por grupo.

Variável	Grupo		Estatística (GL)	*P*
	Rememoração neutra $\overline{X}$ (±DP)	**Rememoração traumática $\overline{X}$ (±DP)**		
Idade	42,67 (8,91)	36,75 (9,94)	t = 1,17 (11,52)	0,266
Número de filhos	1,00 (1,10)	1,00 (1,51)	t = 0,00 (12,00)	1,000
Anos de educação formal	15,92 (2,50)	13,00 (4,17)	t = 1,63 (11,58)	0,131
Renda familiar (R$)	3180,00 (1580,19)	5794,29 (3040,32)	t = -1,94 (9,38)	0,083

$\overline{X}$ = Média; DP = Desvio padrão; t = Teste t de Welch; GL = Graus de liberdade.

Tabela 2. Dados sociodemográficos qualitativos da amostra, divididos por grupo.

Variável	Grupo		Estatística (GL)	*P*
	Rememoração neutra N (%)	**Rememoração traumática N (%)**		
Gênero			$X^2(1) = 0,05$	0,826
- Masculino	1 (16,67%)	1 (12,50%)	-	-
- Feminino	5 (83,33%)	7 (87,50%)	-	-
Etnia			$X^2(3) = 3,61$	0,307
- Branca	4 (66,67%)	7 (87,50%)	-	-
- Negra	1 (16,67%)	0 (0,00%)	-	-
- Parda	0 (0,00%)	1 (12,50%)	-	-
- Asiática	1 (16,67%)	0 (0,00%)	-	-
Religião			$X^2(1) = 0,39$	0,533
- Sim	4 (66,67%)	4 (50,00%)	-	-
- Não	2 (33,33%)	4 (50,00%)	-	-
Estado civil			$X^2(2) = 2,10$	0,350
- Solteiro	2 (33,33%)	3 (37,50%)	-	-
- Casado	4 (66,67%)	3 (37,50%)	-	-
- Separado/ Divorciado	0 (0,00%)	2 (25,00%)	-	-
Mora sozinho			$X^2(1) = 0,29$	0,593
- Sim	0 (0,00%)	0 (0,00%)	-	-
- Não	6 (100,00%)	8 (100,00%)	-	-
Ocupação			$X^2(3) = 3,66$	0,301
- Estudante	1 (16,67%)	2 (25,00%)	-	-
- Trabalhando/	0 (0,00%)	3 (37,50%)	-	-
- Desempregado	2 (33,33%)	1 (12,50%)	-	-
- Afastado por doença	3 (50,00%)	2 (25,00%)	-	-
Uso de álcool			$X^2(1) = 0,88$	0,347
- Sim	2 (33,33%)	1 (12,50%)	-	-
- Não	4 (66,67%)	7 (87,50%)	-	-
Tabagismo			$X^2(1) = 2,36$	0,124
- Sim	3 (50,00%)	1 (12,50%)	-	-
- Não	3 (50,00%)	7 (87,50%)	-	-
Uso atual de drogas lícitas			$X^2(1) = 0,29$	0,593
- Sim	0 (0,00%)	0 (0,00%)	-	-
- Não	6 (100,00%)	8 (100,00%)	-	-

N = Número de participantes; X^2 = Teste qui-quadrado de Pearson; GL = Graus de liberdade.

Quanto à natureza do trauma, violência sexual foi o evento mais frequentemente relatado em ambos os grupos, conforme apresentado na tabela 3. A média (±DP) do intervalo de tempo, em anos, entre o evento traumático e o início do tratamento com eletroconvulsoterapia foi de 21,83 (±15,73) no grupo de rememoração neutra e 13,38 (±12,14) no grupo de rememoração traumática, conforme pode ser observado na tabela 4.

Tabela 3. Dados qualitativos referentes ao evento traumático, divididos por grupo.

	Sujeito	**Natureza do Evento**	**Número de Eventos**	**Tempo aproximado entre o(s) evento(s) e o início do tratamento (anos)**
Grupo de Rememoração Neutra	-	Agressão Fisica (rebelião)	múltiplos episódios	13
	-	Agressão Física e Violência Sexual	episódio único	3
	-	Ameaça (rebelião)	múltiplos episódios	17
	-	Violência Sexual na Infância	múltiplos episódios	35
	-	Violência Sexual na Infância	episódio único	17
	-	Violência Sexual na Infância	múltiplos episódios	46
Grupo de Rememoração Traumática	-	Ameaça	episódio único	2
	-	Testemunhou a Morte de um Familiar (acidente)	episódio único	4
	-	Testemunhou a Morte de um Familiar (suicídio)	episódio único	1
	-	Tortura e Violência Sexual	episódio único	4
	-	Violência Sexual	episódio único	20
	-	Violência Sexual na Infância	múltiplos episódios	24
	-	Violência Sexual na Infância	múltiplos episódios	19
	-	Violência Sexual na Infância	múltiplos episódios	33

Tabela 4. Intervalo de tempo (em anos) entre o evento traumático e o início do tratamento

Grupo	Md (IIQ)	$\overline{X}$ (±DP)	N	Estatística (GL)	*p*
Rememoração Neutra	17,00 (16,5)	21,83 (15,73)	6	t = 1,10 (9,16)	0,301
Rememoração Traumática	11,50 (17,5)	13,38 (12,14)	8		

$\overline{X}$ = Média; DP = Desvio padrão; Md = Mediana; IIQ = Intervalo interquartil; N = Número de participantes; t = Teste t de Welch; GL = Graus de liberdade.

A tabela 5 apresenta os diagnósticos psiquiátricos identificados através de entrevista clínica estruturada (SCID-I/P), aplicada na avaliação 1.

Tabela 5. Transtornos psiquiátricos diagnosticados na avaliação 1 através da SCID-I/P, divididos por grupo.

Variável	Grupo Rememoração neutra N (%)	Rememoração traumática N (%)	Estatística (GL)	*p*
Transtorno bipolar I ao longo da vida	1 (16,67%)	1 (12,50%)	$X^2(1) = 0,49$	0,826
Transtorno bipolar I no último mês	1 (16,67%)	1 (12,50%)	$X^2(1) = 0,49$	0,826
Transtorno depressivo maior ao longo da vida	5 (83,33%)	7 (87,50%)	$X^2(1) = 0,49$	0,826
Transtorno depressivo maior no último mês	5 (83,33)%	7 (87,50%)	$X^2(1) = 0,49$	0,826
Abuso de álcool ao longo da vida	1 (16,67%)	0 (0,00%)	$X^2(1) = 1,44$	0,231
Abuso de álcool no último mês	0 (0,00%)	0 (0,00%)	$X^2(1) = 0,29$	0,593
Abuso de múltiplas substâncias ao longo da vida	2 (33,33%)	0 (0,00%)	$X^2(1) = 3,11$	0,778
Abuso de múltiplas substâncias no último mês	0 (0,00%)	0 (0,00%)	$X^2(1) = 0,29$	0,593
Transtorno do pânico ao longo da vida	2 (33,33%)	2 (25,00%)	$X^2(1) = 0,12$	0,733
Transtorno do pânico no último mês	2 (33,33%)	2 (25,00%)	$X^2(1) = 0,12$	0,733
Fobia social ao longo da vida	1 (16,67%)	2 (25,00%)	$X^2(1) = 0,14$	0,707
Fobia social no último mês	1 (16,67%)	2 (25,00%)	$X^2(1) = 0,14$	0,707
Fobia específica ao longo da vida	0 (0,00%)	1 (12,50%)	$X^2(1) = 0,81$	0,369
Fobia específica no último mês	0 (0,00%)	1 (12,50%)	$X^2(1) = 0,81$	0,369
TEPT ao longo da vida	6 (100,00%)	8 (100,00%)	$X^2(1) = 0,29$	0,593
TEPT no último mês	6 (100,00%)	8 (100,00%)	$X^2(1) = 0,29$	0,593
TAG ao longo da vida	0 (0,00%)	1 (12,50%)	$X^2(1) = 0,81$	0,369
TAG no último mês	0 (0,00%)	0 (0,00%)	$X^2(1) = 0,29$	0,593
Transtorno de somatização ao longo da vida	1 (16,67%)	0 (0,00%)	$X^2(1) = 1,44$	0,231
Transtorno de somatização no último mês	0 (0,00%)	0 (0,00%)	$X^2(1) = 0,29$	0,593
Bulimia nervosa ao longo da vida	0 (0,00%)	2 (25,00%)	$X^2(1) = 1,75$	0,186
Bulimia nervosa no último mês	0 (0,00%)	2 (25,00%)	$X^2(1) = 1,75$	0,186
TCAP ao longo da vida	0 (0,00%)	2 (25,00%)	$X^2(1) = 1,75$	0,186
TCAP no último mês	0 (0,00%)	2 (25,00%)	$X^2(1) = 1,75$	0,186

N = Número de participantes; X^2 = Teste qui-quadrado de Pearson; GL = Graus de liberdade; TEPT = Transtorno de estresse pós-traumático; TAG = Transtorno de ansiedade generalizada; TCAP = Transtorno de compulsão alimentar periódica.

5.2 Escores de sintomas

Dos 14 pacientes avaliados, 6 foram do grupo de rememoração neutra (43%) e 8 do grupo de rememoração traumática (57%). O seguimento dos pacientes em três avaliações pós-tratamento trouxe uma perda total de cinco pacientes nas cinco medidas avaliadas (HAMD, STAIt, DTS, VAS e SCR), sendo um na terceira avaliação (7,14%) e cinco na quarta avaliação (35,7%).

Os resultados dos instrumentos aplicados foram avaliados de acordo com modelos lineares mistos, testando o efeito do tempo, do grupo de tratamento e da interação grupo tempo como preditores de cada um dos instrumentos. Considerando o efeito aleatório dos sujeitos, a estrutura do modelo proposto se baseia na interpretação do tratamento como um possível moderador na evolução de cada escala. De acordo com o modelo proposto, não houve evidências suficientes para afirmar que o grupo de tratamento influenciou na evolução das escalas, sendo que o grupo de rememoração traumática não mostrou efeito significativamente diferente do grupo de rememoração neutra.

As figuras de 3 a 7 apresentam os *boxplots* dos instrumentos utilizados, comparando os grupos no decorrer das quatro avaliações.

A escala de depressão de Hamilton, empregada para mensurar os sintomas de humor, não identificou efeitos estatisticamente significativos dos grupos de tratamento ($F_{1, 26} = 0,09$; $p = 0,771$) ou da interação grupo-tempo ($F_{3, 31} = 0,55$; $p = 0,655$). Foi observado um efeito significativo do tempo na redução dos escores da HAMD ($F_{3, 31} = 4,43$; $p = 0,011$).

A mediana (IIQ) dos escores da HAMD dos participantes, independente do grupo de rememoração, caiu de 25,50 (6,50) antes do tratamento para 13,50 (12,00) no tempo 2, após o tratamento. O teste de Wilcoxon para amostras pareadas mostra efeito significativo do tempo na redução das médias da HAMD do tempo 1 para o tempo 2 ($V = 101,50$; $p = 0,002$).

Quanto aos sintomas ansiosos, mensurados pela Escala de Ansiedade Traço-Estado (versão traço), não foram observados efeitos estatisticamente significativos do grupo de tratamento ($F_{1, 21} = 0,09$; $p = 0,770$] ou da interação grupo-tempo ($F_{3, 30} = 0,24$; $p = 0,866$). Já os efeitos do tempo foram significativos no teste de modelos mistos da STAIt ($F_{3, 31} = 3,19$; $p = 0,038$).

A mediana (IIQ) dos escores da STAIt dos participantes, independente do grupo de rememoração, caiu de 72,00 (8,50) antes do tratamento para 58,50 (16,00) no tempo 2, após o

tratamento. O teste de Wilcoxon para amostras pareadas mostra efeito significativo do tempo na redução das médias da STAIt do tempo 1 para o tempo 2 (V = 78,00; p = 0,003).

Figura 3. Escores da Escala de Depressão de Hamilton, ao longo do tempo

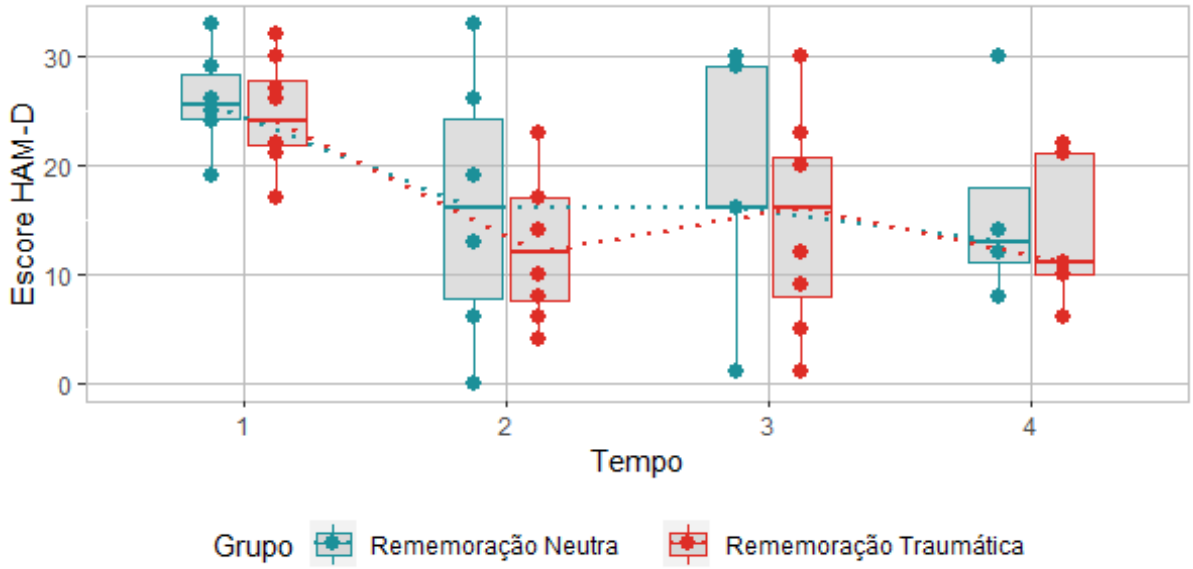
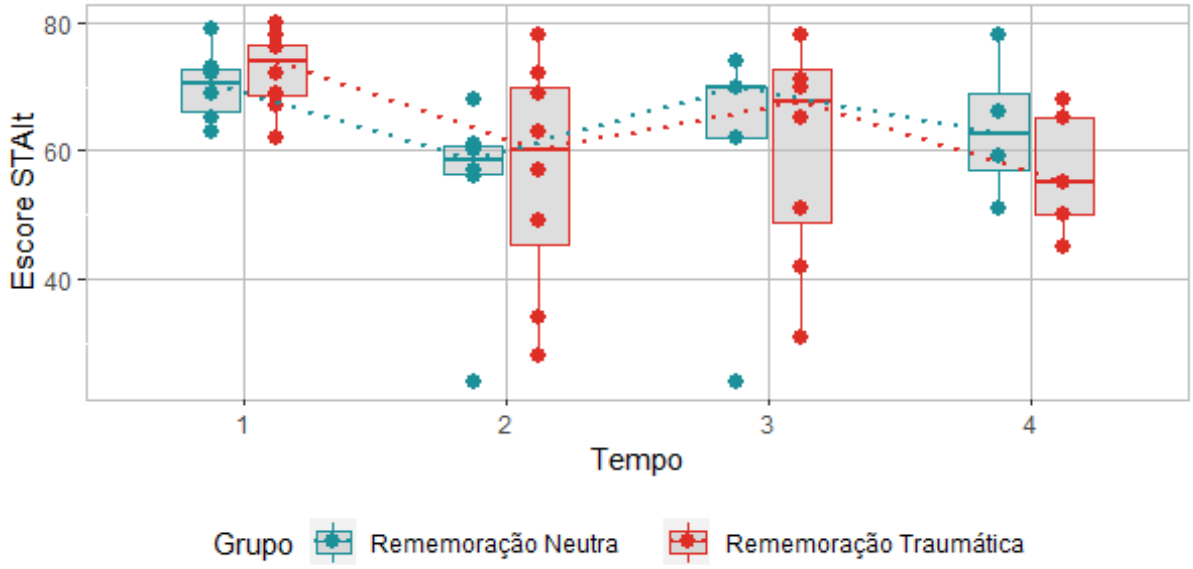


Figura 4. Escores da Escala de Ansiedade Traço-Estado (versão traço), ao longo do tempo.

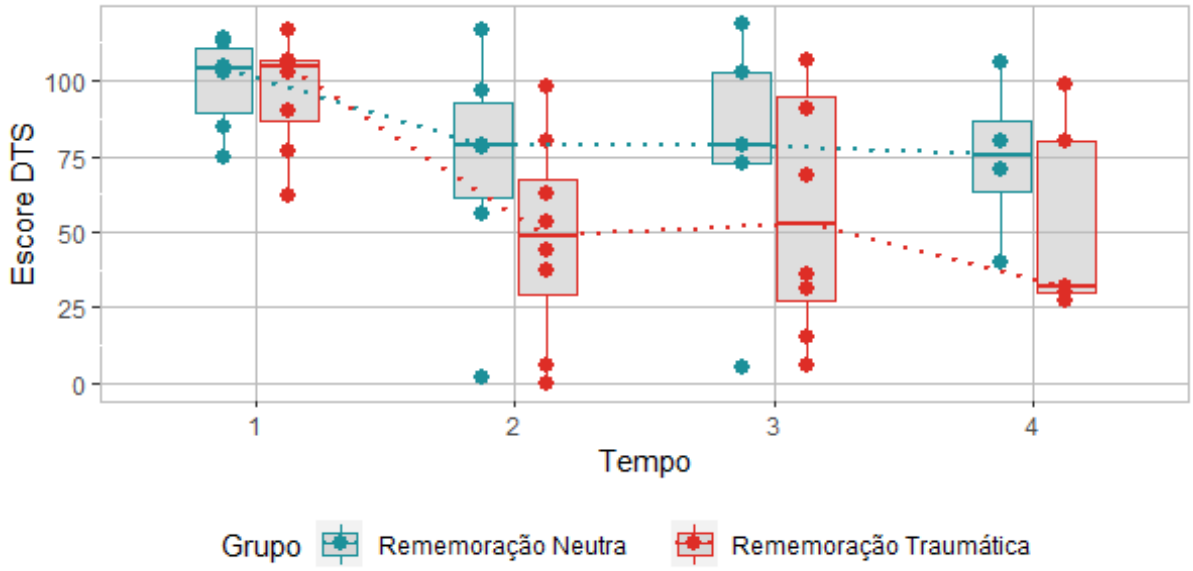


Os sintomas de TEPT foram avaliados através da Escala de Trauma de Davidson. Não foram identificados efeitos estatisticamente significativos do grupo de tratamento ($F_{1, 26}$ = 0,03; p = 0,868), do tempo ($F_{3, 31}$ = 1,96; p = 0,141) ou da interação grupo-tempo ($F_{3, 31}$ = 0,55; p = 0,654) de acordo com os escores da DTS.

A mediana (IIQ) dos escores da DTS dos participantes, independente do grupo de rememoração, caiu de 104,00 (20,75) antes do tratamento para 59,50 (41,00) no tempo 2, após

o tratamento. O teste de Wilcoxon para amostras pareadas mostra efeito significativo do tempo na redução das médias da DTS do tempo 1 para o tempo 2 (V = 104,00; p = 0,000).

Figura 5. Escores da Escala Davidson de Trauma, ao longo do tempo.



As VAS, empregadas para avaliar a reatividade às memórias do trauma após o procedimento de imaginação guiada por *script*, não apresentaram efeitos estatisticamente significativos do grupo de tratamento ($F_{1, 27}$ = 0,12; p = 0,731), do tempo ($F_{3, 31}$ = 1,13; p = 0,354) ou da interação grupo-tempo ($F_{3, 31}$ = 0,63; p = 0,599).

A mediana (IIQ) dos escores das VAS dos participantes, independente do grupo de rememoração, caiu de 888,50 (187,50) antes do tratamento para 863,50 (605,50) no tempo 2, após o tratamento. O teste de Wilcoxon para amostras pareadas mostra efeito significativo do tempo na redução das médias da VAS do tempo 1 para o tempo 2 (V = 90,00; p = 0,017).

A resposta de condutância da pele aos áudios traumáticos, mensurada durante o procedimento de imaginação guiada por script, não sofreu efeitos estatisticamente significativos em função do grupo de tratamento ($F_{1, 32}$ = 0,11; p = 0,739), do tempo ($F_{3, 31}$ = 1,68; p = 0,191) ou da interação grupo-tempo ($F_{3, 31}$ = 0,38; p = 0,769].

A mediana (IIQ) dos valores da SCR dos participantes, independente do grupo de rememoração, foi de 0,38 (0,69) √µS antes do tratamento e 0,40 (0,49) √µS no tempo 2, após o tratamento. O teste de Wilcoxon para amostras pareadas não mostra efeito significativo do tempo sobre as médias dos valores da SCR do tempo 1 para o tempo 2 (V = 72,00; p = 0,241).

Figura 6. Escores das Escalas Visuais Analógicas, ao longo do tempo.

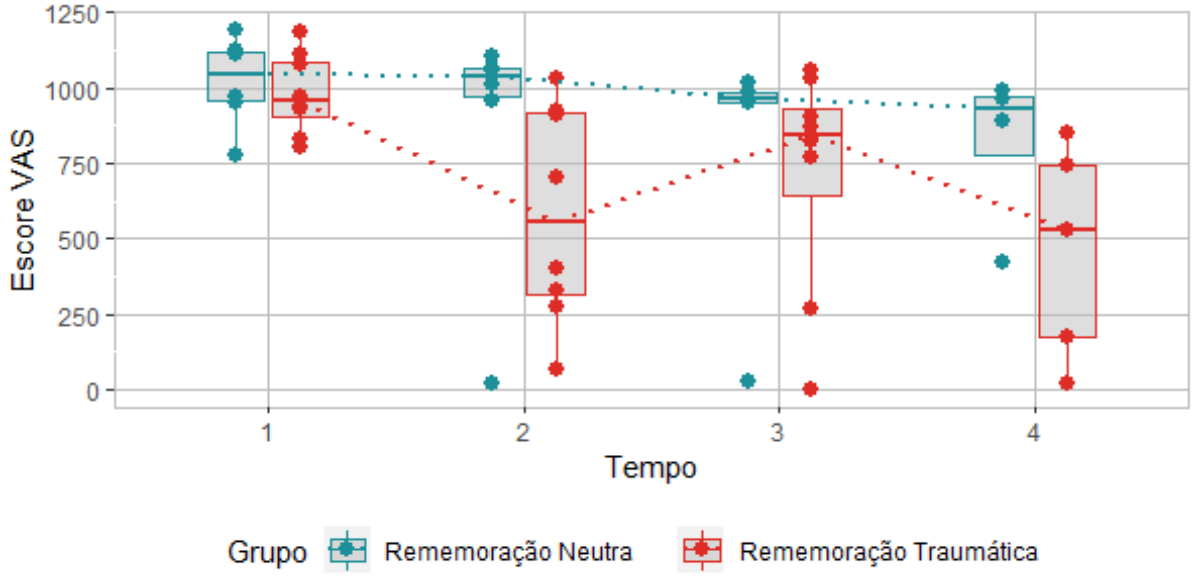
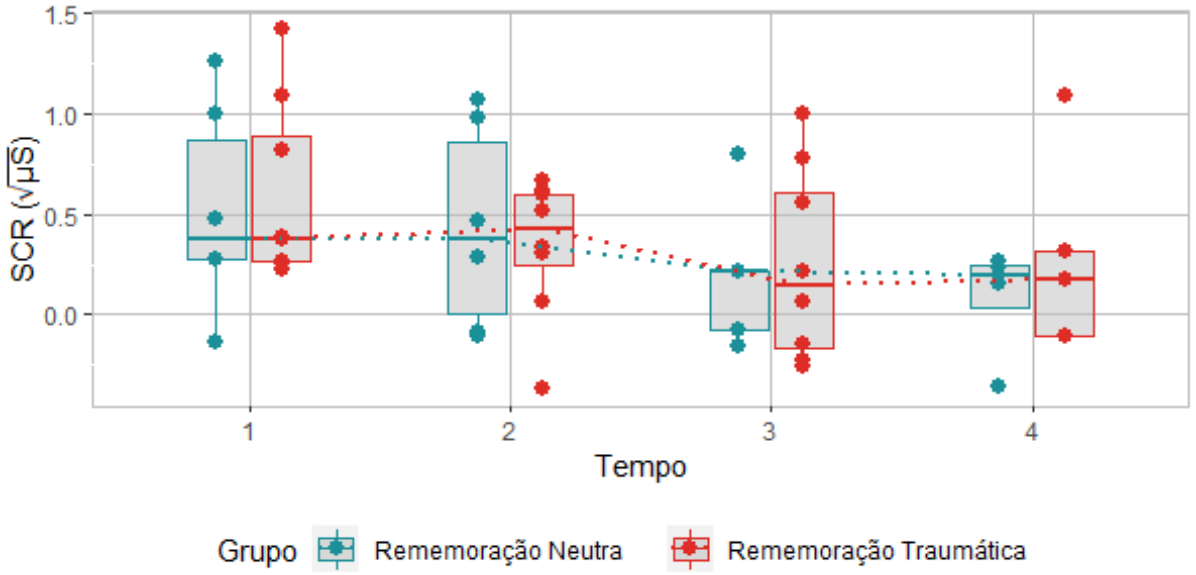
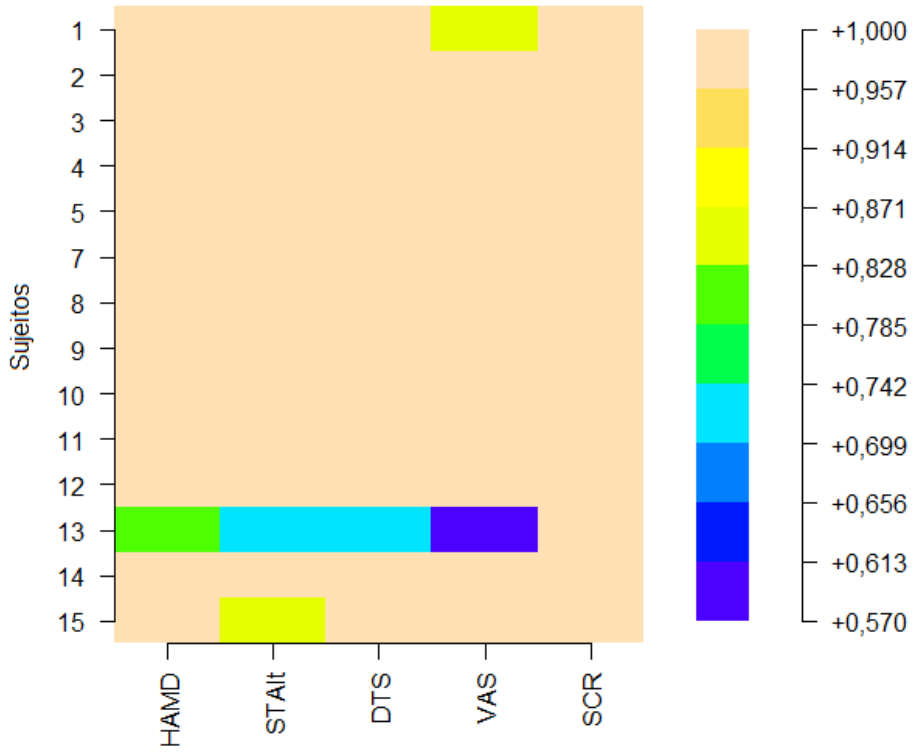


Figura 7. Escores da Resposta de Condutância de Pele, ao longo do tempo.



As figuras de 3 a 7 permitem observar que alguns participantes apresentam valores muito discrepantes em relação ao conjunto de dados, se distanciando do restante da amostra. Tais valores são considerados *outliers* quando menores do que Q1 (quartil 1) -1,5 IIQ (intervalo interquartil) ou maiores do que Q3 (quartil 3) + 1,5 IIQ. Para avaliar se participantes *outliers* estavam enviesando os resultados, a influência que cada participante exerce sobre os instrumentos aplicados foi reajustada por estimativas robustas e é apresentada na Figura 8, destacando-se o sujeito 13 como possível ponto aberrante (*outlier*). A revisão dos dados excluiu a possibilidade de erros de registro ou mensuração. Algumas análises exploratórias foram realizadas com a correção de valores *outliers*, mas isso não impactou no nível de significância dos resultados ou nas conclusões apresentadas até o momento.

Figura 8. Heatmap ilustrando o peso de cada participante nos instrumentos aplicados.



6. DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou os efeitos da ECT no tratamento do TEPT, quando aplicada após a rememoração do evento traumático índice. Em síntese, os resultados apontam para um efeito significativo do tratamento com ECT sobre a amostra como um todo, demonstrado por meio da redução dos escores das escalas de sintomas (HAMD, STAIt, DTS) e reatividade subjetiva (VAS) entres os tempos pré-tratamento e pós-tratamento – independente do grupo de rememoração. O tratamento não promoveu mudanças estatisticamente significativas da resposta de condutância da pele (SCR) durante o *script* com o áudio traumático. Não foi possível demonstrar efeito do grupo de tratamento ou da interação grupo tempo, em nenhuma das medidas avaliadas.

Nossos resultados são condizentes com os achados de um grupo de pesquisadores da Universidade de Toronto que, muito recentemente, publicou um estudo explorando a associação de técnicas de reativação de memória e ECT em pacientes com TEPT (Tang *et al*., 2021), adotando metodologia semelhante à que foi desenvolvida em nosso trabalho. O estudo canadense reuniu 28 pacientes com depressão grave e TEPT, que foram randomizados para realizar a reativação de uma memória traumática ou neutra antes de cada aplicação de ECT. Os pacientes responderam a escalas para sintomas de TEPT e a resposta às memórias traumáticas foram avaliadas com base no monitoramento da frequência cardíaca durante a escuta de áudios sobre o trauma. Assim como no presente estudo, nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os grupos nas escalas e medidas de reatividade aplicadas pré-ECT, pós-ECT e no seguimento de 3 meses. No entanto, ambos os grupos melhoraram no pós-ECT e no acompanhamento de 3 meses.

Cabe destacar que, tanto o número reduzido de participantes, quanto a perda de seguimento de parte da amostra nas avaliações 3 e 4 impactaram negativamente no poder estatístico dos achados. Muito embora os estudos devam ser considerados negativos quanto à hipótese primária de que a rememoração traumática potencializaria o efeito terapêutico da ECT, é plausível admitir a possibilidade de que o baixo poder estatístico de nossa amostra tenha implicado em um falso negativo. Tal suspeita se acentua com a inspeção gráfica dos resultados. Além disso, a existência de alguns *outliers* sugere ainda a possibilidade de que o efeito em questão ocorra apenas em uma subpopulação de pacientes com TEPT. Desta forma, recomendamos que novas investigações sejam realizadas na área, considerando a possibilidade

de que derivações dessa técnica possam vir a ajudar pacientes com TEPT grave e refratário no futuro.

De fato, uma das limitações do presente estudo é o pequeno tamanho de nossa amostra, cabendo destacar que o recrutamento dos participantes foi um dos maiores obstáculos enfrentados. Buscas ativas foram realizadas desde a aprovação do projeto de pesquisa, no segundo semestre de 2014, até o início da pandemia provocada pelo novo coronavírus, no primeiro semestre de 2020, incluindo o contato com diversos serviços de saúde e divulgação entre o público leigo através de publicações e mídia eletrônica. Foram feitos contatos com todos os Centros de Atenção Psicossocial (CAPS) do município de São Paulo, além de hospitais e serviços que acolhem vítimas de acidentes e violência. Apesar dos esforços, apenas 14 participantes compõem nossa amostra, 9 deles provenientes do próprio ambulatório de TEPT, 3 encaminhados de outros setores do IPq HCFMUSP e somente 2 pacientes de serviços externos. Questões como o subdiagnóstico do TEPT em serviços primários de saúde e o estigma associado à ECT podem explicar, em parte, a ausência de encaminhamentos por parte dos CAPS.

Outro ponto que se mostrou relevante e limitante na seleção dos participantes foi a comorbidade com transtornos psiquiátricos para os quais a ECT não estaria indicada, em especial, transtornos da personalidade, sendo mais comum o Transtorno da Personalidade *Borderline*. Muitos dos pacientes que manifestaram interesse em participar do estudo tinham a gravidade do quadro determinada por essas comorbidades. É possível que muitos desses casos sejam, na verdade, casos de TEPT complexo (Cloitre et al., 2014; Cloitre et al., 2018). O constructo diagnóstico, ainda em fase de elaboração quando o estudo foi iniciado, foi posteriormente incluído na CID-11 e requer, além dos sintomas nucleares do TEPT: problemas graves na regulação dos afetos; autoimagem/*self* e relações interpessoais. A diferenciação entre TEPT Complexo e Transtorno da Personalidade *Borderline* ajudará a lidar com problemas desse tipo em pesquisas futuras envolvendo pacientes com TEPT grave e refratário.

Os participantes do estudo são pacientes com quadros graves, com comorbidades psiquiátricas, além de histórico de refratariedade a diversos psicofármacos. O manejo destes casos tem se mostrado bastante delicado e a persistência de sintomas psiquiátricos após o tratamento com a ECT levantou questionamentos acerca do número de aplicações necessárias. Doze participantes foram randomizados para receber 6 aplicações de ECT, precedidas ou não por rememoração traumática. Embora a prática clínica mais usual proponha um ciclo de 10 a 12 aplicações, nosso estudo optou inicialmente por seguir o número de aplicações adotado com eficácia por Margoob e colaboradores (2010). O acompanhamento clínico dos primeiros

sujeitos de pesquisa revelou que, apesar da melhora, os pacientes mantinham sintomas psiquiátricos que justificavam a manutenção do tratamento com ECT. Diante deste dado, enviamos emenda ao CAPPesq solicitando o aumento do número de aplicações de ECT para 12. Após a aprovação da emenda, dois participantes foram admitidos, apenas um deles concluiu as doze aplicações, o outro participante interrompeu o tratamento por problemas familiares após a sexta aplicação, mas continuou participando do seguimento. Embora seja pertinente questionar se um número maior de aplicações mudaria os resultados finais do estudo, não existe um consenso sobre o tema. O estudo de Tang e colaboradores (2021), que mais se aproxima da nossa metodologia, descreve que o número de aplicações foi definido pela equipe de tratamento, baseado na necessidade clínica de cada participante e a média (±DP) de aplicações foi de 10,8 (3,4) no grupo de rememoração traumática e 14,3 (3,1) no grupo de rememoração neutra. Ainda que o estudo tenha empregado um número maior de aplicações, não foi possível demonstrar diferenças entre os grupos. Desta forma, na ausência de um consenso sobre o número de aplicações necessárias para intervir terapeuticamente sobre a reconsolidação de memórias, replicações futuras do presente estudo devem considerar a possibilidade de intervenções com maior número de sessões.

Apesar dos estigmas associados à ECT e do impacto emocional dos procedimentos de rememoração, os participantes tiveram uma boa aceitação do tratamento, apenas 2 participantes não concluíram todas as aplicações propostas – ainda assim, continuaram no seguimento. Uma participante (S03) randomizada para o grupo de rememoração neutra abandonou o tratamento após três aplicações de ECT com queixa de aumento expressivo do desejo sexual. Embora não se identifique correlato orgânico que justifique a queixa, a paciente não quis dar continuidade ao tratamento, mas participou das 4 avaliações propostas. Uma participante randomizada para o grupo de rememoração traumática (S15) interrompeu a ECT após 6 aplicações, por problemas pessoais não relacionados ao tratamento. Ela participou do seguimento, mas a quarta avaliação foi suspensa devido à pandemia. Por fim, dos 14 participantes, 1 foi submetido a apenas 3 aplicação de ECT, 12 foram submetidos a 6 aplicações de ECT e 1 foi submetido a 12 aplicações.

Outro ponto sensível na execução do protocolo é o procedimento de avaliação em que o paciente é submetido a rememoração do evento traumático guiada por áudio. Uma das participantes (S05) abandonou o seguimento por não estar disposta a ouvir os áudios sobre os eventos traumáticos e duas participantes (S09 e S13) foram liberadas da avaliação 4 (seis meses após a ECT) por apresentarem ideação suicida na ocasião. Cabe destacar que a presença de ideação suicida não contraindicava a participação no estudo, visto que a ECT é um tratamento

eficaz para esta complicação. Ainda assim, as pacientes dispensadas da reavaliação apresentavam sintomas graves 6 meses após a conclusão do tratamento e, como nenhuma intervenção terapêutica seria disponibilizada após a rememoração, decidimos preservá-los do estresse do procedimento. Duas participantes (S14 e S15) deixaram de realizar a avaliação 4, devido à pandemia.

A ECT é uma importante ferramenta para o tratamento de diversos transtornos mentais desde a década de 1930, no entanto, os mecanismos de ação que conferem à técnica um papel de destaque no arsenal terapêutico da psiquiatria permanecem pouco conhecidos. Diversos modelos explicativos foram propostos nas últimas décadas e os achados mais consistentes apontam para modificações na neurotransmissão, promoção do aumento de neurotrofinas e redução de fatores inflamatórios, além de mudanças anatômicas e funcionais de estruturas cerebrais (Jiang, Wang e Li, 2017). Parte da literatura que discute a associação da aplicação de corrente elétrica cerebral com estratégias de rememoração, sugere que o potencial da ECT para modificar a resposta a determinadas memórias advém de suas propriedades amnésticas, visto que o tratamento pode gerar certo grau de amnésia retrógrada, especialmente para os eventos que mais recentemente antecedem a aplicação da corrente elétrica, e certo grau de amnésia anterógrada que perdura por algumas horas após a aplicação (Squire *et al*., 1975; Squire *et al*., 1981). No entanto, tal hipótese não nos parece a mais acurada, pois não traduz os achados desta pesquisa e o que se observa clinicamente em outros estudos com humanos. Muito embora diversos estudos sejam capazes de demonstrar a eliminação de respostas defensivas em modelos animais, a inferência de que a mudança no padrão de resposta equivale a amnésia parece errônea, especialmente em humanos. É pouco provável que uma intervenção seja capaz de modificar todas as dimensões das representações mnêmicas que um ser humano detém para um único fato e, ainda que possível, cabe discutir até que ponto uma intervenção desta natureza seria ética ou desejável.

Dentre os modelos biológicos propostos para fundamentar os efeitos da ECT, destacamos a neuroplasticidade, pela promoção do aumento da neurogênese em algumas regiões do cérebro, como uma possível explicação para a plasticidade da memória. Estudos pré-clínicos em modelos animais sugerem aumento dose dependente da neurogênese no giro denteado do hipocampo após a estimulação eletroconvulsiva. A ECT também pode induzir neurogênese em humanos e tal efeito ocorre de forma mais rápida e intensa do que se observa com o tratamento com antidepressivos (Ousdal *et al*., 2021). Mudanças estruturais, como o aumento do volume do hipocampo também são observadas em humanos e a potencialização da neuroplasticidade também pode ser depreendida do aumento de neurotrofinas promovido pela

ECT. Aumentos do BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro) e VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) no sangue são consistentemente encontrados após a ECT, e muitos estudos revelaram uma correlação positiva entre a melhora dos sintomas e essas duas neurotrofinas. (Jiang *et al.*, 2017). Por razões semelhantes, aumentos de volume do hipocampo e da amígdala são considerados como promissores biomarcadores de imagem estrutural (Jiang *et al.*, 2017; Ousdal *et al.*, 2021). Tais evidências sugerem que a ECT tem efeitos distintos em diversas partes do cérebro e, assim, é possível que a incidência de tais efeitos sobre as vias cerebrais envolvidas nas memórias traumáticas durante o período de rememoração (quando as mesmas estão mais plásticas) expliquem melhor o efeito da ECT pós-rememoração do que a ação amnéstica.

Um ponto primordial das discussões acerca de intervenções com potencial de alterar memórias em seres humanos é definir quais expressões da memória são realmente modificáveis. A memória para um único evento pode ser expressa de várias maneiras, detalhes episódicos, respostas defensivas e sentimentos subjetivos relacionados ao mesmo evento podem apresentar representações neurais distintas. A maioria das pesquisas atuais concentra-se em dois tipos de representação mnêmica: a memória episódica, mediada pelo hipocampo; e respostas defensivas, mediadas pela amígdala (Phelps e Hofmann, 2019). Embora o uso de termos como bloqueio (*block*) ou ruptura (*disrupt*) de consolidação/reconsolidação de memória, perda de memória e amnesia sejam comuns na literatura especializada, cabe destacar que a maioria dos estudos com intervenções em sujeitos humanos não demonstrou perda da memória declarativa, mas mudanças na forma de responder aos estímulos relacionados à memória. Parte da importância clínica das memórias de eventos traumáticos advém das reações emocionais e comportamentos de esquiva eliciados por essas memórias. Desta forma, intervir sobre o efeito emocional que acompanha as lembranças de um determinado evento parece mais importante do que modificar detalhes episódicos da memória (Phelps e Hofmann, 2019).

A experiência com pacientes com o diagnóstico de TEPT permite ilustrar a complexidade das representações de memória relacionadas ao evento traumático índice. Excetuando os casos de amnésia dissociativa, é comum que o paciente com TEPT seja capaz de relatar detalhes do evento traumático pelo qual passou, além de apresentar reações defensivas e comportamentos de esquiva diante de estímulos que eliciam memórias do trauma. Embora o objetivo do presente estudo fosse o de modificar a resposta às memórias do trauma, com redução da reatividade fisiológica e melhora clínica, não era esperado modificar a memória declarativa do evento traumático, visto que intervenções que se propuseram a atuar na reconsolidação da memória do trauma e foram bem-sucedidas em reduzir os sintomas clínicos

do TEPT não promoveram amnésia do evento traumático (Gahr *et al*., 2014; Vermes *et al*., 2020; Tang *et al*., 2021). O desenvolvimento e a aplicação de ferramentas capazes de avaliar modificações qualitativas do relato verbal de um evento traumático podem permitir que futuras pesquisas, utilizando paradigmas de reconsolidação de memória no TEPT, explorem mudanças de narrativa após as intervenções e esclareçam melhor os impactos sobre a memória episódica.

7. CONCLUSÕES

Os resultados sugerem que o tratamento com ECT promoveu melhora clínica, com redução de sintomas depressivos, ansiosos e de TEPT, independente do grupo de rememoração. No entanto, não foi possível demonstrar que os resultados da ECT sejam superiores quando realizados durante o período de reconsolidação da memória traumática.

O presente estudo deve ser visto como um estudo negativo, mas futuras pesquisas, com amostras maiores, devem investigar possíveis mediadores de resposta, cabendo considerar a possibilidade de que alguns indivíduos sejam mais sensíveis às intervenções sobre a reconsolidação de memória.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and statistic manual of mental disorders*. 3rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1980.

AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders - DSM-5*. 5thed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.

ANDRADE, C.; McCALL, W. V.; YOUSSEF, N. A. Electroconvulsive therapy for post-traumatic stress disorder: efficacy, mechanisms and a hypothesis for new directions. *Expert Review of Neurotherapeutics*, v. 16, n. 7, p. 749–753, 2016

AUBER, A. *et al*. Post-retrieval extinction as reconsolidation interference: methodological issues or boundary conditions? *Psychopharmacology*, v. 226, p. 631-647, 2013.

BERNSTEIN, E. M.; PUTNAM, F. W. Development, reliability, and validity of a dissociation scale. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, v. 174, n. 12, p. 727-35, 1986.

BOUTON, M. E. A learning theory perspective on lapse, relapse, and the maintenance of behavior change. *Health Psychology*, v. 19, p. 57-63, 2000.

BOUTON, M. E. Context, ambiguity, and unlearning: sources of relapse after behavioral extinction. *Biological Psychiatry*, v. 52, p. 976-86, 2002.

BOUTON, M. E. Context and behavioral processes in extinction. *Learning & Memory*, v. 11, p. 485-94, 2004.

BRUNET, A. *et al*. Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiologic responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research*, v. 42, p. 503-6, 2008.

BRUNET, A. *et al*. Trauma reactivation under the influence of propranolol decreases posttraumatic stress symptoms and disorder: 3 open-label trials. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, v. 31, n. 4, p. 547-50, 2011.

BRUNET, A. *et al*. Trauma reactivation plus propranolol is associated with durably low physiological responding during subsequent script-driven traumatic imagery. *Can J Psychiatry*, v. 59, n. 4, p. 228-32, 2014.

BRUNET, A. *et al*. Reduction of PTSD symptoms with pre-reactivation propranolol therapy: a randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, v. 175, n. 5, p. 427–33, 2018.

CAREAGA, M. B. L.; GIRARDI, C. E. N.; SUCHECKI, D. Understanding posttraumatic stress disorder through fear conditioning, extinction and reconsolidation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 71, p. 48-57, 2016.

CLOITRE, M. et al. Distinguishing PTSD, complex PTSD, and borderline personality disorder: a latent class analysis. *European Journal of Psychotraumatology*, v. 5, 2014.

CLOITRE, M. et al. The international trauma questionnaire: development of a self-report measure of ICD-11 PTSD and complex PTSD. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 138, n. 6, p. 536-546, 2018.

CORCHS, F. *et al*. Serotonin and sensitivity to trauma-related exposure in selective serotonin reuptake inhibitors-recovered posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*, v. 66, p. 17-24, 2009.

CRETAZ, E.; RIGONATTI, S. P.; ARATANGY, E. W. Eletroconvulsoterapia. In: MIGUEL, E. C.; GENTIL, V.; GATTAZ, W. F. (Eds.). *Clínica Psiquiátrica: a visão do Departamento e do Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP*. Barueri: Manole, 2011. p. 1303-18.

DAVIDSON, J. R. T. *Davidson Trauma Scale*. New York: Multi-Health Systems Inc., 1996.

DEBIEC, J.; LEDOUX, J. E. Disruption of reconsolidation but not consolidation of auditory fear conditioning by noradrenergic blockade in the amygdala. *Neuroscience*, v. 129, p. 267-72, 2004.

DOUGHER, M. J. *et al*. The transfer of respondent eliciting and extinction functions through stimulus equivalence classes. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, v. 62, p. 331-51, 1994.

DOUGHER, M. J. *et al*. Transformation of the discriminative and eliciting functions of generalized relational stimuli. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, v. 88, p. 179-97, 2007.

DSM-IV-TR. *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*. 4.ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.

GAHR, M. Electroconvulsive therapy and posttraumatic stress disorder: first experience with conversation-based reactivation of traumatic memory contents and subsequent ECT-mediated impairment of reconsolidation. *The Journal of Neuropsychiatry Clinical Neurosciences*, v. 26, n. 3, p. E38-E39, 2014.

GARDNER, B. K.; O'CONNOR, D. W. A review of the cognitive effects of electroconvulsive therapy in older adults. *The Journal of ECT*, v. 24, p. 68-80, 2008.

GUTHRIE, R. M.; BRYANT, R. A. Extinction learning before trauma and subsequent posttraumatic stress. *Psychosomatic Medicin*e, v. 68, p. 307-11, 2006.

HAMILTON, M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *British Journal of Clinical Psychology*, v. 6, n. 4, p. 278-96, 1967.

HELSLEY, S. *et al*. ECT therapy in PTSD. *The American Journal of Psychiatry*, v. 156, n. 3, p. 494-5, 1999.

HOROWITZ, M.; WILNER, N.; ALVAREZ, W. Impact of event scale: a measure of subjective stress. *Psychosomatic Medicin*e, v. 41, n. 3, p. 209-18, 1979.

HU, J. *et al*. Reminder duration determines threat memory modification in humans. *Scientific Reports*, v. 8, p.8848, 2018.

JAROME, T. J. *et al*. Activity dependent protein degradation is critical for the formation and stability of fear memory in the amygdala. *PLoS One*, v. 6, n. 9, p. e24349, 2011.

JIANG, J.; WANG, J.; LI, C. Potential mechanisms underlying the therapeutic effects of electroconvulsive therapy. *Neuroscience Bulletin*, v. 33, n. 3, p. 339-47, 2017.

JOVANOVIC, T. *et al*. Impaired safety signal learning may be a biomarker of PTSD. *Neuropharmacology*, v. 62, n. 2, p. 695-704, 2012.

KIDA S. Reconsolidation/destabilization, extinction and forgetting of fear memory as therapeutic targets for PTSD. *Psychopharmacology (Berl)*, v. 236, n. 1, p. 49-57, 2019.

KINDT, M.; SOETER, M.; VERVLIET, B. Beyond extinction: erasing human fear responses and preventing the return of fear. *Nature Neuroscience*, v. 12, p. 256-8, 2009.

KROES, M. C. W. *et al*. An electroconvulsive therapy procedure impairs reconsolidation of episodic memories in humans. *Nature Neuroscience*, v. 17, n. 2, p. 204-6, 2014.

KWAPIS, J. L. *et al*. Updating procedures can reorganize the neural circuit supporting a fear memory. *Neuropsychopharmacology*, v. 42, n.8, p: 1688-97, 2017.

LEDOUX, J. E. Coming to terms with fear. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 111, n. 8, p. 2871-8, 2014.

LEE, J. L. Memory reconsolidation mediates the strengthening of memories by additional learning. *Nature Neuroscience*, v. 11, n. 11, p. 1264-6, 2008.

LEVIS, D. J.; SMITH, J. E. Getting individual differences in autonomic reactivity to work for instead of against you: determining the dominant "psychological" stress channel on the basis of a "biological" stress test. *Psychophysiology*, v. 24, n. 3, p. 346-52, 1987.

LU, T. J. *et al*. Impairment of an electroconvulsive stimulus on reconsolidation of memories established by conditioning. *Chinese Journal of Physiology*, v. 56, n. 1, p. 44-51, 2013.

MAGID, M. *et al*. Use of electroconvulsive therapy in a patient 10 days after myocardial infarction. *The Journal of ECT*, v. 21, p. 182-5, 2005.

MARGOOB, M. A.; ALI, Z.; ANDRADE, C. Efficacy of ECT in chronic, severe, antidepressant- and CBT-refractory PTSD: an open, prospective study. *Brain Stimulation*, v. 3, n. 1, p. 28-35, 2010.

MARTÍNEZ-AMORÓS, E. *et al*. Effectiveness and pattern of use of continuation and maintenance electroconvulsive therapy. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, v. 5, n. 4, p. 241-53, 2012.

MCNAIR, D. M.; LOOR, M.; DROPPLEMAN, L. F. *Manual for the profile of mood states*. San Diego, California: EdITS/Educational and Industrial Testing Service, 1971.

MILAD, M. R. *et al*. Neurobiological basis of failure to recall extinction memory in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, v. 66, p.1075-82, 2009.

MILAD, M. R.; QUIRK, G. J. Fear extinction as a model for translational neuroscience: tem years of progress. *Annual Review of Psychology*, v. 63, p. 129-51, 2012.

MISANIN, J. R.; MILLER, R. R.; LEWIS, D.J. Retrograde amnesia produced by electroconvulsive shock after reactivation of a consolidated memory trace. *Science*, v. 160, p. 554-5, 1968.

MONFILS, M. H.; COWANSAGE, K. K.; KLANN, E.; LEDOUX J.E. Extinction-reconsolidation boundaries: key to persistent attenuation of fear memories. Science, v. 324, p.951-5, 2009.

NADER, K.; HARDT, O. A single standard for memory: the case for reconsolidation. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 10, n. 3, p. 224-34, 2009.

NADER, K.; HARDT, O.; LANIUS, R. Memory as a new therapeutic target. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, v. 15, n. 4, p. 475-486, 2013.

NADER, K.; SCHAFE, G. E.; LEDOUX, J. E. Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, v. 406, p. 722-6, 2000.

NUTTALL, G. A., Bowersox, M. R., Douglass, S. B., McDonald, J., Rasmussen, L. J., Decker, P. A. & Oliver, W. C., Rasmussen, K. G. (2004). Morbidity and mortality in the use of electroconvulsive therapy. *The Journal of ECT* 20, 237-241.

ORR, S. P. *et al*. De novo conditioning in trauma-exposed individuals with and without posttraumatic stress disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, v. 109, p. 290-8, 2000.

OUSDAL O. T. *et al*. The neurobiological effects of electroconvulsive therapy studied through magnetic resonance: what have we learned, and where do we go? *Biological Psychiatry*, 2021. (In press).

PITMAN, R. K. *et al*. Psychophysiologic assessment of posttraumatic stress disorder imagery in Vietnam combat veterans. *Archives of General Psychiatry*, v. 44, p. 970-5, 1987.

RIGONATTI, S. P.; ROSA, M. A.; ROSA, M. O. *Eletroconvulsoterapia*. São Paulo: Vetor, 2004.

ROTHBAUM, B. O.; DAVIS, M. Applying learning principles to the treatment of post-trauma reactions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1008, p. 112-21 2003.

RUBIN, R. D. Clinical use of retrograde amnesia produced by eletroconvulsive shock. *Canadian Psychiatric Association Journal*, v. 21, n. 2, p. 87-90, 1976.

SCHESTATSKY, S. *et al*. A evolução histórica do conceito de estresse pós-traumático. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 25, Supl. I, p. 8-11, 2003.

SCHILLER, D. *et al*. Preventing the return of fear in humans using reconsolidation update mechanisms. *Nature*, v. 463, p. 49-53, 2010.

SHEEHAN, D. V. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 59, Suppl. 20, p.22-33; 34-57, 1998.

SHIWACH, R. S.; REID, W. H.; CARMODY, T. J. An analysis of reported deaths following electroconvulsive therapy in Texas, 1993-1998. *Psychiatric Services*, v. 52, n. 8, p. 1095-7, 2001.

SMITH, N. B. *et al*. Fear extinction and memory reconsolidation as critical components in behavioral treatment for posttraumatic stress disorder and potential augmentation of these processes. *Neuroscience Letters*, v. 649, p. 170-5, 2017.

SOETER, M.; KINDT, M. An abrupt transformation of phobic behavior after a post-retrieval amnesic agent. *Biological Psychiatry*, v. 78, n. 12, p. 880-6, 2015.

SQUIRE, L. R.; SLATER, P. C.; CHACE, P. M. Retrograde amnesia: temporal gradiente in very long-term memory following eletroconvulsive therapy. *Science*, v. 187, n. 4171, p. 77-9, 1975.

SQUIRE, L. R. ECT and memory loss. *American Journal of Psychiatry*, v. 134, n. 9, p. 997-1001, 1977.

SQUIRE, L. R.; SLATER, P. C.; MILLER, P. L. Retrograde amnesia and bilateral eletroconvulsive therapy. *Archives of General Psychiatry*, v. 38, n. 1, p. 89-95, 1981.

SPIELBERGER, C. D.; GORSUCH, R. L.; LUSHENE, R. E. *Test manual fair the state-trait anxiety Izventorg*. Palo Alto, Calif,: Consulting Psychologists Press, 1970.

TANG, V. M. et al. Electroconvulsive therapy with a memory reactivation intervention for post-traumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *Brain Stimulation*, v. 14, n. 3, p. 635-642, 2021.

TRONSON, N. C.; TAYLOR, J. R. Molecular mechanisms of memory reconsolidation. *Nature Reviews*, v. 8, p. 262-75, 2007.

VANELZAKKER, M. B. *et al*. From Pavlov to PTSD: the extinction of conditioned fear in rodents, humans, and anxiety disorders. *Neurobiology of Learning and Memory*, v.113, p. 3-18, 2013.

VERMES, J. S. Targeting the reconsolidation of traumatic memories with a brief 2-session imaginal exposure intervention in post-traumatic stress disorder. *Journal of Affective Disorders*, v. 276, p. 487-94, 2020.

WALSH, K. H. *et al*. Modulation of naturalistic maladaptive memories using behavioural and pharmacological reconsolidation-interfering strategies: a systematic review and meta-analysis of clinical and 'sub-clinical' studies. *Psychopharmacology (Berl.)*, v. 235, n. 9, p. 2507-27, 2018.

WEINER, R. *et al*. Electroconvulsive therapy device classification: response to FDA advisory panel hearing and recommendations. *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 74, n. 1, p. 38-42, 2013.

XUE, Y. X. *et al*. A memory retrieval-extinction procedure to prevent drug craving and relapse. *Science*, v. 336, p. 241-5, 2012.

YOUSSEF, N. A.; MCCALL, W. V.; ANDRADE, C. The role of ECT in posttraumatic stress disorder: a systematic review. *Annals of Clinical Psychiatry*, v. 29, n. 1, p. 62-70, 2017.

9. ANEXOS

9.1 Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE .:..... .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO: ...../...../..... IDADE :.....

ENDEREÇO ..... Nº ..... Apto: .....

BAIRRO: ..... CIDADE .....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

2.RESPONSÁVEL LEGAL .....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....

ENDEREÇO: ..... Nº ..... Apto: .....

BAIRRO: ..... CIDADE: .....

CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Eletroconvulsoterapia pós-rememoração no tratamento do medo condicionado.

2. PESQUISADOR EXECUTANTE: Álvaro Cabral Araújo (CRM-SP 129.955)

3. PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Dr. Felipe D'Alessandro Ferreira Corchs (CRM-SP 104.841)

4. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO **X** RISCO MAIOR ☐

5.DURAÇÃO DA PESQUISA : aproximadamente 2 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

Ao assinar este documento você aceita participar de uma pesquisa que pretende investigar o efeito da eletroconvulsoterapia (ECT) sobre a memória de eventos traumáticos. O objetivo do estudo é verificar se o tratamento com eletroconvulsoterapia pode interferir na memória de situações traumáticas que trazem sofrimento. Os resultados dessa pesquisa podem ajudar no desenvolvimento de novos tratamentos para pessoas que sofrem de Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT), doença que pode ser desenvolvida por quem é exposto a situações que envolvam morte ou ameaça, ferimentos graves ou violência sexual.

Leia atentamente o que se segue e esclareça suas dúvidas com o(a) pesquisador(a). Se concordar, você participará do experimento que será explicado abaixo:

No primeiro dia de participação você virá ao Instituto de Psiquiatria e responderá a uma série de perguntas através de formulários e entrevista. As informaçõe obtidas serão fundamentais para que possamos conhecer melhor a sua situação. Ainda nesse dia, usaremos as informações que você nos forneceu para criar uma gravação de áudio que deverá ajudá-lo a lembrar, em detalhes, do evento traumático que você viveu. Durante esse procedimento você será conectado a um aparelho que medirá algumas reações do seu corpo para ver as alterações que ocorrem enquanto você lembra da situação traumática que viveu. Você também vai nos contar, através de questionários e entrevista, o quanto aquela lembrança está causando incomodo. Também pediremos que você fale sobre uma experiência que não seja traumática, para criarmos uma gravação que também poderá ser usada na pesquisa.

Depois dos procedimentos do primeiro dia você começará a receber o tratamento de eletroconvulsoterapia (ECT) que foi recomendado pelo seu médico. Para que a ECT tenha sido indicada você já deve ter feito uso de pelo menos três antidepressivos diferentes que não tiveram resultados satisfatórios e ainda assim manter sintomas graves que causam prejuízos significativos em sua vida. Você receberá informações detalhadas sobre essa modalidade de tratamento antes de iniciá-la. A ECT é um tratamento bastante seguro e eficaz para transtornos mentais e consiste na aplicação de uma corrente elétrica no crânio, a aplicação é feita sob anestesia e não gera dor. Os efeitos colaterais mais comuns incluem dor de cabeça, dores musculares e náuseas, mas esses problemas são facilmente resolvidos com medicamentos sintomáticos. Queixas de problemas de memória também são frequentes, mas tendem a desaparecer depois do tratamento. Para diminuir o risco de complicações, antes de iniciar o tratamento você será submetido a uma avaliação para verificar se possui algum problema de saúde que contra-indique a realização da ECT. Essa avaliação inclui exames laboratorias, tomografia ou ressonância de crânio, consulta clínica e consulta odontológica. Complicações graves como problemas cardiorespiratórios e lesões osteomusculares são muito raras e a equipe dispõe de profissionais treinados e equipamentos adequados para o atendimento de emergências.

O tratamento consistirá em seis aplicações de ECT, cada uma delas realizada em um data que será antecipadamente agendada pelo médico do setor. O tratamento já se mostrou eficaz em pacientes que, como você, sofrem de Transtorno de Estresse Pós-Traumático e deverá ajudar a reduzir os seus sintomas.

Os procedimentos de pesquisa que serão realizados antes de cada sessão de ECT dependerão de um sorteio que não é controlado pelos pesquisadores. O sorteio dividirá os participantes em grupos que realizarão os mesmos procedimentos que estamos descrevendo aqui, mas com discretas diferenças entre eles. Alguns grupos de pacientes serão orientados, antes de cada sessão de ECT, a lembrar do evento traumático que sofreram lendo um texto que foi elaborado no primeiro dia. Um dos grupos ouvirá apenas a gravação sobre uma experiência que não foi traumática. Você não saberá exatamente a qual grupo pertence, mas sempre será orientado sobre os procedimentos que serão realizados. Todos os sujeitos,

independentemente do grupo para o qual forem sorteados, receberão o tratamento chamado ECT para o transtorno de estresse pós-traumático.

No dia seguinte a sua última sessão de ECT você deverá retornar ao Instituto de Psiquiatria para repetir as atividades do primeiro dia de participação. Novamente você responderá algumas perguntas através de questionários e entrevista e será orientado a relembrar o evento traumático atravé da gravação de áudio realizada no primeiro dia. Durante esse procedimento você será conectado ao aparelho que medirá algumas reações do seu corpo para ver as alterações que ocorrem enquanto você lembra da situação traumática que viveu. Você também vai nos contar, através de questionários e entrevista, o quanto aquela lembrança está causando incomodo.

Pediremos que você retorne uma última vez para encerrar a pesquisa, em uma data que será agendada entre seis meses e um ano após o termino desses procedimentos. É muito importante que você participe de todas as atividades nas datas e horários informados pelo(a) pesquisador(a).

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA, CONSIGNANDO:

Você não é obrigado a participar desta pesquisa não havendo qualquer forma de repressão com a sua recusa. Deve ficar claro ainda que em qualquer momento durante o andamento da pesquisa você tem o direito de ser esclarecido quanto as suas dúvidas e inclusive de abandonar a pesquisa se mudar de idéia. Caso isso aconteça, o tratamento que esteja recebendo não será interrompida e nem prejudicado.

Você será acompanhado pela nossa equipe até a conclusão do tratamento com a eletroconvulsoterapia. Quando o mesmo for encerrado você continuará sob os nossos cuidados até que esteja em condições de ser encaminhado para um serviço de menor complexidade, ou retornar para o serviço que o encaminhou.

Os dados pessoais fornecidos serão sigilosos e privados durante a pesquisa e após o termino da mesma.

Os procedimentos realizados durante o estudo, embora possam ser um pouco desconfortáveis para algumas pessoas, são bastante seguros. Além disso, os procedimentos usados na pesquisa podem ajudar no seu tratamento.

Apesar dos riscos serem muito baixos, você receberá assistência de nossa equipe se algum dos procedimentos realizados nesta pesquisa causar qualquer dano a sua saúde. Nos comprometemos também em informá-lo com a maior rapidez novas informações de seu interesse quanto a sua condição e ao tema em pesquisa.

Nos dias em que vier ao hospital exclusivamente para participar da pesquisa, você receberá um auxílio financeiro para condução.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5 º andar. tel: 2661-6442, ramais 16, 17, 18 e email: cappesq@hcnet.usp.br.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Qualquer dúvida ou colocação entrar em contato com:

Dr. Felipe Corchs, R. Dr. Ovidio Pires de Campos, 785 - AMBAN-IPq-HC-FMUSP - 05403-903 Sao Paulo Sao Paulo - telefone (11) 26616988 - e-mail fcorchs@yahoo.com.br

Dr. Álvaro Cabral Araújo, R. Dr. Ovidio Pires de Campos, 785 - AMBAN-IPq-HC-FMUSP - 05403-903 Sao Paulo Sao Paulo - telefone (11) 94990-4532 - e-mail: alvaroaraujo@yahoo.com.br

---

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

É muito importante que você não faça uso de álcool, drogas ou qualquer medicação diferente daquelas que usa regularmente ao longo da semana que antecede cada um de nossos encontros. Também é muito importante a pontualidade e comparecimento em todos os encontros solicitados para que o estudo seja válido.

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Eu discuti com o pesquisador sobre a minha decisão em participar deste estudo. Ficaram claros para mim quais são os objetivos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar desse estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

São Paulo, ____ de ____ de _____.

_____ _____

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal assinatura do pesquisador

9.2 Escala de depressão de Hamilton (HAMD)

ESCALA DE DEPRESSÃO DE HAMILTON – 17 ITENS

Todos os itens devem ser respondidos. Assinalar com um círculo o número apropriado:

1 HUMOR DEPRIMIDO

Sintomas como: tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade.

0 - Ausente.
1 - Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido.
2 - Sentimentos relatados espontaneamente com palavras.
3 - Comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência ao choro.
4 - Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não verbal do paciente.

2 SENTIMENTOS DE CULPA

0 - Ausentes.
1 - Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros.
2 - Ideias de culpa ou ruminações sobre erros passados ou más ações.
3 - A doença atual é um castigo. Delírio de culpa.
4 - Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.

3 SUICÍDIO

0 - Ausente.
1 - Sente que a vida não vale à pena.
2 - Desejaria estar morto ou pensa na possibilidade de sua própria morte.
3 - Ideias ou gestos suicidas.
4 - Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria marcar 4).

4 INSÔNIA INICIAL

0 - Sem dificuldade para conciliar o sono.
1 - Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono. Isto é, mais de meia hora.
2 - Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites.

5 INSÔNIA INTERMEDIÁRIA

0 - Sem dificuldade.
1 - O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite.
2 - Acorda à noite - qualquer saída da cama marcar 2 (exceto para urinar).

6 INSÔNIA TARDIA

0 - Sem dificuldade.
1 - Acorda de madrugada, mas volta a dormir.
2 - Incapaz de voltar a conciliar o sono se deixar a cama.

7 TRABALHO E ATIVIDADES

0 - Sem dificuldade.
1 - Pensamentos e sentimentos de incapacidade; fadiga ou fraqueza relacionada a atividades (trabalho ou passatempos).
2 - Perda de interesses por atividades (trabalho ou passatempos) - quer diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente, por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade).
3 - Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos 3 horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempos).
4 - Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar de outras atividades além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda.

8 RETARDO

Sintomas como: lentidão de ideias e fala, dificuldade de concentração, atividade motora diminuída.

0 - Pensamento e fala normais.
1 - Leve retardo à entrevista.
2 - Retardo óbvio à entrevista.
3 - Entrevista difícil.
4 - Estupor completo.

9 AGITAÇÃO

0 - Nenhuma.
1 - Inquietude.
2 - Brinca com as mãos, com os cabelos etc.
3 - Mexe-se, não consegue sentar quieto.
4 - Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios.

10 ANSIEDADE PSÍQUICA

0 - Sem dificuldade.
1 - Tensão e irritabilidade subjetivas.
2 - Preocupação com trivialidades.
3 - Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala
4 - Medos expressos sem serem inquiridos.

11 ANSIEDADE SOMÁTICA

Concomitantes fisiológicos da ansiedade, tais como: Gastrintestinais: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructações Cardiovasculares: palpitações, cefaleias. Respiratórios: hiperventilada, suspiros. Frequência urinária. Sudorese.

0 - Ausente.
1 - Leve.
2 - Moderada.
3 - Grave.
4 - Incapacitante.

12 SINTOMAS SOMÁTICOS GASTRINTESTINAIS

0 - Nenhum.
1 - Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdome.
2 - Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos.

13 SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL

0 - Nenhum.
1 - Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaleia, mialgias. Perda de energia e cansaço.
2 - Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido marcar 2.

14 SINTOMAS GENITAIS

Sintomas como**:** perda da libido, distúrbios menstruais.

0 - Ausentes.
1 - Leves.
2 - Intensos.

15 HIPOCONDRIA

0 - Ausente.
1 - Auto-observação corporal aumentada.
2 - Preocupação excessiva coma saúde.
3 - Queixas frequentes, pedidos de ajuda, etc.
4 - Delírio hipocondríaco.

16 PERDA DE PESO

Quando avaliada pela história clínica:

0 - Sem perda de peso.
1 - Provável perda de peso associada à moléstia atual.
2 - Perda de peso definida (de acordo com o paciente).
3 - Não avaliada.

17 CONSCIÊNCIA

0 - Reconhece que está deprimido e doente.
1 - Reconhece a doença, mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso etc.
2 - Nega estar doente.

Somar os pontos obtidos em todos os itens.

Contagem total: _____ pontos

(Faixa de variação: 0 - 52 pontos)

9.3 Inventário de ansiedade traço-estado, versão traço (STAIt)

INVENTÁRIO DE ANSIEDADE TRAÇO-ESTADO, VERSÃO TRAÇO

Leia cada pergunta e faça um círculo ao redor do número à direita da afirmação que melhor indicar como geralmente se sente.

Não gaste muito tempo numa única afirmação, mas tente dar uma resposta que mais se aproxime de como você se sente geralmente.

AVALIAÇÃO

Muitíssimo.....4
Bastante.....3
Um pouco.....2
Absolutamente não.....1

1	Sinto-me bem	1 2 3 4
2	Canso-me facilmente	1 2 3 4
3	Tenho vontade de chorar	1 2 3 4
4	Gostaria de poder ser tão feliz quanto os outros parecem ser	1 2 3 4
5	Perco oportunidades porque não consigo tomar decisões rapidamente	1 2 3 4
6	Sinto-me descansado(a)	1 2 3 4
7	Sou calmo(a), ponderado(a) e senhor(a) de mim mesmo	1 2 3 4
8	Sinto que as dificuldades estão se acumulando de tal forma que não as consigo resolver	1 2 3 4
9	Preocupo-me demais com coisas sem importância	1 2 3 4
10	Sou feliz	1 2 3 4
11	Deixo-me afetar muito pelas coisas	1 2 3 4
12	Não tenho muita confiança em mim mesmo(a)	1 2 3 4
13	Sinto-me seguro(a)	1 2 3 4
14	Evito ter que enfrentar crises ou problemas	1 2 3 4
15	Sinto-me deprimido(a)	1 2 3 4
16	Estou satisfeito(a)	1 2 3 4
17	Às vezes, ideias sem importância me entram na cabeça e ficam me preocupando	1 2 3 4
18	Levo os desapontamentos tão a sério que não consigo tirá-los da cabeça	1 2 3 4
19	Sou uma pessoa estável	1 2 3 4
20	Fico tenso(a) e perturbado(a) quando penso em meus problemas do momento	1 2 3 4

Os itens 1, 6, 7, 10, 13, 15 e 17 devem ter a pontuação invertida durante o somatório (1=4, 2=3, 3=2, 4=1).

Total: _____

(Faixa de variação: 20 - 80 pontos)

9.4 Escala de trauma de Davidson (DTS)

ESCALA DE TRAUMA DE DAVIDSON

INSTRUÇÔES: Por favor, leia cada uma das questões e então pontue numa escala de 0 a 4 com que frequência e com que severidade ocorreu cada uma das perguntas nesta última semana.
IMPORTANTE: As perguntas se referem aos últimos 7 dias.

FREQUÊNCIA (F)

0 - não
1 - uma ou duas vezes
2 - duas ou três vezes
3 - três ou quatro vezes
4 - quatro ou mais vezes

SEVERIDADE (S)

0 - ausente
1 - minimamente
2 - moderadamente
3 - marcadamente
4 - extremamente

		Frequência	Severidade
1	Você teve imagens, lembranças ou pensamentos dolorosos sobre o evento?		
2	Você teve sonhos angustiantes sobre o evento?		
3	Você se sentiu como se o evento estivesse acontecendo novamente?		
4	Você tem estado perturbado quando algo te lembra do evento?		
5	Você tem evitado algum pensamento ou sentimento sobre o evento?		
6	Você tem evitado fazer coisas ou se colocar em situações que lembrem você do evento?		
7	Você se percebeu incapaz de recordar aspectos importantes do evento?		
8	Você teve dificuldades para apreciar coisas?		
9	Você se sentiu distante ou separado das outras pessoas?		
10	Você tem tido incapacidade de sentir tristeza ou sentimentos amorosos ou tem se sentido insensível ou entorpecido de uma forma geral?		
11	Você tem achado difícil de se imaginar tendo um longo período de vida atingindo seus objetivos?		
12	Você teve dificuldades para começar a dormir ou para permanecer dormindo?		
13	Você tem estado irritado ou apresentado acessos de raiva?		
14	Você teve dificuldades para se concentrar?		
15	Você se sentiu “no limite”, facilmente distraível, ou teve que permanecer “de guarda"?		
16	Você tem se sentido apreensivo ou facilmente assustado?		
17	Você tem sentido mal-estar físico causado por eventos que lembrem seu trauma? (isso inclui sudorese, tremores, aceleração cardíaca, perda de fôlego, náuseas e diarreia).		

Total: _____

(Faixa de variação: 0 - 136 pontos)

9.5 Escalas visuais analógicas (VAS)

ESCALAS VISUAIS ANALÓGICAS – data: ___/___/_____; hora: ___h___min

Marque na linha abaixo a intensidade que, NESTE MOMENTO, você está sentindo:

1. Sofrimento causado pela lembrança do trauma

   Nada _____ o pior possível

2. Como se o evento estivesse ocorrendo novamente

   Nada _____ o pior possível

3. Fora do seu corpo

   Nada _____ o pior possível

4. Entorpecido ou anestesiado emocionalmente

   Nada _____ o pior possível

5. Culpado

   Nada _____ o pior possível

6. Desamparado

   Nada _____ o pior possível

7. Raiva

   Nada _____ o pior possível

8. Dificuldade de concentrar-se

   Nada _____ o pior possível

9. Alerta ou vigilante

   Nada _____ o pior possível

10. Assustado

Nada _____ o pior possível

11. Triste

Nada _____ o pior possível

12. Enjoado

Nada _____ o pior possível

13. Com “batedeira” no coração

Nada _____ o pior possível

Total: _____

(Faixa de variação: 0 - 1300 pontos)

9.6 Tabelas das análises de variância do modelo linear misto dos instrumentos de avaliação aplicados.

Análise de Variância do Modelo Linear Misto para a Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D)

	F	GL	GL.res	Pr(>F)
(Intercepção)	54,19	1,00	25,71	0,000
Grupo	0,09	1,00	25,71	0,771
Tempo	4,43	3,00	30,74	0,011
Grupo:Tempo	0,55	3,00	30,65	0,655

F = Estatística F; GL = Graus de liberdade; GL.res = Graus de liberdade para o erro residual; Pr(>F) = Valor de P para a estatística F.

Análise de Variância do Modelo Linear Misto para a Escala de Ansiedade Traço-Estado, versão traço (STAIt)

	F	GL	GL.res	Pr(>F)
(Intercepção)	138,26	1,00	21,01	0,000
Grupo	0,09	1,00	21,01	0,770
Tempo	3,19	3,00	30,51	0,038
Grupo:Tempo	0,24	3,00	30,44	0,866

F = Estatística F; GL = Graus de liberdade; GL.res = Graus de liberdade para o erro residual; Pr(>F) = Valor de P para a estatística F.

Análise de Variância do Modelo Linear Misto para a Escala Davidson de Trauma (DTS)

	F	GL	GL.res	Pr(>F)
(Intercepção)	52,67	1,00	25,82	0,000
Grupo	0,03	1,00	25,82	0,868
Tempo	1,96	3,00	30,74	0,141
Grupo:Tempo	0,55	3,00	30,65	0,654

F = Estatística F; GL = Graus de liberdade; GL.res = Graus de liberdade para o erro residual; Pr(>F) = Valor de P para a estatística F.

Análise de Variância do Modelo Linear Misto para as Escalas Visuais Analógicas (VAS)

	F	GL	GL.res	Pr(>F)
(Intercepção)	57,60	1,00	27,16	0,000
Grupo	0,12	1,00	27,16	0,731
Tempo	1,13	3,00	30,81	0,354
Grupo:Tempo	0,63	3,00	30,71	0,599

F = Estatística F; GL = Graus de liberdade; GL.res = Graus de liberdade para o erro residual; Pr(>F) = Valor de P para a estatística F.

Análise de Variância do Modelo Linear Misto para a Resposta de Condutância da Pele (SCR)

	F	GL	GL.res	Pr(>F)
(Intercepção)	8,44	1,00	32,13	0,007
Grupo	0,11	1,00	32,13	0,739
Tempo	1,68	3,00	31,07	0,191
Grupo:Tempo	0,38	3,00	30,96	0,769

F = Estatística F; GL = Graus de liberdade; GL.res = Graus de liberdade para o erro residual; Pr(>F) = Valor de P para a estatística F.

9.7 Tabelas das médias e medianas dos instrumentos de avaliação nos tempos 1 (pré-tratamento) e 2 (pós-tratamento), independente do grupo de rememoração.

Médias e Medianas dos Instrumentos de Avaliação nos Tempos 1 (Pré-Tratamento) e 2 (Pós-Tratamento), Independente do Grupo de Rememoração.

Instrumento	Pré-tratamento			Pós-tratamento			Teste de Wilcoxon	*p*
	$\overline{X}$ (±DP)	Md (IIQ)	N	$\overline{X}$ (±DP)	Md (IIQ)	N		
HAMD	25,21 (4,76)	25,50 (6,50)	14	14,00 (9,22)	13,50 (12,00)	14	V = 101,50	0,002
STAIt	71,50 (5,89)	72,00 (8,50)	14	55,43 (16,36)	58,50 (16,00)	14	V = 78,00	0,003
DTS	97,43 (16,78)	104,00 (20,75)	14	57,86 (37,03)	59,50 (41,00)	14	V = 104,00	0,000
VAS	913,00 (134,63)	888,50 (187,50)	14	652,00 (364,00)	863,50 (605,50)	14	V = 90,00	0,017
SCR	0,57 (0,46)	0,38 (0,69)	14	0,38 (0,41)	0,40 (0,49)	14	V = 72,00	0,241

$\overline{X}$ = Média; DP = Desvio padrão; Md = Mediana; IIQ = Intervalo interquartil; N = Número de participantes; v = Teste de Wilcoxon (amostras pareadas).