

ALESSANDRA AUGUSTA GORGULHO

**Estudo randomizado, fase II, duplamente coberto, de
estimulação elétrica bilateral subcutânea do nervo trigêmeo
para o tratamento de depressão maior unipolar - TREND**

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

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Manoel Jacobsen
Teixeira

**São Paulo
2021**

ALESSANDRA AUGUSTA GORGULHO

Double blind, randomized, phase II clinical trial of bilateral subcutaneous electrical stimulation of the trigeminal nerve for the treatment of major unipolar depression – TREND

Thesis presented to the Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo for the application to the degree of Doctor in Philosophy (PhD) in Science

Neurology Program

Advisor: Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira, MD, PhD

**São Paulo
2021**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Gorgulho, Alessandra Augusta

Estudo randomizado, fase II, duplamente coberto,
de estimulação elétrica bilateral subcutânea do nervo
trigêmeo para o tratamento de depressão maior
unipolar - TREND / Alessandra Augusta Gorgulho. --
São Paulo, 2021.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Neurologia.

Orientador: Manoel Jacobsen Teixeira.

Descritores: 1.Transtorno depressivo maior
2.Transtorno depressivo resistente a tratamento
3.Estimulação elétrica 4.Nervo trigêmeo 5.Estimulação
elétrica percutânea do nervo 6.Terapia por
neuromodulação percutânea 7.Terapia experimental
8.Cirurgia

USP/FM/DBD-443/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

To my mom, Ana Francisca, my role model, an example of strength and dedication, supporting and believing in my dreams.

To my husband Antonio, my beloved soulmate, always generous and full of energy and optimism along our prolific journey together.

To my son Lucas, a joyful, talented soul and inspiration to become a better version of myself for 14 years and counting.

I am honored and blessed to have you as my family. This thesis is dedicated to you with undisputable gratitude.

ACKNOWLEDGEMENTS

Prof. Dr. Antonio De Salles fulfilled a dual role as Professor and husband. He has taught tirelessly, always fostering clinical and research development. He provided insightful ideas and assistance during planning and conduction of the trial.

Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira, thesis advisor, lifelong Professor, is always dedicated to sharing his extensive knowledge and promoting academic advance. He has always been supportive of my neurosurgical career, granting me opportunities for growth with generosity and wisdom at the Neurosurgery discipline, at the Neurology department of FMUSP.

Prof. Dr. Ricardo Alberto Moreno, co-advisor of the thesis, has provided generous support for the study conduction in partnership with the Institute of Psychiatry (IPq- Gruda). His contribution as Professor was unique as an expert in psychiatric research. He provided precious advice on research planning and an enriched perspective on treatment-resistant depression.

Dr. Alexandre Biasi Cavalcanti and Dr. Otávio Berwanger, directors of the Research Institute at Hospital do Coração (Hcor). They harbor impressive scientific achievements and welcomed our research initiative with enthusiasm. They facilitated the integration of the team, enabling the research flow, patient care and data analysis.

Dr. Fernando Fernandes worked relentlessly on patient recruitment, evaluation, and follow-up as a project psychiatrist. His collegial friendship elevated our research discussions.

Mr. Lucas Petri Damiani e Ms. Júlia Souza de Oliveira are meticulous statisticians conducting the analysis, providing valuable tables formatting and data interpretation suggestions.

Mrs. Priscila Regina Torres Bueno, our research psychologist, provided dedicated patient care and research conduction. She was crucial for data collection, registry and resourceful for data analysis due to her knowledge of the intricacies of the questionnaires.

Mrs. Camila Máximo Lasagno, the study coordinator, for her careful and impeccable work with the patients while assuring the quality of the data collection and study compliance.

The study Patients relied on the research proposal, seeking help for their debilitating condition. We appreciated their commitment to the study protocol.

Prof. Dr. Eberval Gadelha and Prof. Dr. Daniel Ciampi Araújo de Andrade contributed with insightful critics, comments, and suggestions on the thesis qualification exam.

Ms. Thaís Figueira, the assistant of post-graduation at Neurology Department, supported from post-graduation enrollment until the thesis submission. She promptly helped with efficiency and sympathy.

Dr. Antonio Carlos Kfour, CEO of Hcor, for the opportunity to apply to the PROADI program through the Hcor and for institutional support throughout these years.

Mrs. Silvia Cury, head of psychology at Hcor, contributed with technical assistance during the team's recruitment.

EMS Pharmaceutical S/A, NS Group, Hortolândia, São Paulo, Brazil donated the antidepressants and benzodiazepines used by the patients during the one-year-long trial.

Mind Screen Software, Global Mind-Screen Group Pty Ltd, North Perth, Australia donated the subscription used to triage the person interested in the study.

“Nothing in life is to be feared, it is only to be understood. Now is the time to understand more, so that we may fear less.”
Marie Curie (1867-1934)

“The good thing about Science is that it’s true whether or not you believe in it.”
Neil deGrasse Tyson

“The more I study nature, the more I stand amazed at the work of the Creator.”
Louis Pasteur (1822-1895)

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

STANDARDIZATION ADOPTED

This thesis is in accordance with the following standards, in force at the time of this publication:

References: adapted from the International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

University of São Paulo. Faculty of Medicine. Library and Documentation Division. Guide for submission of dissertations, thesis and monographs. Elaborated by Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de AL Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3rd ed. São Paulo: Library and Documentation Division; 2011.

Journal title abbreviations according to List of Journals Indexed in Index Medicus.

SUMMARY

LIST OF ABBREVIATIONS, INITIALS AND SYMBOLS

LIST OF UNITS

LIST OF FIGURES

LIST OF GRAPHICS

LIST OF TABLES

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUCTION	2
2	SPECIFIC AIMS	6
2.1	Primary Specific Aim.....	6
2.2	Secondary Aims	6
3	LITERATURE REVIEW.....	10
3.1	Standard Treatment: Antidepressants and Psychotherapy	10
3.2	Electroconvulsive Therapy (ECT)	13
3.3	Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) and Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS).....	15
3.4	External Trigeminal Stimulation in Depression.....	19
3.5	Applications of sTNS for Orofacial Neuropathic Pain	20
3.6	Vagal Nerve Stimulation	22
3.7	Deep Brain Stimulation	24
3.8	Considerations About Neuromodulation Techniques Applied to MDD	26
3.9	Mechanism of Action of Trigeminal Stimulation	27
3.9.1	Anatomy and Physiology of the Trigeminal Pathway	27
3.9.2	Neuromodulation Mediated by eTNS.....	30
3.10	Trigeminal Cardiac Reflex	32
4	MATERIAL AND METHODS	35
4.1	Trial Design	35
4.2	Research Location	36
4.3	Ethical Approvals	36

4.3.1	Teaching and Research Committee (CEP) of Faculty of Medicine, University of São Paulo (FMUSP)	37
4.3.2	Teaching and Research Committee (CEP) of Hospital das Clínicas FMUSP	37
4.3.3	Teaching and Research Committee (CEP) of Hospital do Coração (Hcor)	37
4.3.4	National Committee of Ethics in Research (CONEP)	37
4.4	Patient Population	39
4.5	Inclusion Criteria	40
4.6	Exclusion Criteria	40
4.7	Criteria for Discontinuation of participation in the Clinical Trial .	41
4.8	Randomization	41
4.9	Informed Consent	42
4.10	Sociodemographic and Clinical Evaluation	42
4.11	Rating Scales Assessment	43
4.11.1	17 Item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17)	43
4.11.2	Beck Depression Inventory Self Rated (BDI-SR)	44
4.11.3	Inventory of Depressive Symptomatology 30 item self-rated (IDS30-SR)	44
4.11.4	Short Form 36 Quality of Life (SF 36)	44
4.11.5	Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q)	45
4.12	Adverse Events	45
4.12.1	Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side-Effects Scale (UKU Side Effect Scale)	45
4.12.2	Adverse Event Report Form	46
4.13	Surgical Procedure	52
4.14	Subcutaneous Trigeminal Stimulation (sTNS)	57
4.14.1	Blinding and Follow-up	58
4.14.2	Statistical Analysis	60
4.15	Funding	61
5	RESULTS	63
5.1	Characteristics of the Sample	63
5.1.1	Sociodemographic Characteristics	64
5.1.2	Clinical Characteristics	70

5.2	Efficacy of Stimulation	71
5.2.1	Primary Outcome	71
5.2.2	Secondary Outcomes	78
5.2.2.1	<i>Specific Aim 2</i>	78
5.2.2.2	<i>Specific Aim 3</i>	78
5.2.2.3	<i>Specific Aim 4 and 5</i>	83
5.2.2.4	<i>Specific Aim 6</i>	88
5.2.2.5	<i>Specific Aim 7</i>	89
5.3	Adverse Events	93
5.3.1	UKU Side Effect Scale	93
5.3.2	Stimulation related adverse events	94
5.3.3	Device related adverse events	94
5.3.4	Adverse Events Classified by Intensity and Timing	94
5.3.5	Psychiatric Adverse Events	96
5.3.6	Cardiovascular Adverse Events	96
6	DISCUSSION	99
6.1	Outcome Measures of Efficacy	99
6.2	Protocol Adherence and Drop Out	101
6.3	sTNS in comparison to eTNS	102
6.4	Adverse Events	104
6.4.1	Surgical Technique and Device	104
6.4.2	Psychiatric Side Effects	106
6.4.3	Cardiovascular Effects	106
6.5	Considerations in Comparison with Other Neuromodulation Alternatives	107
6.6	Trial Design Strengths	109
6.7	Complexity of Major Depression Networks	111
6.8	Study Population	114
6.9	Mechanism of Action Considerations	116
6.10	Limitations	118
7	CONCLUSIONS	120
8	APPENDIX	122
8.1	Appendix A – Approval from the National Committee of Ethics in Research (CONEP)	122
8.2	Appendix B – Approval from the Hospital do Coração (HCor) ..	128

8.3	Appendix C – Approval from the the Faculty of Medicine, University of São Paulo (FMUSP)	134
8.4	Appendix D – Informed consente form	137
8.5	Appendix E – Structured Interview Guide for Depression Rating Scale Hamilton Structured Interview Guide For The Hamilton Depression Rating Scale (Sigh-D)	151
9	REFERENCES	158
10	ADDENDUM	
10.1	Addendum A – Depressive Symptomatology Inventory (IDS)	
10.2	Addendum B – Questionnaire on Satisfaction, Income and Quality of Life	
10.3	Addendum C – Beck Depression Inventory - BDI II	

LIST OF ABBREVIATIONS, INITIALS AND SYMBOLS

ACC	Anterior Cingulate Cortex
AE	Adverse Events
BDI-SR	Beck Depression Inventory: self-rated
BMI	Body Mass Index
DBS	Deep Brain Stimulation
DLPFC	Dorsal Lateral Prefrontal Cortex
DMN	Default Mode Network
DSM 4 th ed.	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV-TR
DTI	Diffusion Tensor Imaging
ECT	Electroconvulsive Therapy
eTNS	External Trigeminal Stimulation
FDG-PET	Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography
FMUSP	Faculty of Medicine - University of São Paulo
Hcor	Hospital do Coração
HDRS-17	17-item Hamilton Depression Rating Scale
IDS-SR30	Inventory of Depressive Symptomatology: self-rated 30 items
MD	Medial Dorsal Nucleus of the Thalamus
MDD	Major Depressive Disorder
NTS	Nucleus of Tractus Solitarius
OCD	Obsessive-Compulsive Disorder
OFC	Orbitofrontal Cortices
PAG	Periacqueductal Grey
PFC	Prefrontal Cortex
PROADI	Institutional Development Program of Unified Health System (Programa de Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde)
PTZ	Pentylentetrazole
Q-LES-Q	Quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire

S1	Primary Sensory Cortex
SCC	Subcallosal Cingulate Region
SCID	Structured Clinical Interview for DSM Disorders
SCS	Spinal Cord Stimulation
SF 36	Short Form-36 Quality of Life
STAR*D	Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression Trial
sTNS	Subcutaneous Trigeminal Nerve Stimulation
TCR	Trigeminal Cardiac Reflex
tDCS	Transcranial Direct Current Stimulation
TMS	Transcranial Magnetic Stimulation
TN	Trigeminal Nerve
TRD	Treatment Resistant Depression
TREND	TRigEminal Nerve Depression
TSH	Thyroid-Stimulating Hormone
UKU	Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effects Rating Scale
V1	1 st Branch of The Trigeminal Nerve, Ophtalmic
V2	2 nd Branch of The Trigeminal Nerve, Maxillary
V3	3 rd Branch of The Trigeminal Nerve, Mandibulary
VC/VS	Ventral Capsule/Ventral Striatum
VNS	Vagal Nerve Stimulation
VPM	Ventral Posterior Medial
VTA	Ventral Tegmental Area
WHO	World Health Organization
wk	Week

LIST OF UNITS

%	percent
Hz	hertz
mAmp	milliamperes
mm	millimeters
msec	microseconds
V	volts

LIST OF FIGURES

Figure 1	Study design	35
Figure 2	Completed form reporting adverse events	47
Figure 3	Sterile draping for surgery	52
Figure 4	Temporal incision and dissection of the temporalis muscle	53
Figure 5	Placement of the subcutaneous electrode in the forehead	54
Figure 6	Intraoperative fluoroscopy of the final position of the electrode in the forehead	54
Figure 7	Fixation of the stimulation electrode at the temporal bone.....	55
Figure 8	Final result post-implantation	56
Figure 9	Pre-operative and Post-sTNS stimulation	56
Figure 10	Consort flow chart of the patients enrolled in the trial of subcutaneous trigeminal stimulation for treatment-resistant depression.....	64

LIST OF GRAPHICS

- Graphic 1** Mean 17 item - Hamilton Depression rating scores for both groups during the study. The panels mark the study phases to facilitate the interpretation, and the curve is continuous 72
- Graphic 2** HDRS-17 (primary outcome measure) presented as a percentage of score reduction for active and sham stimulation groups at week 14 74
- Graphic 3** Bar graphic disclosing HDRS-17 results as a categorical variable (remitters, complete responders, partial responders and non-responders) per treatment group assignment at week14, week 26 and week 50 80
- Graphic 4** Mean percentual decrease of scores and 95% CI throughout the study for the entire cohort according to HDRS-17, BDI-SR and IDS30-SR scales 81
- Graphic 5** Mean BDI-SR scores and 95% CI of active vs. sham electrical stimulation groups throughout the study, controlling for baseline scores 84
- Graphic 6** Mean IDS30-SR scores and 95% CI of active vs. sham electrical stimulation groups throughout the study, controlling for baseline scores 85
- Graphic 7** Results of quality-of-life SF-36 scores per domain grouped by physical composite scale (7A) and mental composite scale (7B) on active and sham stimulation groups 90
- Graphic 8** Q-LES-Q mean scores and 95% CI at baseline (wk-2), wk14, wk26 and wk50 in the active vs. sham stimulation groups 93

LIST OF TABLES

Table 1	Study Visits Schedule per patient, detailing data acquisition at every time point.....	38
Table 2	Detailed information about eligibility outcome on the screened subjects	63
Table 3	Demographic characteristics of the study population per group and for the entire cohort in absolute number (n), percentages, mean, standard deviation (SD) and range	65
Table 4	Outcome measures of HDRS-17, BDI-SR, IDS30-SR, UKU, SF-36 and Q-LES-Q (mean \pm SD, 95% CI) and HDRS-17 categorical (number and percentage) by stimulation group at baseline, week 14, week 26 and week 50	75
Table 5	Outcome measures of HDRS-17, BDI-SR, IDS30-SR, UKU, SF-36 and Q-LES-Q (mean \pm SD, 95% CI) and HDRS-17 categorical (number and percentage) for the entire cohort at baseline, week14, week 26 and week 50	86
Table 6	Adverse events association with trial procedures, classified by severity, timing of occurrence and likelihood of being related to the study described in absolute number and percentage, according to stimulation group and for the entire cohort.....	95
Table 7	Comparison of vital signs per group and the entire cohort by mean and SD at baseline, week 14, week 26 and week 50.....	96

RESUMO

Gorgulho AA. *Estudo randomizado, fase II, duplamente coberto, de estimulação elétrica bilateral subcutânea do nervo trigêmeo para o tratamento de depressão maior unipolar - TREND* (tese). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: A prevalência do Transtorno Depressivo Maior (TDM) é superior a 163 milhões de pessoas. TDM é a principal causa de suicídios, sendo essa a segunda causa de mortalidade na população entre 15-29 anos de idade. Mais de 30% dos pacientes com TDM são resistentes ao tratamento (DRT) medicamentoso e psicoterápico. A DRT compromete a qualidade de vida, eleva a morbi-mortalidade e acarreta custos sociais substanciais. Embora existam vários tratamentos utilizando a neuromodulação, há uma paucidade de opções que proporcionem um efeito terapêutico duradouro, independente da adesão dos pacientes e simultaneamente evitando a abertura do crânio. A estimulação trigeminal externa aplicada aos pacientes com DRT resultou em melhora da depressão. A estimulação elétrica trigeminal subcutânea (EETs) é utilizada para o tratamento de dores oro-faciais refratárias. A EETs foi utilizada como terapia adjuvante no tratamento da DRT. **Materiais e Métodos:** Esse estudo é duplamente coberto, randomizado, unicêntrico, com duração de 1 ano. Vinte participantes diagnosticados com DRT receberam EETs ativa ou controle (estimulação desligada) durante 24 semanas. Houve um cruzamento unidirecional escalonado durante a segunda metade da fase randomizada. Todos os participantes receberam estimulação ativa durante a fase aberta do estudo (24 semanas). A média de idade \pm desvio padrão foi de $50,4 \pm 7,2$ anos, 16/20 (80%) pacientes eram do sexo feminino; a duração média desde o diagnóstico de depressão era de $19,05 \pm 12,05$ anos. O desfecho primário foi a diferença da média de pontuação na escala de depressão de Hamilton 17 itens (HDRS-17, variação: 0-52, sendo que números mais altos indicam maior severidade) entre os grupos na 14^a semana, ajustando-se para as pontuações iniciais (média de duas medidas). Foram implantados eletrodos bilateralmente no subcutâneo, direcionados às sobrancelhas, para estimular o ramo V1 do nervo trigêmeo. Duas semanas após a cirurgia, dez participantes foram randomizados para receberem EETs ativa. Durante as visitas, o grupo controle recebeu estimulação ativa por 1 minuto, de modo a experimentar parestesia na frente, sendo a estimulação desligada na sequência. Participantes recebendo EETs ativa foram liberados com amplitudes abaixo do limiar sensitivo, dessa forma assegurando o cegamento da estimulação recebida. O pesquisador não-encoberto era o eletrofisiologista. Participantes do grupo controle cruzaram para EETs ativa apenas se as pontuações de HDRS-17 fossem iguais ou piores do que as iniciais, a partir da 14^a semana. Participantes sob efeito placebo foram mantidos sem estimulação até a recaída. Nesse momento, eles passavam a receber EETs ativa. Os participantes inicialmente randomizados para EETs ativa assim permaneceram (cruzamento unidirecional). As medidas de desfechos

secundários foram o Inventário de Depressão de Beck (BDI-SR), Inventário de Sintomatologia Depressiva (IDS30-SR), Qualidade de vida versão curta-36 (SF-36), Questionário de satisfação e prazer de vida (Q-LES-Q), e Udvalg Kliniske undersøgelser (UKU) de efeitos colaterais. **Resultados:** Na semana 14, as pontuações do HDRS-17 caíram de $21,4 \pm 2,89$ e $19,95 \pm 2,13$ para $10,6 \pm 5,85$ e $16,9 \pm 5,34$ nos grupos sob EETs ativa e controle, respectivamente ($p = 0,019$). A diferença média da pontuação de HDRS-17 entre os grupos foi de 6.3 pontos (95% intervalo de confiança: -11,1; -1,5). No grupo sob estimulação ativa, três pacientes estavam em remissão, quatro eram respondedores completos, um era respondedor parcial e dois eram não-respondedores. No grupo controle, um paciente estava em remissão, quatro eram respondedores parciais e cinco eram não-respondedores ($p = 0,056$). O efeito placebo estendeu-se por 16 semanas em 8/10 (80%) dos indivíduos. O BDI-SR e o IDS30-SR melhoraram em ambos os grupos em comparação às pontuações iniciais ($p < 0,0001$), porém não foram observadas diferenças entre os grupos na semana 14. Os questionários SF-36 e Q-LES-Q evidenciaram resultados semelhantes. Foram reposicionados 4/40 (10%) eletrodos a fim de evitar-se potencial erosão. Nenhuma infecção, erosão ou migração ocorreu. Dos 45 eventos adversos reportados, 38 (84,45%) foram leves. Na conclusão do estudo, 55% da coorte estava em remissão e adicionais 10% eram respondedores completos. Os antidepressivos permaneceram inalterados durante o estudo. **Conclusão:** Este é o primeiro estudo que avalia a estimulação trigeminal subcutânea para depressão resistente ao tratamento. Os pacientes randomizados para estimulação ativa demonstraram uma diminuição significativa da severidade da depressão, mesmo com a presença do efeito placebo em ambos os grupos. A tolerância e a adesão ao tratamento foram excelentes. O efeito placebo foi avaliado detalhadamente. Após 1 ano da EETs, a pontuação medida pelo HDRS-17 decresceu 60%.

Descritores: Transtorno depressivo maior; Transtorno depressivo resistente a tratamento; Estimulação elétrica; Nervo trigêmeo; Estimulação elétrica percutânea do nervo; Terapia por neuromodulação percutânea; Terapia experimental; Cirurgia.

ABSTRACT

Gorgulho A. *Double blind, randomized, phase II clinical trial of bilateral subcutaneous electrical stimulation of the trigeminal nerve for the treatment of major unipolar depression - TREND* (thesis). São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2021.

Introduction: The prevalence of Major Depression Disorder (MDD) in the population is over 163 million people. MDD is the leading cause of suicides, the second mortality cause among 15-29 years-olds. Over 30% of MDD patients are treatment-resistant (TRD) to medication and psychotherapy. TRD impairs quality of life, raises morbimortality, entailing substantial societal costs. Although multiple neuromodulation treatments exist, there is a gap of options conferring a sustained effect, bypassing patients' compliance and need to open the skull. External trigeminal stimulation applied to TRD patients resulted in decreased depression severity. Subcutaneous trigeminal stimulation (sTNS) is used for refractory orofacial pain. We applied sTNS as adjuvant neuromodulation in TRD patients.

Materials and Methods: In this 1-year, single-center, double-blind trial, 20 TRD participants were randomized to active vs. sham(off) sTNS for 24 weeks. There was a staggering one-way crossover as the placebo effect faded during the second half of the randomized period. Participants received active stimulation during the open-label phase (24 weeks). Mean age \pm SD was 50.4 ± 7.2 years, 16/20 (80%) were female; the mean depression duration was 19.05 ± 12.05 years. The primary outcome was between group-difference of 17-items Hamilton Depression scale (HDRS-17, range:0-52, higher numbers indicating more severe depression) at 14th week adjusted to baseline composite scores. Bilateral electrodes were implanted under the eyebrow to stimulate the V1 branch of the trigeminal nerve. Two weeks after surgery, ten participants were randomized to active sTNS. The sham group experienced paresthesia in the forehead for 1 minute during visits. Sham and active STN participants were discharged off stimulation and at a sub-sensory threshold, respectively, assuring blinding of stimulation assignment. The unblinded researcher was the electrophysiologist. At week14, subjects under sham sTNS crossed over to active sTNS only if HDRS-17scores were equal or worse than baseline. If any sham participant disclosed a placebo response, they remained off stimulation until relapse. At this moment, they shifted to active sTNS. Participants initially randomized to active sTNS kept on stimulation (one-way crossover). Secondary outcomes measures were the Beck Depression Inventory (BDI-SR), Inventory of Depressive Symptomatology (IDS30-SR), Short form-36 quality of life(SF-36), Quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire (Q-LES-Q), and side effects scale. **Results:** At week 14, HDRS-17 scores raised from 21.4 ± 2.89 and 19.95 ± 2.13 to 10.6 ± 5.85 and 16.9 ± 5.34 for active and sham sTNS, respectively ($p = 0.019$). The least-square mean difference of HDRS-17 between groups was 6.3 points (95% CI: -11.1; -1.5). At week 14, there were three remitters, four complete-responders, one partial-responder, and two non-responders in the active stimulation group.

There was one remitter, four partial-responders, and five non-responders in the sham group (p-value = 0.056). The placebo effect lasted 16 weeks for 8/10 (80%) of the subjects. BDI-SR and IDS30-SR decreased in both groups compared to baseline scores (p-value < 0.0005). Between-group differences were not observed at week 14. SF-36 and Q-LES-Q questionnaires showed similar findings. We repositioned 4/40 (10%) electrodes to avoid a potential erosion. No infection, erosion, nor migration occurred. Out of 45 reported adverse events, 38 (84.45%) were mild. At 1-year, 55% and 10% were remitters and complete responders, respectively. Antidepressants were kept unchanged throughout the trial. **Conclusion:** This trial is the first to evaluate subcutaneous trigeminal stimulation for treatment-resistant depression. Patients randomized to active stimulation showed a significant decrease in depression severity despite group-level placebo response, with excellent tolerance and compliance. Placebo response was carefully evaluated. After 1-year of sTNS, HDRS-17 scores improved 60%.

Descriptors: Depressive disorder, major; Depressive disorder, treatment-resistant; Electric stimulation; Trigeminal nerve; Percutaneous electrical nerve stimulation; Percutaneous neuromodulation therapy; Experimental therapy; Surgery.

1 INTRODUCTION

1 INTRODUCTION

The prevalence of Major Depression Disorder (MDD) in the population is over 163 million people worldwide (Global Burden Disease Study, 2018), across all socio-economical strata, age, and ethnicity groups. The main prevalence peak is around the 2nd-3rd decades of life, followed by a milder peak around the 5th – 6th decades (Malhi et Mann, Lancet 2018), affecting women almost double than men. MDD is the leading cause of suicides, the 2nd mortality cause among 15-29 years-old population (Global Health Estimates, WHO, 2017).

WHO projected MDD as the first cause of disease burden by 2030 (Malhi et Mann, 2018). The number of depressed people increased by 12.6% between 2007 and 2017 (Global Burden Disease Study, 2018). At least 30% of patients presenting a major depression episode are treatment-resistant (TRD) to standard approach (i.e., medication and psychotherapy) (Rush *et al.*, 2006; Berlim et Turecki, 2007; Thase, 2011; Conway *et al.*, 2017; Sackeim *et al.*, 2019).

TRD causes immense suffering (Sackeim *et al.*, 2019), impairing quality of life (Mrazek *et al.*, 2014; Johnston *et al.*, 2019) and work capability (Birnbaum *et al.*, 2010; Mrazek *et al.*, 2014) throughout life. In addition, TRD increases morbimortality in patients with diabetes, cardiac diseases, malignancies, and chronic pain (Cuijpers *et al.*, 2014; Machado *et al.*; Reutfors *et al.*, 2018). Direct medical costs related to depression treatment and indirect costs consequential to loss of productive years of work are high (Amos *et al.*, 2018). Therefore, depression causes a significant burden from personal and societal perspectives.

A prospective randomized trial on 3,671 MDD outpatients (STAR*D trial) (Rush *et al.*, 2006) demonstrated progressively poorer treatment outcomes as sequential, cumulative treatments are necessary. The treatment algorithm comprised a shift/association of antidepressants and augmentative therapies with lithium, thyroid hormone, and cognitive therapy. Many trials established that depression chronicity (Warden *et al.*, 2007), lack of treatment or prior treatment failure (Hoertel *et al.*, 2017; Dreimüller *et al.*, 2019), and response instead of remission attainment (Paykel *et al.*, 1995; Pintor *et al.*, 2004) are predictors of

relapse. Latency time (Gelenberg *et al.*, 2010) to detect improvement or lack of benefit is a significant drawback of the current treatment algorithm, conveyed by concerning numbers of 25% treatment withdrawal and poor compliance (Warden *et al.*, 2007). An effort to overcome this hurdle led to multiple initiatives aiming to triage responders to selective treatments, including established electroconvulsive therapy (ECT) and more recently developed therapies such as transcranial magnetic stimulation (TMS), transcranial direct current stimulation (tDCS), vagal nerve (VNS), deep brain stimulation (DBS), and trigeminal nerve stimulation (TNS).

The search for demographic (Perlis, 2013; Nie *et al.*, 2018), clinical (Pintor *et al.*, 2004; McClintock *et al.*, 2011; Perlis, 2013; Falola *et al.*, 2017; Nie *et al.*, 2018; Mason *et al.*, 2020), environmental (Falola *et al.*, 2017; Baez et Heller, 2020), hormonal/inflammatory/immunological imbalances (Gold et Chrousos, 2013; Esposito et Buoli; Medeiros *et al.*, 2020) imaging characteristics (Frodl *et al.*, 2004; Fu *et al.*, 2013; Thompson *et al.*, 2014; Lener et Iosifescu, 2015; Song *et al.*, 2020), genetic/epigenetic factors (Wray *et al.*, 2012; Major depression disorder working group of the psychiatric GWAS Consortium, 2013; Thompson *et al.*, 2014; Falola *et al.*, 2017; Fabbri *et al.*, 2019) led to promising yet not defined parameters to improve treatment decision algorithm.

Neuromodulation options are usually left for refractory cases (Conway *et al.*, 2017). International collaborative research (Potkin et Ford, 2009; Fornage *et al.*, 2011; Major depression disorder working group of the psychiatric GWAS Consortium, 2013; Thompson *et al.*, 2014) may provide specific biological profiles, hopefully identifying a subpopulation fit to earlier neuromodulation interventions during MDD course. The merging of this multifaceted knowledge hopefully will open new venues to guide prognosis prediction and treatment guidance in the future.

External trigeminal nerve stimulation (eTNS) delivered through bilateral skin adhesive electrodes was applied for treatment-resistant epilepsy (DeGiorgio *et al.*, 2013) with positive serendipity effects on mood. A proof-of-principle trial with 5 MDD subjects and a subsequent one with 11 participants was conducted to confirm a direct effect (Schrader *et al.*, 2011; Cook *et al.*, 2013) on mood. This pilot study was followed by others with protocol adjustments (Shiozawa *et al.*,

2014; Trevizol *et al.*, 2016; Generoso *et al.*, 2019) evaluating MDD pts in open-label or randomized double-blinded designs. These studies lasted from 4 to 8 weeks. Adherence to daily stimulation was challenging, mainly considering more extended treatment periods.

Subcutaneous continuous electrical trigeminal stimulation (sTNS) by an implantable neuromodulation system offers some advantages as it overcomes the issue of patient's compliance and variability of external electrodes' attachment to the skin. Hence, sTNS provides a more reliable nerve stimulation in terms of anatomy and continuous stimulation delivery. Altogether, a theoretical basis exists to expect improved clinical outcomes and more robust evidence of trigeminal stimulation effect in MDD by this approach. Moreover, the surgical procedure has been applied in cases of chronic orofacial neuropathic pain (Slavin *et al.*, 2006; Sharan *et al.*, 2015; Texakalidis *et al.*, 2020). Surgery is safe, with the most common complication being electrode migration and erosion. Therefore, we refined the surgical technique to overcome these issues and studied the efficacy of the sTNS to control MDD.

2 SPECIFIC AIMS

2 SPECIFIC AIMS

Outcome measures:

The main goal was the evaluation of efficacy, safety, and tolerability of V1 trigeminal nerve branch sTNS as an adjunctive treatment for adult unipolar MDD patients.

2.1 Primary Specific Aim

Evaluate the efficacy of subcutaneous V1 trigeminal stimulation as adjuvant therapy in adult patients with resistant unipolar depression.

Outcome measure: Difference in HDRS-17 scores between active vs. sham groups at week 14, controlling for baseline HDRS-17 scores. A composite HDRS-17 score was used for baseline by averaging the enrollment visit (wk-2) and the randomization visit (wk2) scores.

2.2 Secondary Aims

Specific Aim 2:

Evaluate the efficacy of subcutaneous V1 trigeminal stimulation using the difference of HDRS-17 scores at wk26 and wk50 in comparison to baseline composite scores.

Outcome measure: Difference in the HDRS-17 scores in the active group, sham group, and entire cohort at wk26 and wk50 compared to baseline HDRS-17 scores.

Specific Aim 3:

Evaluate the proportion of remitters, complete responders, and partial responders (according to definitions at section 4.11.1) on active and sham groups and the entire cohort at wk14, wk26, and wk50.

Outcome measure: Use the HDRS-17 as a categorical variable to define the proportion of remitters, complete and partial responders at wk14, wk26, wk50 in the active and sham groups and the entire cohort.

Specific Aim 4:

Evaluate the efficacy of subcutaneous V1 trigeminal stimulation as adjuvant therapy using Beck Depression Inventory self-rated (BDI-SR) at wk14, wk26 and wk50.

Outcome measure: Compare scores of Beck Depression Inventory self-rated (BDI-SR) at wk14, wk26 and wk50 between active and sham groups, and the entire cohort controlling for baseline composite scores.

Specific Aim 5:

Evaluate the efficacy of subcutaneous V1 trigeminal stimulation as adjuvant therapy using Inventory of Depressive Symptomatology self-rated 30 items (IDS30-SR) at wk14, wk26, and wk50.

Outcome measure: Compare Inventory of Depressive Symptomatology self-rated 30 items (IDS30-SR) scores at wk14, wk26 and, wk50 between active and sham groups, and the entire cohort controlling for baseline composite scores.

Specific Aim 6:

Evaluate the duration of the placebo effect during 24 weeks of randomized sTNS (wk2 to wk26) for participants randomized to sham stimulation during the first half of the randomized period (wk2 to wk14).

Outcome measure: Evaluate the duration of placebo response in weeks since surgery day implantation (wk0) until relapse to baseline HDRS-17 scores.

Specific Aim 7:

Evaluate the impact of subcutaneous V1 trigeminal stimulation as adjuvant therapy using in quality of life using the SF-36 and the Q-LES-Q questionnaires.

Outcome measure: Compare scores of SF-36 and Q-LESQ at wk14, wk26, and wk50 between active and sham groups and the entire cohort controlling for baseline composite scores.

Specific Aim 8:

Verify the tolerability of the subcutaneous trigeminal stimulation system as adjuvant therapy on treating Major Unipolar Resistant depression.

Outcome measure: Description of adverse events registered during all study visits using the UKU side effects scale and form 1. Adverse events are classified as secondary to the surgical procedure or to the electrical stimulation. Additionally, it is categorized in terms of likelihood, intensity, and frequency. Finally, we evaluate complications according to stimulation assignment.

3 LITERATURE REVIEW

3 LITERATURE REVIEW

3.1 Standard Treatment: Antidepressants and Psychotherapy

Until the breakthrough of psychopharmacology in the 1950s, major depression treatment options were limited. The available therapeutic options included chloral hydrate, barbiturates, amphetamines, ECT, and insulin-induced coma. Lithium anti-mania properties were identified in 1949, followed by the discovery of antidepressant properties of chlorpromazine, imipramine, iproniazide, and meprobamate in the early '50s and, later, chlordiazepoxide in 1960. The discovery of the drugs with action in the central nervous system revolutionized the treatment of psychiatric diseases (López-Muñoz et Alamo, 2009).

There is robust evidence on the effectiveness of tricyclic antidepressants, justifying their use nowadays. Imipramine is still one of the most efficacious medications for depression. A literature review on more than 1,000 patients confirmed depression improvement in 65% of patients treated with imipramine vs. 31% in the placebo group (Klerman et Cole, 1965). The inhibitors of monoamine-oxidase (MAOi), with iproniazide being the pioneer synthesized drug, also became very popular. The side effects of inhibition of both isoenzymes (MAO-A and MAO-B) led to the development of selective blockers.

The discovery of tricyclic and MAOi drugs elicited the development of the monoaminergic hypothesis, conferring a valid neurobiological basis to explain major depression. During the '70s, new drugs to inhibit the reuptake of serotonin and noradrenaline, the selective serotonin/ noradrenaline reuptake inhibitors (SSRI/SSNRI), were launched, culminating with the synthesis of the fluoxetine (Wong *et al.*, 1974). SSNRI's became the first option for clinical use since the efficacy profile mimics the tricyclic antidepressants with fewer adverse effects.

Gender differences in response to antidepressant drugs have been debated in the psychiatric literature, suggesting that tricyclic may work better in men while SSRI in women (Sramek *et al.*, 2016). It is certain, though, that

pharmacodynamics varies between females and males. The reasons are multifactorial such as body weight, body fat composition, plasma volume, gastric emptying, serum protein levels, and distinct turnover of dopamine and dopamine receptor binding sensitivity in the striatum (Laakso *et al.*, 2002; Munro *et al.*, 2006). Nevertheless, concerning reports on post-SSRI sexual dysfunction syndrome, which does not necessarily subside once SSRIs are suspended, enhances the need to further dig into psychopharmacological options that are safer (Healy, 2020). It also leaves open opportunities for alternative therapies, in addition to medication, which is in rising within the therapeutic horizon of depression treatment and will be discussed in the following sections.

Besides antidepressants per se, there are augmentative therapies jointly prescribed that aim to enhance treatment response, even though these medications are not suitable for being used as monotherapy. Some examples of augmentation agents are the concomitance of two antidepressants from distinct classes (mirtazapine and SSRI or tricyclic and SSRI, for instance), lithium, thyroid hormone (T3), pindolol, buspirone, dopaminergic agonists (amantadine, pramipexol, ropinirole, pergolide), psychostimulants (modafinil, methylphenidate, dextroamphetamine), atypical antipsychotics (risperidone, olanzapine, quetiapine, aripiprazole, ziprasidone), estrogen, dehydroepiandrosterone, folate, anticonvulsants (gabapentin, carbamazepine, valproic acid) and hypnotics/benzodiazepines. Some of these augmentative options failed to show a significant clinical effect in randomized, double-blind trials. Even though some researchers defend using augmentation therapy as an initial treatment approach for newly diagnosed depressed patients, most clinicians reserve augmentation therapy after failure to at least one antidepressant medication (Fava et Rush, 2006).

The literature defines failure of 2 or more antidepressant medications as TRD. Failure to psychotherapy is not a criterion defining resistance. The STAR-D trial, a prospective randomized trial involving 41 American centers with 4,041 enrolled subjects in 4 staggered treatment algorithm steps, disclosed remission in 36.8% of the patients in step 1, 30.6% in step 2, 13.7% in step 3, and 13% in step 4. The odds of achieving remission after the failure of two treatment steps involving a combination of antidepressants, augmentation agents, and

psychotherapy decreases dramatically (Rush *et al.*, 2006). The prognosis of achieving long-lasting remission or response after (Rush *et al.*, 2006) multiple trials of antidepressants associated with augmentation therapy is grim. Less than 5% of patients sustained remission for over a year after the third medication failure (Conway *et al.*, 2017).

Delayed treatment response to medication correlates with fewer remissions and more relapses and recurrences. Intolerance after multiple failures of medication trials is higher and correlates with dropouts (Conway *et al.*, 2017). It is crucial to promptly recognize medication non-responders and offer a spectrum of neuromodulation therapies in a staggered fashion driven by biomarkers, if available.

Psychotherapy is helpful as a preventive intervention in depressed patients that do not fulfill the criteria for major depression. A study showed that after one year from preventive psychological intervention, the conversion to major depression was 27% in the treated group compared to 41% in the untreated group, with a number needed to treat of 5.9 (Buntrock *et al.*, 2016). Therefore, the indication of psychotherapy by the general practitioner in the primary care setting should be encouraged. Once upon major depression establishment, psychotherapy alone or in combination with medication helps relieve residual symptoms even in remitters (Cuijpers *et al.*, 2020). It also improves the odds of a responder becoming a remitter (Keller *et al.*, 2000; Cuijpers *et al.*, 2019). Psychotherapy is favored to medication intake by patients in the primary care setting (Dorow *et al.*, 2018), while more severely affected depressed patients prefer medication. The combined effect of medication with psychotherapy leads to the best results compared to each technique as a stand-alone treatment option (Cuijpers *et al.*, 2019).

There are many available psychotherapy options. The most applied clinical trials are cognitive behavior therapy, behavioral activation therapy, interpersonal psychotherapy, problem-solving therapy, and non-directive counseling. Additional forms such as psychodynamic therapies, mindfulness, and life review therapy seem to be acceptable (Cuijpers *et al.*, 2019). Psychotherapy can be effectively used in the digital format, by apps, with therapist support by email or by phone. It can also be applied individually, in groups, and by lay trained

personnel. All these adjustments aim to make its availability broader and costs lower. The effectiveness of psychotherapy by distance vs. face-to-face has been comparable (Dorow *et al.*, 2018). There is, however, a caveat. The dropout rate of self-guided approaches is higher than traditional face-to-face treatments (Cuijpers et Schuurmans, 2007).

Proper access to psychotherapy is a struggle since it is costly in our reality and not readily available in public institutions for the entire population of depressive patients. Furthermore, digital psychotherapy awareness in our population is limited. Therefore, it was not reasonable to establish psychotherapy as a required step in our research design. Moreover, it is not available, in practice, for a large percentage of the Brazilian population.

3.2 Electroconvulsive Therapy (ECT)

Convulsive therapy has been used in psychiatry since 1934. Neuropsychiatrist Ladislav Meduna provoked a generalized tonic-clonic seizure on a catatonic schizophrenic patient by camphor injection at the patient's buttock. (Fink, 2001). Pentylenetetrazol-induced seizures occurred faster, but terror induced by each injection led to ostracization of the method.

Cerletti and Bini, in Rome, developed a method to induce seizures electrically (Cerletti, 1950). The first patient was treated with electroconvulsive therapy (ECT) in 1938. Depressed patients demonstrated improvement. ECT is effective in the treatment of monopolar and bipolar depression, including influencing mania (Sackeim, 2017). The development of psychotropic drugs in the 1950s and 1960s prompted a decrease in indications of ECT. After the initial wave of excitement with medications and proper identification of pharmacoresistance, ECT did not promptly return as a mainstay for refractory cases. Much is due to complications related to the era of ECT without general anesthesia, muscle relaxants, and a controlled environment. In addition, adverse events such as amnesia and cognitive deficits allied to elevated relapse rates have hindered ECT practice. A recent study evaluating almost 163,000 patients in 9 USA reported ECT delivery to about 1.5% of MDD inpatients (Slade *et al.*, 2017).

There has been much effort to turn ECT safer and prolong its benefits in the past decades. Improvements worth mentioning are the use of brief and ultra-brief square wave curves, a lower amplitude of seizure threshold, right unilateral vs. bilateral (temporal or frontal) electrode placements. Unilateral electrode placement leads to milder cognitive side effects at the cost of discrete efficacy loss (UK ECT review group, 2003; Hermida *et al.*, 2018). Mortality rates of modern ECT are around 2.1 per 100,000 treatments, according to a meta-analysis (Tørring *et al.*, 2017).

There is still no consensus about which should be the first line ECT protocol. Some open questions are the exact frequency of seizures (2 or 3x/week), length of treatment, need for continuous ECT, and the best continuation strategy. Currently, the best-accumulated evidence to prevent relapse is the continuation of tricyclic antidepressants. Concomitant ketamine augmentation has been attempted but proved not advantageous (McGirr *et al.*, 2015). Treatment protocol modifications aim to decrease the stigma associated with the therapy.

ECT results in suppressing depression are remarkable, surpassing those achieved with medication (UK ECT review group, 2003). In the modern era, ECT is reserved for treatment-resistant depression (Van Diermen *et al.*, 2018). Results from a meta-analysis disclosed success rates of 70% for patients not fulfilling the criteria of treatment-resistant depression and 58% for those that met the requirements (Haq *et al.*, 2015). Certainly, selecting a more difficult to treat population will negatively impact the outcomes for any given therapy. A meta-analysis focused on relapse rates showed 34% of relapse among responders within six months from ECT (Jelovac *et al.*, 2013). It rises to 51.1% relapse rate at 12 months. In the 1960s, relapse rates were within the 20% range. Concomitance and longitudinal use of antidepressant medication post-ECT influences relapse rates. Recurrence rates are significantly higher in the absence of continuation therapy. It may be as high as 48% within three months and 78% in 6 months. Therefore, the search for predictors of ECT success and effect duration is essential.

Predictors of remission and response after ECT are depression with psychotic features and older age. According to two meta-analyses, melancholic features were inconclusive as predictors (Haq *et al.*, 2015; Van Diermen *et al.*,

2018). Variations in the inclusion criteria of the studies selected for meta-analysis impact the results.

The mechanism of action of ECT is still not well understood. Multiple theories suggest that ECT prompts improvements in neuroendocrine and neurotransmitter dysregulation (Hermida *et al.*, 2018). Improved efficacy with bilateral electrode placement supports the concept that midline deep structures activation (such as the hypothalamus, nucleus accumbens, subcallosal cingulate cortex) is important to achieve success with ECT. Neurogenesis and plasticity in the hippocampus and amygdala have been described after ECT (Rotheneichner *et al.*; Abbott *et al.*, 2014).

A recent study using resting-state fMRI in 119 depressed vs. 61 controls compared the dynamic connectivity patterns in depressed patients before and after ECT and healthy subjects (Dini *et al.*, 2021). They observed that ECT increases the time of maximal connectivity between default mode network and cognitive control network, resembling healthy controls' dynamic functional network connectivity. Default mode network includes the ventromedial and lateral prefrontal cortex, posteromedial and inferior parietal cortex, lateral and medial temporal cortex, amygdala, striatum, anterior and medial dorsal thalamic nuclei. The cognitive control network encompasses the dorsal lateral prefrontal cortex, anterior cingulate cortex, parts of the parietal cortex. A positive association of more prominent connectivity state and HDRS-17 scores improvement was observed. The involvement of these structures leads to a convergence about the site of therapeutic effect compared with neuromodulation modalities such as trigeminal nerve stimulation and deep brain stimulation, as discussed in the following sections.

3.3 Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) and Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)

TMS is based on the principle stated by Michael Faraday in 1831. He established that a current creates a magnetic field which, in turn, induce an electric field within a nearby conducting medium (Lefaucheur *et al.*, 2014).

Nowadays, transcranial application involves the placement of a coil, generating an electromagnetic field in a specific cortical area. The electromagnetism causes focal depolarization and the generation of action potentials at the target. One of the early applications of TMS was for major depression (George *et al.*, 1999; Lefaucheur, 2012). The most common targets for TRD are the left dorsolateral prefrontal cortex using 10Hz frequency or right prefrontal cortex using 1Hz or a mixture of both. There are over 15 meta-analyses in TMS for depression (Hollander *et al.*, 2015; Perera *et al.*, 2016). Two multi-site sham-controlled trials (one industry and other National Institute of Mental Health-sponsored) (O'Reardon *et al.*, 2007; George *et al.*, 2010) validated the efficacy and safety of left DLPFC TMS at 10 Hz, 120% motor threshold, with 3000 pulses, for 4-6 weeks. The remission rate was 15% vs. 4% in the active TMS vs. sham group, with 4.2 higher odds to achieve remission in those treated with TMS. Enrolled patients had failed one to four medications during the depressive episode or were intolerant to antidepressants. Patients were treated only with TMS, without adjuvant drugs. A third multicenter sham-controlled trial (Levkovitz *et al.*, 2015) using a different protocol, with the H coil (deep TMS) received five sessions/week for four weeks and two sessions/week for additional 12 weeks. The parameters were 120% motor threshold, 18Hz, and 1980 pulses. 31.8% of the active TMS group achieved remission in comparison to 22.2% in the sham group. The duration of remission was about 62% in one year.

The Clinical TMS society consensus recommends reinstatement of TMS in case of relapse until patients achieve response again (Perera *et al.*, 2016). During retreatment, patients may or may not receive concomitant medication. Unfortunately, there are no controlled trials that specifically investigated medication interaction with TMS during the treatment course. It seems that the use of antidepressants does not increase complications. However, it is advisable to define motor threshold under stable medication dosage and keep it unchanged during the TMS course.

The risk of seizures induced by TMS ranges from 0.003 to 0.1%. Other possible complications include Vasovagal syncope and pain at the stimulation site, which is directly related to the intensity of the stimulus. Besides, a

recommendation for earplugs exists due to the intensity of audible clicking of the magnetic pulses.

TMS is approved by regulatory agencies in the United States and Europe and endorsed by multiple societies in the USA, Europe, Canada, Australia, and New Zealand (Perera *et al.*, 2016). Despite the widespread acceptance, distinct protocols using theta-burst, twice daily stimulation, and new targets as the dorsomedial prefrontal cortex aimed to decrease treatment duration or improve outcomes (Garnaat *et al.*, 2018). Some open questions remain regarding the optimal number of sessions, continuation scheme, and stimulation parameters. New developments aim to customize stimulation based on navigation and fMRI data, for instance (Luber *et al.*, 2017). New protocols using theta-burst stimulation for depression with mixed features are also under evaluation (Tavares *et al.*, 2020).

The FDA approved TMS for major depression in 2008. The current indication is for MDD patients who failed at least one antidepressant at appropriate dosage for a minimum of 6-8 weeks or did not tolerate two antidepressant medications. The response, when achieved, is fast and occurs soon after the medication failure. In the medication section, we discussed that accumulation of drug failed trials, longer time to symptom control, and higher number of relapses/recurrences are all negative predictors of long-lasting and successful outcomes.

Regulatory approval on the grounds of prior medication failure with one antidepressant brings TMS application in the early course of the disease. It is unique from the depression treatment perspective. Neuromodulation therapies are frequently perceived as a last resort option. The current efficacy rates allied to the fact that 1/3 of responders still need additional retreatment highlights the importance of more definitive results when considering other neuromodulation techniques.

Other neuromodulation options requiring more invasive procedures will not be necessarily disadvantageous if providing a long-lasting effect with low complications rates. The short-term cost of implantable neuromodulation procedures may be superior to TMS, but it may be more cost-effective as lifelong therapy. In our national reality, TMS is expensive with limited availability,

predominantly in the public health system. Continuous treatment maintenance is necessary on a reasonable number of responders. The need for repetitive sessions limits access and raises costs (Goldbloom et Gratzner, 2020).

Transcranial direct current stimulation (tDCS) for depression was initially reported during the 1960s, concomitantly to the development of recently discovered drugs with action in the central nervous system. Therefore, applications of tDCS at that time were short-lasting. A renewed interest flourished in the early 2000s with randomized controlled trials applying tDCS for depression (Fregni *et al.*, 2006).

tDCS consists of applying a weak direct current to the brain using soaked sponges. According to the stimulation polarity, the resting potential of underlying cells can shift towards excitation (anode) or inhibition (cathode). The subsequent facilitation or inhibition of neuronal firing rate modulates the subjacent cortex activity in a non-invasive approach (Palm *et al.*, 2016).

There is less experience with tDCS compared to TMS. tDCS has been tested in a broad variety of depressed patients, such as monopolar and bipolar depression, treatment-resistant depression, as a replacement or adjuvant medication option. There are also various protocols regarding placement of the electrodes, stimulation parameters, duration, and drug interaction (Palm *et al.*, 2016). Some medications are known to decrease the tDCS effect while others enhance it (Nitsche *et al.*, 2012). Brunoni published a randomized controlled trial (Brunoni *et al.*, 2017) comparing tDCS with sham-escitalopram, sham-tDCS with escitalopram, and sham-tDCS with sham-escitalopram. They observed a statistically significant benefit of escitalopram and tDCS over placebo. They recently published on analyzing potential biomarkers for response in this sample. They evaluated single nucleotide polymorphisms associated with neuroplasticity and the activity of monoamine neurotransmitters. Due to sample size, predictors were not identified (Brunoni *et al.*, 2020).

The European recommendation for tDCS application in depression (Lefaucheur *et al.*, 2017) is a probable efficacy for a major depressive episode without drug resistance, with the anode positioned on the left DLPFC and a probable inefficacy for treatment-resistant depression. The optimal stimulation protocol is still a matter for future studies elucidation. Additional open questions

are related to the length of the effect and the patient's adherence to chronic stimulation. It is considered a very safe technique, with seizures rarely reported. A literature review compiled the series describing hypomania episodes triggered by tDCS, whether in combination with antidepressants or not (Palm *et al.*, 2016). Some of these patients harbored the diagnoses of bipolar disorder. A more recent guideline published by the neuromodulation center working group (Fregni *et al.*, 2021) rated anodal left DLPFC tDCS as level A evidence. They performed both qualitative and quantitative analyses.

3.4 External Trigeminal Stimulation in Depression

External trigeminal nerve stimulation (eTNS) delivered through bilateral skin adhesive electrodes was applied for treatment-resistant epilepsy (DeGiorgio *et al.*, 2013) with positive serendipity effects on mood. A proof-of-principle trial enrolling 11 MDD subjects confirmed a direct effect on mood (Schrader *et al.*, 2011). Participants received eTNS for 8 hours/day, 4-6mA intensity during eight weeks, under stable medication. The Hamilton Depression rating scale 17 items (HDRS-17) showed marked improvement in depression scores. The remission rate, according to HDRS-17, was 36.4 % (4 out of 11 subjects) at the end of 8 weeks (Cook *et al.*, 2013).

Under a distinct protocol, 11 MDD (Shiozawa *et al.*, 2014) and 10 MDD above 65y-old subjects (Trevizol *et al.*, 2016) received 30 minutes eTNS/daily during ten weekdays. The same protocol under randomized stimulation design was delivered to 40 moderate/severe MDD (Shiozawa *et al.*, 2015) and 24 severe MDD (Generoso *et al.*, 2019). The primary outcome measure was the difference of HDRS-17 scores at two-time points post-eTNS compared to baseline. Generoso *et al.* reported 8.67 points (36%) decrease in HDRS-17 scores, demonstrating a significant response with maintained medication. Shiozawa used repeated-measures analysis of variance (ANOVA) to compare HDRS-17 scores at baseline, immediately after ten days of stimulation and 15 days after stimulation cessation, controlling for time. A posthoc analysis comparing HDRS-17 scores at these two-time points demonstrated a statistically significant

difference between active and sham stimulation for a response but not for remission.

Throughout these series, there is no report of treatment-related mania (Shiozawa *et al.*, 2017). Adverse effects were primarily due to skin irritation. All studies delivered eTNS for a short period (10-60 days) with limited follow-up (15-60 days), not allowing treatment adherence to be firmly established. Two randomized and double-blind trials presented a dropout rate of 12.5% and 5%, both in studies of 2-weeks eTNS duration. The blinding assessment was addressed in a single trial and demonstrated to be poor (Generoso *et al.*, 2019).

As a token of notice, eTNS was granted FDA approval in 2019 for use in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children aged 7-12 without ongoing ADHD pharmacotherapy. Furthermore, eTNS for MDD is approved in Europe and Canada. In addition, the eTNS approval list involves epilepsy (European approval), pain disorders, and migraine (FDA approval) (Çöpur *et al.*, 2021).

McGough reports skin discoloration under the area of the patch that subsided over time with treatment interruption. Çöpur also points out compliance issues related to the daily use of the external electrodes. Given the positive results observed with eTNS, we considered that continuous subcutaneous trigeminal stimulation (sTNS) by an implantable neuromodulation system could be more advantageous.

3.5 Applications of sTNS for Orofacial Neuropathic Pain

Simultaneously to the description of transient peripheral trigeminal stimulation on a 62-year-old gentleman suffering from V3 trigeminal neuralgia by Wall and Sweet in the 1960s (Wall *et al.*, 1967), subcutaneous stimulation of the trigeminal nerve with a semi-experimental methodology was performed in 3 patients leading to pain control (Shelden, 1966). Since the mid-1980s, sTNS is an established procedure (Slavin, 2011a). The percutaneous electrode placement technique directed to the occipital (Weiner *et al.*, 1999) and

trigeminal nerves (Johnson et Burchiel, 2004) became standard approaches to chronic pain treatment in the head and face.

Unfortunately, the lack of FDA approval for this indication has precluded the interest from device-manufacturing companies towards device customization. There is limited availability to providers and patients cared outside dedicated academic centers (Slavin, 2011a; Jakobs *et al.*, 2017; Mogilner, 2020). Despite more than 50 years of literature on the topic, the level of evidence is based on analysis of small case series (Slavin *et al.*, 2006; Ellis JNS 2015; Macmahon World NS; Bina Neuromodulation 2019). The current undertaking of a multicentric, prospective controlled trial using the Halo Craniofacial Nerve Stimulator System hopefully will pave the path for more widespread use of this therapeutic option, leading to the solution of the currently available devices' limitations (clinicaltrials.gov. Clinical Trial of Wireless Cranio Facial Nerve Stimulation (CFNS) for the Treatment of CranioFacial Neuropathic Pain. StimRelieve, LLC. Identifier: NCT02729480, 2016).

Few adjustments would allow proper customization of spinal cord electrodes for subcutaneous peripheral nerve applications. The facial and skull anatomy is very peculiar, with a curved surface and a thin subcutaneous layer. The texture and malleability of the electrodes are inadequate for implantation at this site. The anchoring options are unsuitable for the anatomical area. Moreover, longer, and bendable tunneling needles should be part of the kit. Tunneling with the standard Touhy needle without the insert to allow for bending is inappropriate since it increases the chance to violate the integrity of the forehead skin. Moreover, as the tip of the needle approaches midline, it may violate the intradermal tissue by becoming superficial into the subcutaneous tissue (Ellis JNS 2015; Texakalidis Clin Neurol NS 2020). Surgeons have refined the technique aiming to overcome the "adaptation" of spinal cord stimulation electrodes to subcutaneous supraorbital (V1) and infraorbital (V2) trigeminal branches stimulation.

Despite technical refinements, hardware-related complications are still significant. Erosion, infection, and migration requires device explantation in approximately 30-35% of the cases (Johnson et Burchiel, 2004; Slavin, 2011b; McMahan *et al.*, 2019; Texakalidis *et al.*, 2020). The frequency of complications correlates significantly to the surgeon's experience, as described by Sharan in a

series of occipital nerve stimulation (Sharan *et al.*, 2015). It is remarkable that the learning curve, on the other hand, does not seem to require extraneous training. Migration and fracture rates varied from 40.3% to 2.8% when comparing surgeons with five or fewer implants vs. those with more than 10 (Sharan *et al.*, 2015). Significant more erosion was noticed among surgeons with less experience.

sTNS is minimally invasive and an attractive first step alternative among neuromodulation options. It is crucial to identify early medication non-responders. So, they can be referred to neuromodulation therapies in a staggered fashion, ideally triaged by predictors of response.

3.6 Vagal Nerve Stimulation

Vagal nerve stimulation (VNS) proved possible to affect the brain through a peripheral nerve pathway. VNS has been applied to epilepsy (De Salles et Gorgulho, 2012) and, more recently, to psychiatric disorders (Shiozawa *et al.*, 2014; Çöpur et Çöpur, 2021), such as TRD (Harden *et al.*, 2000) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) (McGough *et al.*, 2015; Volker; McGough, *et al.*, 2019).

Inadvertent stimulation of the Vagus in epileptic patients originated in the 19th century. Bilateral mechanical stimulation occurred by compression of the carotid artery in the neck with the Corning Fork, a device designed to control ongoing generalized seizures. Then, the belief was that cerebral blood flow disturbances (CBF) would cause seizures (Lanska, 2002). This device was further modified to deliver electrical stimulation to the carotid artery sheath, leading to current spread towards the vagal nerve, lying in the proximity. The goal was still to maximize carotid bulb stimulation to prevent seizures. Only in the past century, with well-designed animal models of epilepsy, was it possible to show that the vagal nerve stimulation directly affected the brain cortical electrical patterns (Bailey et Bremer, 1938; Zanchetti *et al.*, 1952).

Moreover, detailed studies in the cat showed that synchronization and desynchronization of the EEG could be achieved using different

electrophysiological parameters (Chase *et al.*, 1967). This capability was further confirmed in a dog PTZ-model of seizures using an indwelling device (Zabara, 1992). This device served as the basis of the human electrode for refractory epilepsy (Terry *et al.*, 1991). VNS proved the feasibility to affect the brain using a peripheral nerve stimulation device. Moreover, it led to the observation that patients with epilepsy treated with VNS would also improve quality of life scores and depression severity (Dodrill et Morris, 2001).

The behavioral improvement observed in epilepsy patients undergoing VNS for uncontrolled seizures instilled an enthusiasm for treating depressed patients with VNS. Since the first years of this century, observational studies supported the hypothesis of a direct effect on mood (Harden *et al.*; Elger *et al.*, 2000). These studies culminated in the hallmark randomized trial (Rush *et al.*, 2005), showing positive results for treatment of TRD, with 12 months follow-up. FDA approval was granted in 2005.

Several trials after the studies of Rush *et al.* supported the effectiveness of VNS. They strived to improve stimulation parameters and longer-term follow-up (Aaronson *et al.*, 2017), showing that the effectiveness of VNS stimulation lasts for as long as five years. The side effects were well characterized during the studies of different parameters, establishing the effectiveness and feasibility for TRD. Nevertheless, side effects profile, device cost, and mid-term success rates prevented the widespread use of VNS. It justifies the development of novel approaches to peripheral nerve neuromodulation as it is the case of the sTNS for TRD.

The mechanisms of VNS effects in mood disorders have been elusive. However, neurotransmitters dosage in the cerebral spinal fluid (CSF) of epileptic patients undergoing VNS and functional imaging studies have brought some light into possible modulation of the circuits and neurochemistry involved in depressive symptomatology. Serotonin level in the CSF was increased in patients undergoing VNS, suggesting a serotonergic effect of VNS to explain its impact on mood (Ben-Menachem *et al.*, 1995). Indeed, looking in-depth into the projections of the Vagus Nerve fibers into the brainstem, the neurochemical mechanism described seems plausible. The Vagal nerve projects to the locus coeruleus, implicating norepinephrine and serotonin as neurochemical

surrogates of VNS (Dorr et Debonnel, 2006; Krahl et Clark, 2012). Functional imaging studies with fMRI and PET scans disclosed the regional effects of VNS in the brain. These studies disclosed increased CBF as a surrogate marker of increased cortical activity in the orbitofrontal and parieto-occipital areas bilaterally, left temporal cortex, hypothalamus, and the left amygdala (Bohning *et al.*, 2001). PET studies confirmed increased CBF in the left prefrontal cortex. It corroborates the findings observed in TRD responders to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) intake (Zobel *et al.*, 2005).

3.7 Deep Brain Stimulation

Several groups have attempted deep brain stimulation for MDD as small case series or isolated case reports implanted at multiple targets and without a control group for comparison (Jiménez *et al.*, 2005; Sartorius *et al.*, 2010; Bewernick *et al.*, 2012; Schlaepfer *et al.*, 2013; Schlaepfer *et al.*, 2014; Fenoy *et al.*, 2016; van der Wal *et al.*, 2020).

For instance, the medial forebrain bundle was evaluated in 7 patients, with 6/7 being responders and 4/7 being remitters at last follow-up (range: 12-33 weeks) (Schlaepfer *et al.*, 2013). The same group evaluated DBS in the Nucleus Accumbens for 11 TRD patients (Bewernick *et al.*, 2012). At 12 months, 5/11 (45.5%) were responders. There are case reports of DBS at the inferior thalamic peduncle (Jiménez *et al.*, 2005) and lateral habenula (Sartorius *et al.*, 2010) as well.

Two targets, though, emerged as dominant in the modern literature, namely the ventral capsule/ventral striatum (VC/VS) (Malone *et al.*, 2009) and the subcallosal cingulate region (SCC) (Brodmann area 25) (Mayberg *et al.*, 2005; Lozano *et al.*, 2008). After six months of stimulation at the VC/VS (Malone *et al.*, 2009), 53.5% of patients using the 24 items- HDRS-17 or 46% of patients using the MADRS were responders. Twenty percent achieved remission. A phase 2 trial evaluating DBS at the SCC region (Lozano *et al.*, 2008) showed 60% and 55% of responders at 6 and 12 months, respectively. Eleven out of 20 patients (35%) were remitters at six months.

Results from both trials prompted the implementation of phase 3 trials, leading to disappointing results, not necessarily for these targets' lack of anti-depressive effect (Dougherty *et al.*, 2015; Holtzheimer *et al.*, 2017). The VC/VS target showed 20% of responders in the active stimulation group compared to 14.3% in the sham group after 16 weeks of stimulation (Dougherty *et al.*, 2015). The sham-controlled study of SGG DBS disclosed 10% of remitters in the active vs. 7% in the sham stimulation at six months and 18% and 7% responders at 12 months, respectively. In terms of responders, there were 17% in each arm at six months and 27% vs. 23% responders on active vs. sham groups at 12 months (Holtzheimer *et al.*, 2017).

A retrospective analysis of successful outcomes on SGG DBS pointed out that the confluence of pathways involving forceps minor, uncinata fasciculus, and cingulum bundle was a hot spot for active cathode positioning (Riva Posse *et al.*, 2014). The stimulation of this "sweet spot" seemed to correlate to successful outcomes. This hypothesis was further tested on 11 patients prospectively in the absence of a control group. Response rates were 72.7% and 81.8% at 6 and 12 months, respectively. At one year, 6 out of 11 (54.5%) were in remission. In addition to targeting refinement, adaptative trial design allowing optimization of stimulation parameters prior to randomization seems to impact final results (Choi *et al.*, 2015; Bergfeld *et al.*, 2016; Riva-Posse *et al.*, 2018).

It is important to highlight that the results obtained with DBS so far are encouraging, despite the early interruption of both phase 3 trials based on futility analysis. One must consider that the population treated with DBS is more refractory than the population enrolled on eTNS, TMS, and on the current sTNS trial. The significant differences in eligibility criteria between both techniques are that DBS patients were required to fail four or more medications, with three failures during the current depression episode, failed psychotherapy, and a large percentage of patients also failed ECT. Mean baseline scores of HDMS-17 at enrollment are usually 2 to 4 points higher than TNS trials for depression.

3.8 Considerations About Neuromodulation Techniques Applied to MDD

Careful consideration regarding the level of invasiveness, the robustness of stimulation, effectiveness, and side effects profile calls for distinct levels of disease severity, treatment resistance, and ultimately timing for indication of a given therapy. TMS is more attractive than sTNS and DBS. Therefore, it is very reasonable to attain indication after a single drug failure. Furthermore, complications related to TMS are reversible and the most severe of them, i.e., triggering a seizure episode, is rare. However, success rates and the need for continuation therapy in a significant proportion of patients prompt the search for a more invasive and long-lasting alternative.

Results from eTNS trials are optimistic. It is very safe, user-friendly, and without significant adverse events. Nonetheless, the evidence is limited to a small number of subjects, treated for a short period and, most importantly, with limited follow-up. Due to daily electrode use, more extended stimulation periods may be hampered by adherence issues and potentially more prominent skin reactions. Once effect duration is well established, it may help patients as a stand-up alone technique or as a triage step for surgical implantation of continuous subcutaneous trigeminal stimulation.

The vagal nerve stimulation is the only one with regulatory approval and long-term follow-up among the three surgical options. The research quality showing its results and elucidating the mechanisms of action is remarkable. Hoarseness, arrhythmias, and an implanted prosthesis hinder enthusiasm for surgery. VNS did not become widely accepted due to relatively modest success rates in the short-term, adverse events profile, and reimbursement limitations. A relevant drawback is the lack of a predictor for efficacy. Patients and referring physicians struggle to recommend the implant without a personalized biomarker, even though long-term results demonstrate close to a 70% success rate. The non-invasive auricular vagal nerve branch device may work as a triage method to overcome this limitation.

Subcutaneous trigeminal stimulation for MDD was first applied in this study. sTNS will face similar challenges to the ones described for VNS. However, the surgical procedure carries less risk. There is no critical vascular structure nearby,

and damage to the trigeminal nerve is not a complication listed in the series of patients treated for orofacial pain. Also, the side effect profile seems milder since hoarseness is a prevalent limitation of patients' adherence to vagal nerve stimulation. A physiological basis for the risk of cardiovascular complications exists and will be discussed further in section 3.10. However, so far, it has not been a concern in the series of patients treated for neuropathic facial pain.

DBS for MDD has reached a new level of sophistication for targeting. However, one needs to keep in mind the reproducibility of DBS targeting using diffusion tensor imaging (DTI). There is a broad variation among DTI acquisition protocols, and their impact on final targeting is still unknown. This problem can be overcome with the improvement of tractography techniques but will likely require standardization across centers. It is also possible that the profile of patients aiming to accept DBS or sTNS may differ, as only more severely resistant patients are likely to accept an invasive procedure in the brain. sTNS procedure and programming is more straightforward and faster compared to DBS.

3.9 Mechanism of Action of Trigeminal Stimulation

3.9.1 Anatomy and Physiology of the Trigeminal Pathway

The trigeminal nerve is the largest cranial nerve in the human body, composed of sensitive and motor roots (Bathla et Hegde, 2013). It provides sensory innervation to the anterior 2/3 of head and face skin, cornea, intrabuccal mucosa, paranasal sinuses mucosa, intracranial duramater, intracranial blood vessels, and motor function of the masticatory muscles, tensor tympani, and tensor veli palatini. The three branches of the trigeminal nerve, namely V1 (ophthalmic), V2 (maxillary), and V3 (mandibular), enter the skull base through the orbit fissure, foramen rotundum, and ovale, respectively. Then, they converge into the Gasserian ganglia, also known as semilunar ganglia, lodged inside the Meckel's cave. The V3 branch is joined by the motor root of the trigeminal nerve after exiting the skull base to form the mandibular nerve.

From the Gasserian ganglia, the trigeminal nerve traverses the pre-pontine cistern to enter the pons. There are four trigeminal nuclei at the brainstem: mesencephalic, motor, sensory principalis, and spinalis. The spinalis nucleus is further subdivided into caudalis, interpolaris, and oralis. The principalis and caudalis together are named trigeminal sensory nuclear complex (Henssen *et al.*, 2016). The motor and sensory principalis nuclei are located at the level of the entrance point of the trigeminal nerve in the pons, lying into the pontine tegmentum.

The sensory principalis nucleus mediates light touch and pressure. The subnucleus caudalis of the spinalis nucleus extends from C3 to the obex. It is consistent with the dorsal laminae of the cervical spinal cord. Fibers emerging from laminae I, V and VI carry pain and temperature information to the thalamus. The interpolaris subnucleus is related to vibrissae sensitivity in rodents and receives information from the auriculotemporal areas (Jacquin *et al.*, 1983). Fibers projecting from the oral mucosa enter this nucleus, as well as the sensory principalis nucleus. Subnucleus oralis, the most rostral of the spinalis nucleus, extends from the facial nerve nucleus to the motor nucleus of the trigeminal nerve in the pons. Its fibers join the afferences of the sensory principalis nucleus and project to the ventral posterior medial nucleus (VPM) of the thalamus. Sensory principalis and spinalis nuclei carry pain, temperature, and mechanoreceptive information from the head and intrabuccal cavity. The mesencephalic nucleus lies in the transition of pons and midbrain. It is responsible for proprioception, receiving mainly input from V3. The Motor nucleus provides efferences to masseter, temporalis, medial and lateral pterygoid muscles, tensor tympani, and tensor veli palatini.

The ventral portion of the sensory principalis nucleus originates the trigeminal lemniscus known as ventral trigemino-thalamic tract, which also receives afferences from the subnucleus oralis and interpolaris of the nucleus spinalis (Henssen *et al.*, 2016). The dorsal portion of the sensory principalis nucleus originates the dorsal trigeminal-thalamic tract, composed of ipsilateral and contralateral fibers from the spinalis nucleus. Both trigeminal-thalamic tracts synapse at the ventral posterior medial (VPM) nucleus of the thalamus. The ventral portion crosses midline while the dorsal tract sends bilateral projections.

The projections from the caudalis subnucleus terminate at the contralateral VPM and bilaterally to the posterior portion of the mediodorsal nucleus of the thalamus. These projections to the mediodorsal thalamic nucleus are probably specific from primates (Ganchrow, 1978).

The medial thalamic nuclei comprise the dorsal, central, and ventral subnuclei. These nuclei process unpleasantness secondary to sustained and intense painful stimuli (Huang *et al.*, 2019). The medial dorsal thalamic (MD) nuclei send and receive connections from the basal ganglia and prefrontal cortex, believed to be related to working memory and behavioral flexibility. MD nuclei are part of the limbic cortical-basal ganglia-thalamocortical loop (Lusk *et al.*, 2020). Additionally, there is a small projection towards the medial division of the posterior nucleus of the thalamus (Ganchrow, 1978).

Ipsilateral intra-trigeminal fibers connect the sensory principalis nucleus to the spinalis nucleus. Some afferences may convey information from the nucleus principalis through the intra-trigeminal fibers to the MD nuclei. The VPM projects to the primary somatosensory cortex (S1) and, together with projections from the VPL nourished by fibers from the lateral spinothalamic tract, corresponds to the lateral pain network. S1 also receives thalamic projections from the posteromedial nucleus (POm), which originates from the paralemniscal fibers (Wimmer *et al.*, 2010). The lateral pain pathway is responsible for the sensory-discriminative domains of the pain (Kenshalo *et al.*, 1988; Bushnell et Duncan, 1989; Bushnell *et al.*, 1999).

A third tract originates from the subnucleus caudalis that course into the periaqueductal grey area (PAG) (Henssen *et al.*, 2016). The PAG projections fully described in animal studies (Bragin *et al.*, 1984) have been validated into DTI based studies in healthy humans. PAG projects to the thalamus, prefrontal cortex, hypothalamus, and amygdala (Hadjipavlou *et al.*, 2006). Connections to the perigenual anterior cingulate cortex lacked identification in humans' DTI study. These connections may have been poorly depicted, possibly due to technical limitations of tractography to identify these fibers in the vicinity of the massive corpus callosum tracts.

In monkeys and rodents, some fibers from the subnucleus interpolaris turn dorsomedially, passing through the parvicellular reticular formation, entering the

nucleus of Tractus Solitarius (NTS) (Beckstead et Norgren, 1979; Zerari-Mailly *et al.*, 2005). The NTS connects to multiple areas, such as the parabrachial nucleus, raphe nuclei, reticular formation, hypothalamus, other limbic structures such as the amygdala, insula, and lateral prefrontal cortex (Jean, 1991). The NTS virtually receives projections from all its efferences.

The brainstem connections to the prefrontal cortex described above highlight how the brainstem influences crucial structures involved in executive functions, processing feelings, thoughts, and actions (Ong *et al.*, 2019). It is speculative whether these trigeminal projections into the NTS, dorsomedial thalamic nuclei, and PAG explain the eTNS mechanism of action in major depression.

The described pathways provide an anatomical basis for a trigeminal participation in the default nodal network involved in psychiatric conditions namely depression and obsessive-compulsive disorder. Evaluation of facial expression as a potential objective biomarker of therapy response (Jiang *et al.*, 2021) is under investigation. The involved loop in facial expression encompasses efferences from the limbic structures that generate afferences to the default mode network.

3.9.2 Neuromodulation Mediated by eTNS

Schoenen (Schoenen et Coppola, 2018) reviewed the literature on action mechanisms of external trigeminal stimulation for migraine using the Cefaly® device (Cefaly Technology sprl, Seraing, Belgium). Stimulation parameters ranged from 60 to 120Hz, 16mAmp, and 250 microseconds. Studies using FDG-PET (Magis *et al.*, 2011; Magis *et al.*, 2017), functional MRI (Russo *et al.*, 2017), and pain-related evoked potentials (Vecchio *et al.*, 2018) converged to show abnormal activity in the perigenual anterior cingulate cortex (ACC). These findings suggest a segmental direct gating effect in the trigeminal pathway as a mechanism of action of eTNS. In addition, the authors postulate a direct modulation of brain activity in the ACC and orbitofrontal cortex (OFC) (suprasegmental level effect).

FDG-PET studies in migraine patients showed decreased baseline metabolism at the ACC and OFC in comparison to controls (Magis *et al.*, 2017). There was a normalization of the uptake after three months of eTNS treatment. Another study using FDG PET on cluster headache patients described increased ACC uptake among responders to occipital nerve stimulation (Fumal *et al.*, 2006). Interestingly, Mayberg (Mayberg *et al.*, 2005) observed an increased activity at baseline measured by cerebral blood flow PET (CBF PET) in the subgenual cingulate cortex of depressed patients. After successful deep brain stimulation at the ACC with 130Hz, 60 microsec, and 4.0 Volts, CBF PET activity at the subgenual ACC was below the level of uptake observed in controls. The uptake of CBF PET at the frontal lobes and dorsal cingulum was decreased prior to DBS and normalized after successful stimulation. This pattern mimics results observed in responders treated with antidepressants.

Independently of specific findings regarding metabolic activity in headache vs. depressed subjects, the same regions are affected and showed normalization of metabolic activity after successful treatment for the distinct conditions. In addition, a literature review (Schoenen et Coppola, 2018) shows that eTNS enables modulation in the perigenual ACC and thalamocortical loop involved in multiple conditions such as pain, epilepsy (DeGiorgio *et al.*, 2013), and psychiatric diseases (Cook *et al.*, 2013; McGough *et al.*, 2015; McGough *et al.*, 2019).

It is also relevant to consider neuroplastic changes involving the limbic-basal ganglia-thalamocortical circuitry in migraineurs and chronically depressed patients. Therefore, we are comparing metabolism on distinct patterns of neuroplasticity at baseline. Regardless of the pathology and baseline condition, both populations, after successful treatment, expressed normalization of the brain metabolism in almost all affected areas. Moreover, electrical stimulation parameters differ substantially. The eTNS used frequencies ranging from 60 to 100 Hz and large pulse width (250 microsec), while the DBS patients used 130 Hz and low pulse width (60 microsec). Frequency ranging from 60 to 130 Hz may trigger opposite effects on the neuronal activity as we know from subthalamic stimulation for Parkinson's disease (Zibetti *et al.*, 2016). Here we compare

stimulation delivered to different targets (V1 branch of the trigeminal nerve vs. subgenual cingulate cortex) by distinct stimulation parameters.

Interestingly, perigenual ACC connects to the hypothalamus, explaining sleep disturbances in depressed patients. (Boehringer *et al.*, 2015). eTNS at high intensities (16 mAmp) and frequencies (120Hz) led to compromised attention and vigilance among healthy controls (Schoenen et Coppola, 2018). The Cefaly most used frequencies were 60 or 100 Hz, and no such effect was reported.

The broad connections of the trigeminal pathway enlighten how environment awareness, provided by sensory information, can modulate emotional and survival-related responses.

3.10 Trigeminal Cardiac Reflex

The trigeminal cardiac reflex (TCR) was first described in 1870 (Kratschmer, 1870). The classical definition is a sudden drop of more than 20% of heart rate accompanied by blood pressure changes, gastric hypermotility, and even apnea while manipulating the trigeminal nerve (Meuwly *et al.*, 2015). It occurs in 50 to 80% of trigeminal neuralgia cases submitted to percutaneous compression of the Gasserian ganglia (Brown et Preul, 1988; Chen *et al.*, 2012; Qin et Wang, 2020). Schaller *et al.* demonstrated that manipulation of the trigeminal nerve from the Gasserian ganglia towards the pons could also trigger this reflex, as noticed in 14% of microneurosurgery procedures in the posterior fossa involving manipulation of the trigeminal nerve (Schaller *et al.*, 1999). These observations led to TCR classification into central, gasserian, and peripheral subtypes (Meuwly *et al.*, 2015).

Interestingly, blood pressure can rise or drop, according to the central or peripheral origin. The peripheral TCR is often associated with hypertension, while the central is more frequently associated with hypotension. A new proposition of TCR definition based on two major (plausibility and reversibility) and two minor (repetition and prevention) criteria emerged (Meuwly *et al.*, 2017).

The most recent physiopathology model of TCR involves stimulating trigeminal afferences carrying information through the Gasserian ganglia to the

sensory principalis nucleus trigeminalis, located at the floor of the IV ventricle. Internuncial fiber of the reticular formation would activate efferences at the nucleus Ambiguous and dorsal motor nucleus of the Vagal nerve. The parasympathetic vagal fibers prompt the cardioinhibitory response. The motor portion of the loop is a pathway involved in the vasovagal and diving reflexes. There is mixed activation of sympathetic and parasympathetic systems leading to potential hypertension and bradycardia. When the activation is more central, the sympathetic fibers' participation is less intense, explaining hypotension accompanying bradycardia. When peripheral trigeminal stimulation triggers the reflex, sympathetic participation is more prominent, explaining normotension or hypertension together to parasympathetic response (i.e., bradycardia).

Chowdhury (Chowdhury et Schaller, 2017) conducted a literature search on chronic TCR, which seems to be largely underestimated. The intensity of the symptoms is milder and vaguer, characterized by nausea/vomiting and bradycardia. So, the authors believe that many cases are not properly diagnosed. The classical reflex cardiovascular response is intense and short-lasting, terminated with discontinuation of the mechanical or chemical blockage of the parasympathetic response. The chronic definition involves changes persisting for over a day after the procedure or trauma to the nerve. The peripheral TCR was significantly more common than the central. The V1 branch was also the most common trigger of chronic presentations, possibly because it is the shortest trigeminal branch and the sole pure sensory one. (Chowdhury et Schaller, 2017).

The current study involves continuous, direct stimulation of the intact V1 branch bilaterally. We sought to investigate if sTNS would trigger acute or chronic TCR among MDD participants.

4 MATERIAL AND METHODS

4 MATERIAL AND METHODS

4.1 Trial Design

We conducted a phase 2, single-center, double-blinded, randomized controlled trial of subcutaneous trigeminal nerve stimulation for refractory unipolar MDD in 20 patients. There was a randomized phase lasting six months, from wk2 to wk26, followed by an open-label phase lasting additional six months, from wk27 to wk50 (Figure 1). A one-way crossover occurred after the initial 12 weeks of sTNS (wk14). All patients received active stimulation for additional 24 weeks (open-label phase). This study was registered at clinicaltrials.gov under identifier NCT02239809.

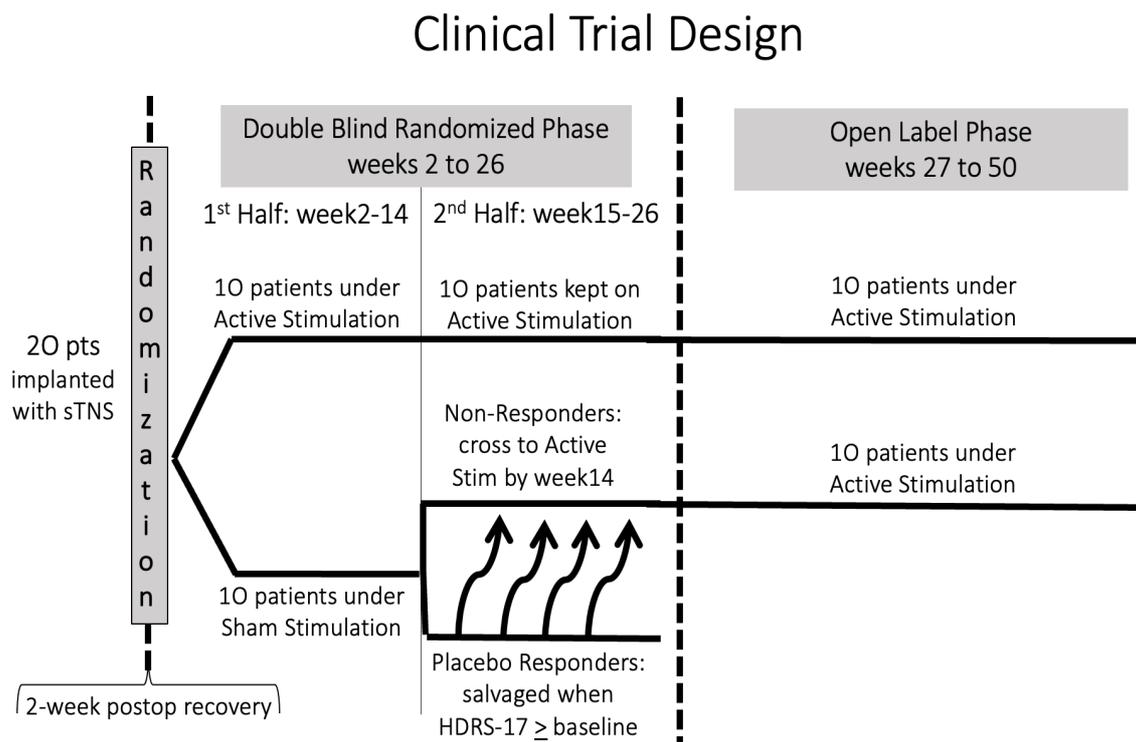


Figure 1 - Study design

Legend: All 20 participants were implanted with the sTNS system within four weeks from enrollment. Patients returned two weeks later for suture removal and randomization to active or sham (off) sTNS. The 2-week interval allotted time for proper healing since the electrodes lay in close contact with the trochlear and supraorbital branches of the trigeminal nerve. Ten subjects were randomized to active stimulation during the following 12 weeks (from wk2 to wk14). The ten subjects under sham stimulation had the stimulation turned on for one minute during the visits to

establish the sensory threshold. Sham participants were discharged with stimulation off, while the active stimulation subjects had the threshold decreased by 0.1-0.2V and no longer experienced paresthesia at discharge. The electrophysiologist was the only researcher unblinded to the stimulation status. Therefore, at each visit, all participants experienced transient paresthesia at the forehead assuring the protocol masking. At wk14, the ten patients under active stimulation remained as such. The patients under sham sTNS had the stimulation turned on at wk14 only if their current HDRS-17 was similar or worse than baseline (i.e., one-way crossover). If they presented any improvement from baseline (i.e., placebo response), the stimulation was turned on for one minute, but they were discharged off. Sham patients under placebo effect could remain off stimulation for as long as the end of the randomized period. The psychiatrist evaluated participants during bimonthly visits. As soon as the HDRS-17 score raised to baseline levels, they were salvaged to active stimulation. The electrophysiologist annotated when every patient in the sham arm started active stimulation during the second half of the randomized period (wk14-wk26). An interim efficacy analysis would occur if placebo responders lasted until the end of the randomized period (i.e., 24 weeks). All participants received active stimulation during the open-label phase (wk 27 to wk 50, i.e., additional 24 weeks).

4.2 Research Location

Participants were evaluated, operated on, and followed up at Hospital do Coração (Hcor) facilities. In addition, research meetings occurred at GRUDA and the Neurosurgery Discipline of FMUSP. The location of all facilities is in São Paulo city.

4.3 Ethical Approvals

This research project was part of a Ph.D. thesis. The clinical trial was a collaborative effort of the Research Institute of Hospital do Coração (IEP-HCor) with the Program of Affective Disorders (GRUDA) at the Institute of Psychiatry (IPq) from Hospital das Clínicas, Faculty of Medicine, State University of São Paulo (FMUSP) and Neurosurgery Discipline, Neurology Department of FMUSP.

The thematic area was 'new therapeutic invasive procedures. Hence, approval from the National Committee of Ethics in Research (CONEP) was required (Appendix A).

The clinical trial was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, Good Clinical Practice guidelines, Document de Las Americas, and Resolution nº 196 from the Brazilian Ministry of Health. Furthermore, local ethics

committee approval was obtained from Hospital do Coração (Hcor) (Appendix B) and the Faculty of Medicine, University of São Paulo (FMUSP) (Appendix C).

Granted approvals are as follow:

4.3.1 Teaching and Research Committee (CEP) of Faculty of Medicine, University of São Paulo (FMUSP)

✧ CAAE: 09303612.9.2001.0065

✧ Report Number: 2.235.081

4.3.2 Teaching and Research Committee (CEP) of Hospital das Clínicas FMUSP

✧ CAAE:09303612.7.3001.0068

✧ Report Number: 2.162.204

4.3.3 Teaching and Research Committee (CEP) of Hospital do Coração (Hcor)

✧ CAAE: 09303612.9.0000.0060

✧ Report Number: 2.048.351

4.3.4 National Committee of Ethics in Research (CONEP)

✧ CAAE:09303612.9.0000.0060

✧ Report Number: 2.061.266

All patients signed the informed consent (Table 1).

Table 1 - Study Visits Schedule per patient, detailing data acquisition at every time point

Timeline	wk-3	wk-2 (BL)	wk-1 (Pre-op)	wk0 (Surgery)	wk2	wk3	wk4	wk6	wk8	wk10	wk12	wk14	wk15	wk16	wk18	wk20	wk22	wk24	wk26	wk27/28	wk30	wk34	wk38	wk42	wk46	wk50	
Recruitment	X																										
Eligibility	X																										
Consent		X																									
Medical History	X																										
Medication Adherence		X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Psychiatric Evaluation		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Clinical Examination		X																									
Neurosurgical Evaluation		X	X	X	X							X							X							X	
PreOP Exams		X	X																								
sTNS Implant				X																							
Randomization					X																						
HMDS-17	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BDI-SR		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IDS30-SR		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
UKU Side Effects		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Q-LES-Q		X									X								X							X	
SF-36		X									X								X							X	
BMI and Vital Signs		X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
sTNS Programming					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Randomized Phase					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X								
One-way Cross Over											X	X	X	X	X	X	X	X									
Open Label Phase																				X	X	X	X	X	X	X	

4.4 Patient Population

We included 20 patients, 18 to 65 years old, harboring the diagnosis of treatment-resistant major unipolar depression. Candidates were recruited by internet posts on the research facility's website (IEP-Hcor) or referred by psychiatrists.

Candidates completed a standardized protocol (Mind Screen Software, Global Mind Screen/LABS groups, Global Mind Screen Group Pty Ltd, North Perth, Australia). In addition, the psychiatrist conducted a face-to-face interview with potential eligible participants. Enrollment evaluation consisted of a structured clinical interview with the application of the HRDS-17 and the Structured Clinical Interview for DSM Disorders (SCID). MDD was diagnosed based on medical history and per the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV-TR (DSM 4th edition) criteria. All 20 participants presented at least one episode of at least 1-year duration diagnosed by SCID version DSM IV-TR. The strict definition of treatment resistance criteria was the failure of at least three antidepressant medications administered at appropriate dosage and time during the current depressive episode. The psychiatrist also recorded the failure of other treatment modalities such as psychotherapy, ECT, and TMS.

The interview also confirmed the current use of antidepressant medications at therapeutic doses, stable, for a minimum of 6 weeks prior to evaluation. Table 1 provides details about the eligibility for enrollment of the screened participants through Mind Screen software. These candidates had the diagnosis confirmed through a structured face-to-face psychiatric interview (SCID).

The medication regimen (including benzodiazepines) was to remain the same during the trial. A modification would be allowed only by recommendation of the study psychiatrist due to depression aggravation. Suicidal risk/attempt identified during scheduled visits would trigger admission to the psychiatric ward at the IPQ of FMUSP. Extra visits were allowed depending upon the psychiatrist and neurosurgeon recommendations.

4.5 Inclusion Criteria

The following criteria were observed:

1. Age: 18 to 65 years-old;
2. Diagnosis of refractory MDD characterized by 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17, range: 0-52 with higher scores representing more severe depression) ≥ 14 (corresponding to moderate or severe depression (Rush *et al.*, 2006), item 1 (depressive mood) ≥ 2 (Williams, 1988);
3. Participants must have failed at least three but no more than six trials of antidepressants lasting a minimum of six weeks;
4. Participants must be under a stable medication regimen for at least six weeks;
5. Participants should present a low suicidal risk;
6. Participants must have familial support;
7. Participants must have the capability to provide informed consent.

4.6 Exclusion Criteria

Exclusion criteria were:

1. Lack of consent capability from a mental or legal standpoint;
2. Participants of clinical trials including medication or devices during the past six weeks;
3. Additional psychiatric diagnosis on DSM-IV-TR axis during the past year;
4. Patients harboring the diagnosis of bipolar disorder, schizoaffective disorder, psychotic depression, dementia throughout life, delirium and/or use of licit or illicit drugs for the past six months (except caffeine and nicotine); eating disorders for the past year, OCD for a lifetime; PTSD during the past year, generalized anxiety disorder, social phobia;
5. Patients with other psychiatric co-morbidities considered limiting to adherence to the study protocol;

6. Suicidal risk by clinical criteria or HDRS-17 score ≥ 4 on suicide item;
7. If being treated with psychotherapy or other non-pharmacological therapies (hypnosis, etc.), must not be enrolled in the program for a period not shorter than 12 weeks prior to trial enrollment. No changes in psychotherapy intensity during the past six weeks from trial initiation;
8. Treatment with electroconvulsive therapy, transcranial magnetic stimulation (ECT/TMS) for the past six months;
9. Deep brain stimulation (DBS), Vagal Nerve implant (VNS), neurosurgery, brain tumor, or trauma for the lifetime;
10. Stroke, neurodegenerative diseases, or epilepsy for the lifetime except for febrile seizures;
11. Abnormal TSH/T4/T3 hormonal levels during the past three months of study enrollment;
12. Current hormonal therapy;
13. Current pregnancy or planning to get pregnant during the yearlong study duration;
14. Unwillingness to use contraception methods.

The full description of the protocol is published (Gorgulho *et al.*, 2019).

4.7 Criteria for Discontinuation of participation in the Clinical Trial

1. Occurrence of surgical complications such as infection;
2. Lack of adherence to the protocol by the patient that renders the collection of data unreliable;
3. Subject wishing to interrupt participation in the study before the conclusion of the trial.

4.8 Randomization

Patients were randomized at a 1:1 ratio to continuous trigeminal stimulation vs. no stimulation for 24 weeks. Randomization was performed through a

validated computer software available through the IEP-Hcor with blocks of variable sizes. The randomization is central, web-based, and accessed by the electrophysiologist of the study. Randomization took place on the postoperative visit (wk2) when sutures were removed, and stimulation was turned on (either active or sham).

4.9 Informed Consent

All patients received informed consent at wk-3 during the eligibility visit. Full disclosure about the experimental nature of the treatment of TRD with sTNS was provided, and a detailed explanation of the surgical implant procedure and the protocol visits, including the randomization period. They had the opportunity to ask questions to the neurosurgeon and the psychiatrist. Potential participants received a copy of the informed consent to take home and discuss with their family members. One week later (wk-2 – Table 1), they returned to sign the informed consent at wk -2 and clarify further doubts.

The informed consent is attached to Appendix D.

4.10 Sociodemographic and Clinical Evaluation

Sociodemographic characteristics encompassed age, gender, ethnicity, educational level, current employment status, and marital status.

Age at first depression episode, duration of the disease and current depressive episode, number of prior episodes, detailed registration of prior treatment failures confirmed the chronicity and refractoriness of MDD. We collected dosage and treatment length information with medications, including benzodiazepines, prior psychotherapy, ECT, and TMS. Those under psychotherapy were oriented to maintain the current treatment without modifications. In addition, depression features, family history for psychiatric diseases, habits, and prior suicide attempts were recorded. We carefully evaluated the presence of clinical comorbidities or risk factors for the surgical

procedure. The preoperative evaluation consisted of blood tests, cardiac evaluation by a general physician, and thoracic X-ray (Table 1). Once the psychiatrist and the neurosurgeon confirmed the criteria of TRD and clinical suitability for the procedure, participants proceeded to surgical implantation of the device.

4.11 Rating Scales Assessment

The following psychiatric scales and forms were used to register depression severity and side effects secondary to the surgical procedure, the implanted device, and electrical stimulation.

4.11.1 17 Item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17)

HDRS-17 comprises 17 items, and scores range from 0 to 52, with higher numbers indicating more severe depression (Williams, 1988) (Appendix E).

HDRS-17 scores prior to stimulation were collected at enrollment (wk-2) and randomization (wk2) visits. The average of both HDRS-17 scores was used as a composite baseline score. HDRS-17 were collected biweekly until wk26 to determine the duration of the placebo effect (Table 1).

Depression severity according to HDRS-17 scores were: 8-13: mild depression, 14-19: moderate depression, 20-25: severe depression, and 26+: very severe depression (Rush *et al.*, 2006).

Categorical analysis of HDRS-17 results was also performed. Complete responders were defined as $\geq 50\%$ HDRS-17 score improvement compared to baseline. Partial responders presented $\geq 20\%$ and $< 50\%$ HDRS-17 score improvement. Remitters were defined as ≤ 7 points on HDRS-17.

A single trained psychiatrist, blinded to sTNS condition, applied the HDRS-17 scale on patients.

4.11.2 Beck Depression Inventory Self Rated (BDI-SR)

BDI-SR comprises 21 categories of symptoms and attitudes containing 4 to 5 self-evaluative statements, each graded with numerical values varying from 0 to 3 points. The total score ranges from 0 to 63, with higher numbers indicating more severe depression (Beck *et al.*, 1961).

Composite baseline scores were calculated as the mean of BDI-SR at wk -2 and wk2. The baseline score was compared per group and as an entire cohort at wk14, 26 and 50.

4.11.3 Inventory of Depressive Symptomatology 30 item self-rated (IDS30-SR)

IDS30-SR is a 30 item self-rated questionnaire whose final score represents the sum of 28 out of 30 items. The total scores range from 0 to 84, with higher numbers representing more severe depression (Rush *et al.*, 1996; Rush *et al.*, 2000). The final score is based on 28 items since the variables weight gain or loss, and appetite gain, or loss are self-excluding. Each item scores on a 0 to 3 scale, with 0 being the absence of pathology and 3 representing severe pathology.

Composite baseline scores were calculated as the mean of IDS30-SR at wk -2 and wk2. The baseline score was compared per group and as an entire cohort at wk14, 26, and 50.

4.11.4 Short Form 36 Quality of Life (SF 36)

The Short form-36 quality of life is a multipurpose health survey composed of 36 questions encompassing eight domains. The grouping of 4 domains named physical functioning, role physical, bodily pain, and vitality represents the measures of the physical composite scale. The other four domains defined by emotional role functioning, mental health, general health perception, and social

role functioning account for the composite mental scale. The scores range from 0 to 100, with lower numbers indicating more severe disability (Ware et al., 1992).

The between-groups comparison was conducted at wk14. Scores were compared to the baseline condition (wk-2) at wk26 and 50 due to one-way crossover and open-label trial design, which precluded between groups comparison (Figure 1).

4.11.5 Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q)

Quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire (Q-LES-Q) is a 93-item self-rated questionnaire, with 91 items grouped in eight summary scales. Five of the summary scales apply to all subjects, while three are scored only if appropriated (study, work employment etc.) Each of the 93 questions scores with a 5-point scale. Higher numbers indicate greater enjoyment and life satisfaction, converting the raw scores into a percentage of the maximal score possible (Endicott *et al.*, 1993). The questionnaires were acquired at wk-2, wk14, wk26, and wk50 (Table 1).

4.12 Adverse Events

4.12.1 Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side-Effects Scale (UKU Side Effect Scale)

UKU is composed of 48 items, and each one scored on a 4-point scale described as 0 = not or doubtfully present, 1 = present to a mild degree, 2 = present to a moderate degree, 3 = present to a severe degree. The items cluster into four sub-groups: psychic, neurological, autonomic, and other. The range is from 0 to 144 points, with higher numbers indicating worse side effects (Lingjaerde *et al.*, 1987).

4.12.2 Adverse Event Report Form

A report (Figure 2) was filled at every visit when the patient reported an adverse event. The form attended the Medical Dictionary for Regulatory Activities. The adverse events were classified as related to the study protocol, surgical procedure, or electrical stimulation. The likelihood was rated as probable, possible, unlikely, or not related.

During all visits, participants were asked about the occurrence of a side effect. The severity was rated as severe, moderate, or mild. An additional specific form for severe adverse events existed.



**Proposta de Estudo de Estimulação Elétrica Bilateral Subcutânea do Nervo Trigêmeo
para o Tratamento de Depressão Maior Unipolar**

Investigadores Principais: Dr. Antônio F. De Salles CRM 134.081 Dra. Alessandra Gorgulho CRM 87.325

Nº de Registro no Estudo: _____ Nome do Paciente: _____

VISITA NÚMERO: _____ Data: ____/____/____ **PROTOCOLO** **EXTRA**

Nome do Responsável: _____ Especialidade: _____

EVENTOS ADVERSOS

Número do Evento Adverso: _____

Diagnóstico: _____

Data do Início: ____/____/____

Pré-cirurgia? SIM NÃO _____

Durante a cirurgia? SIM NÃO

Pós-cirurgia? SIM NÃO Horas após: _____ Dias após: _____

Pré estimulação? SIM NÃO

Durante estimulação? SIM NÃO

Pós-estimulação? SIM NÃO Horas após: _____ Dias após: _____

O evento continua? SIM NÃO

O evento resolveu? SIM NÃO Sem sequela Com sequela: _____

Data da resolução: ____/____/____

Severidade: Leve Moderado Grave (completar formulário específico EAG)

Evento Adverso é relacionado ao **Estudo**? Obs.: _____

Provavelmente SIM NÃO

Possivelmente SIM NÃO

Pouco Provável SIM NÃO

1

Figure 2 - Completed form reporting adverse events

continue

continuation



**Proposta de Estudo de Estimulação Elétrica Bilateral Subcutânea do Nervo Trigêmeo
para o Tratamento de Depressão Maior Unipolar**

Investigadores Principais: Dr. Antônio F. De Salles CRM 134.081 Dra. Alessandra Gorgulho CRM 87.325

Não Relacionado SIM NÃO

EVENTOS ADVERSOS

Especificamente relacionado à **cirurgia**? Obs: _____

Provavelmente SIM NÃO

Possivelmente SIM NÃO

Pouco Provável SIM NÃO

Não relacionado SIM NÃO

Especificamente relacionado à **estimulação elétrica cerebral**? Obs: _____

Provavelmente SIM NÃO

Possivelmente SIM NÃO

Pouco Provável SIM NÃO

Não relacionado SIM NÃO

Especificamente relacionado a algum **procedimento** que consta no **protocolo do estudo** (avaliação pré ou pós operatória)? Obs: _____

Provavelmente SIM NÃO

Possivelmente SIM NÃO

Pouco Provável SIM NÃO

Não relacionado SIM NÃO

Classificação:

- Pós-cirúrgico Pós Estimulação
- Agudo (início até 48 horas) Agudo (início até 7 dias após sessão estimulação)
- Sub-agudo (início entre 48 hs e 30 dias) Sub-agudo (início após 7 dias até 30 dias)
- Crônico (início após 30 dias até 12 meses) Crônico (início após 30 dias)

2

Figure 2 - Completed form reporting adverse events

continue

continuation



Proposta de Estudo de Estimulação Elétrica Bilateral Subcutânea do Nervo Trigêmeo para o Tratamento de Depressão Maior Unipolar
 Investigadores Principais: Dr. Antônio F. De Salles CRM 134.081 Dra. Alessandra Gorgulho CRM 87.325

EVENTOS ADVERSOS SEVEROS (EAS)

Sumário dos eventos, condições clínicas dos participantes, condição médica inicial, resultados de exame clínico, resultados de exames laboratoriais relevantes, curso clínico, complicações decorrentes do evento adverso e condição médica atual. Inclua mudanças de medicações e de estimulação elétrica cerebral associadas ao evento. Se a data em que o evento adverso severo ocorreu difere da data do início do efeito adverso, inclua ambas. Se houver sequela em decorrência do EAG, descreva em detalhes. Se você gostaria de prover documentos adicionais, favor enviar o fax para Dra. Alessandra Gorgulho ou Dr. Antonio De Salles no número (11) 3886 4695 ou arquivo pdf para os e-mails: agorgulho@hcor.com.br ou adesalles@hcor.com.br

História Relevante: Por favor descreva fatos relevantes da história médica e, se aplicável, comente sobre a relação entre esse evento e outro(s) efeito(s) adverso(s) /efeito(s) adverso(s) severo(s).

O prazo para reportar a ocorrência de efeito adverso severo ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é de 1 dia útil

4

Figure 2 - Completed form reporting adverse events

continue

conclusion



**Proposta de Estudo de Estimulação Elétrica Bilateral Subcutânea do Nervo Trígêmeo
para o Tratamento de Depressão Maior Unipolar**

Investigadores Principais: Dr. Antônio F. De Salles CRM 134.081 Dra. Alessandra Gorgulho CRM 87.325

CEP contatado em: DATA ____/____/____ Horário ____ : ____ hs
Nome da pessoa que contactou o CEP: _____

Candidato para continuar o Estudo? SIM NÃO

Nº de Registro no Estudo: _____ Nome do Paciente: _____
VISITA NÚMERO: _____ Data: ____/____/____ PROTOCOLO EXTRA
Nome do Responsável: _____ Especialidade: _____

RELATÓRIO DE DESVIO DE PROTOCOLO

1. Critério de inclusão? SIM NÃO
2. Preparação para cirurgia? SIM NÃO
3. Protocolo de Imagem? SIM NÃO
4. Protocolo de Seguimento? SIM NÃO
5. Exames de Sangue? SIM NÃO
6. Exames de Urina? SIM NÃO
7. Visita? SIM NÃO _____
8. Uso de droga que afete peso (diuréticos, antidepressivos, etc.)?
 SIM NÃO _____
9. Mudança do costume alimentar?
 SIM NÃO
10. Quebra do Protocolo de Estimulação?
 SIM NÃO
11. Outra cirurgia bariátrica? SIM NÃO _____

Candidato para continuar o Estudo? SIM NÃO

5

Figure 2 - Completed form reporting adverse events

4.13 Surgical Procedure

The unique shaving and operative field preparation are depicted in Figure 2. An arc trajectory of 1.5 cm width from the left temporal area to the right parietal area, like a tiara, was shaved to prepare for subcutaneous tunneling of the left-side electrode to join the right-side electrode. In addition, it allowed a satisfactory immediate post-operative cosmetic result, as the patients could cover this arc-shaved area with their anterior frontal hair, which appears covered by the surgical drape in Figure 3.

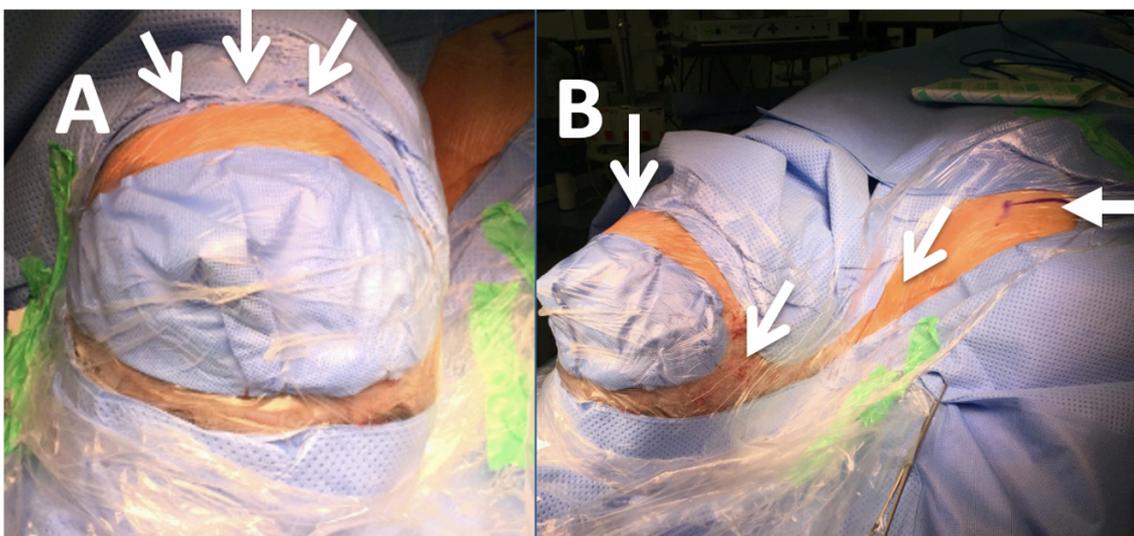


Figure 3 - Sterile draping for surgery

The patient is in the supine position prepared sterile and under general anesthesia. The head is resting in a doughnut, allowing its' turning to both sides. The white vertical arrows show the patient's midline at the nasium in (A) and (B). The oblique arrows in (A) demonstrate the eyebrow where the stimulating electrode is guided to lodge over the branches of the ophthalmic division. The horizontal arrow in (B) shows the site in the chest where the incision accompanying the anterior border of the pectoralis muscle, following the lines of Langerhans at the pre-axillary region is placed to develop the subcutaneous pouch where the generator is lodged. The oblique arrows in (B) show the trajectory where the connector wire travels to connect the stimulating electrode to the pulse generator.

Under general anesthesia, in the supine position, bilateral 3 cm temporal incisions (Figure 4) were made to allow the insertion of a Touhy needle no 14 subcutaneously towards the supraorbital foramen, where branches of the ophthalmic division of trigeminal nerve (supraorbital and supratrochlear nerves) ramify. It assured close contact of the electrode with V1 branches. The V1 approach also provides a more reliable electrode fixation, decreasing migration

odds compared to V2 and V3 branches stimulation. The electrodes were tunneled towards the midline, cranial to the supraorbital foramen, under the eyebrows (Figure 5). Their distal portion exited through the temporal incisions.

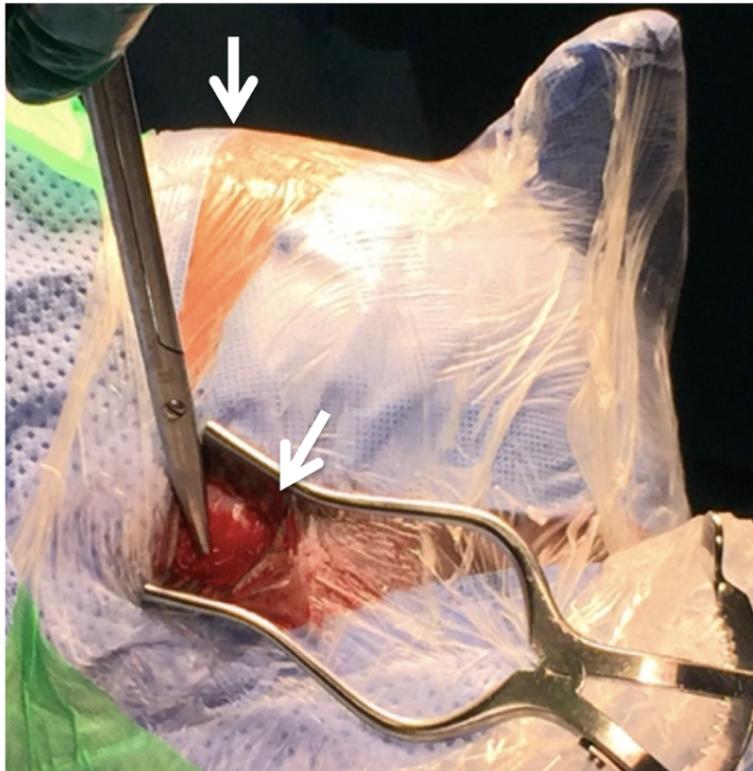


Figure 4 - Temporal incision and dissection of the temporalis muscle

The vertical arrow shows the midline of the patient at the nasium. A 3cm incision was placed at the supra-zygomatic region (oblique arrow). The scissor demonstrates the muscle temporalis fibers which are dissected to disclose the skull surface where the electrode will be fixed with titanium miniplates.

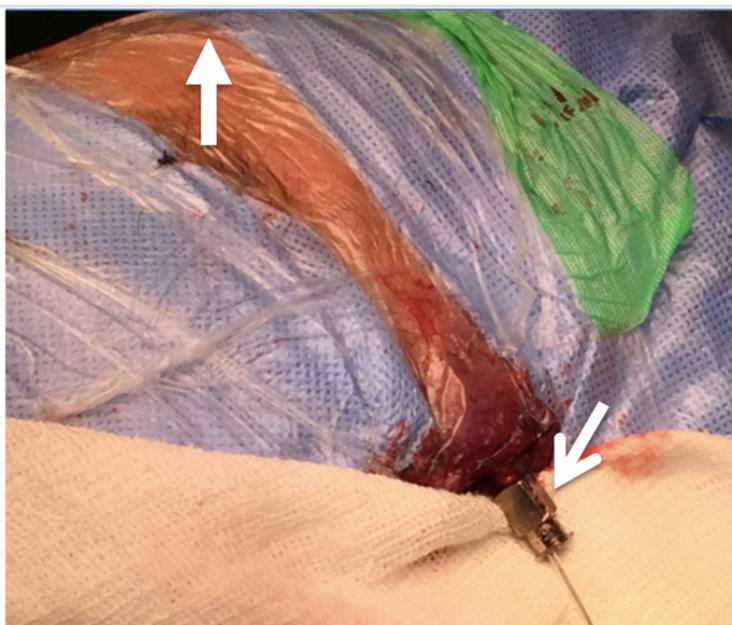


Figure 5 - Placement of the subcutaneous electrode in the forehead
The vertical arrow shows the midline of the patient at the nasium. The oblique arrow shows the hub of the needle used to guide the electrode through the subcutaneous of the forehead towards the midline of the patient, under the ipsilateral eyebrow.

Optimal electrode positioning was confirmed by antero-posterior fluoroscopy (Figure 6).

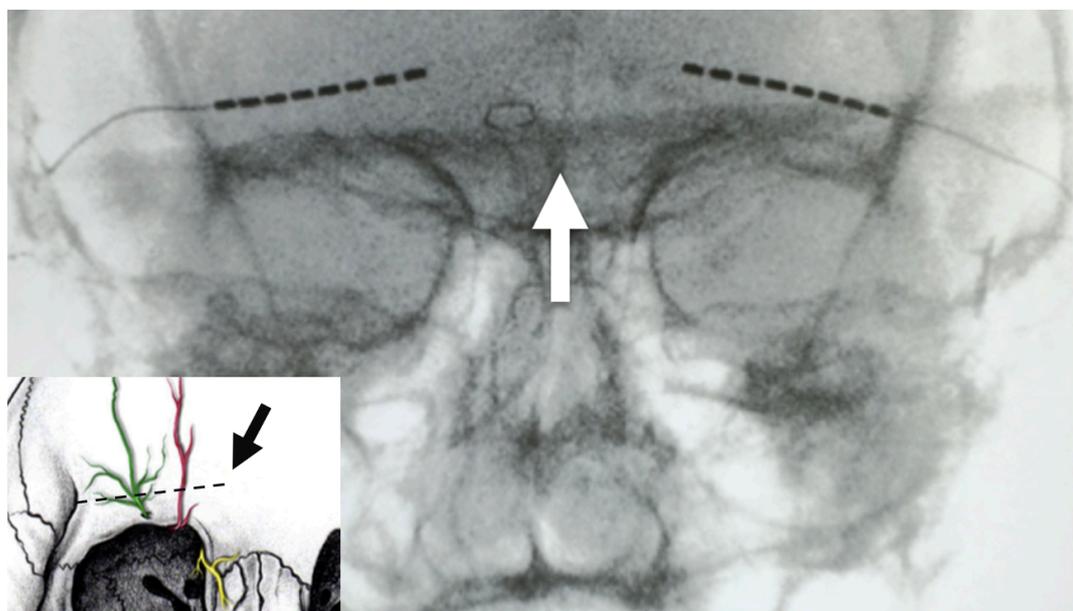


Figure 6 – Intraoperative fluoroscopy of the final position of the electrode in the forehead

The vertical arrow shows the midline of the patient at the nasium. The oblique black arrow in the insert shows the branches of the ophthalmic division of the trigeminal nerve which are stimulated by the electrodes seen in the frontal skull x-ray. The dotted line in the insert mimics the position of the electrode in relation to the trigeminal nerve.

Electrodes with eight contacts of 3 mm, 1.5 mm spaced (Model 3776/Subcompact™, Medtronic, Dublin, Ireland) were fixed with titanium mini plates and 4 mm titanium screws to the temporal bone bilaterally, to prevent future electrode migration (Figure 7).

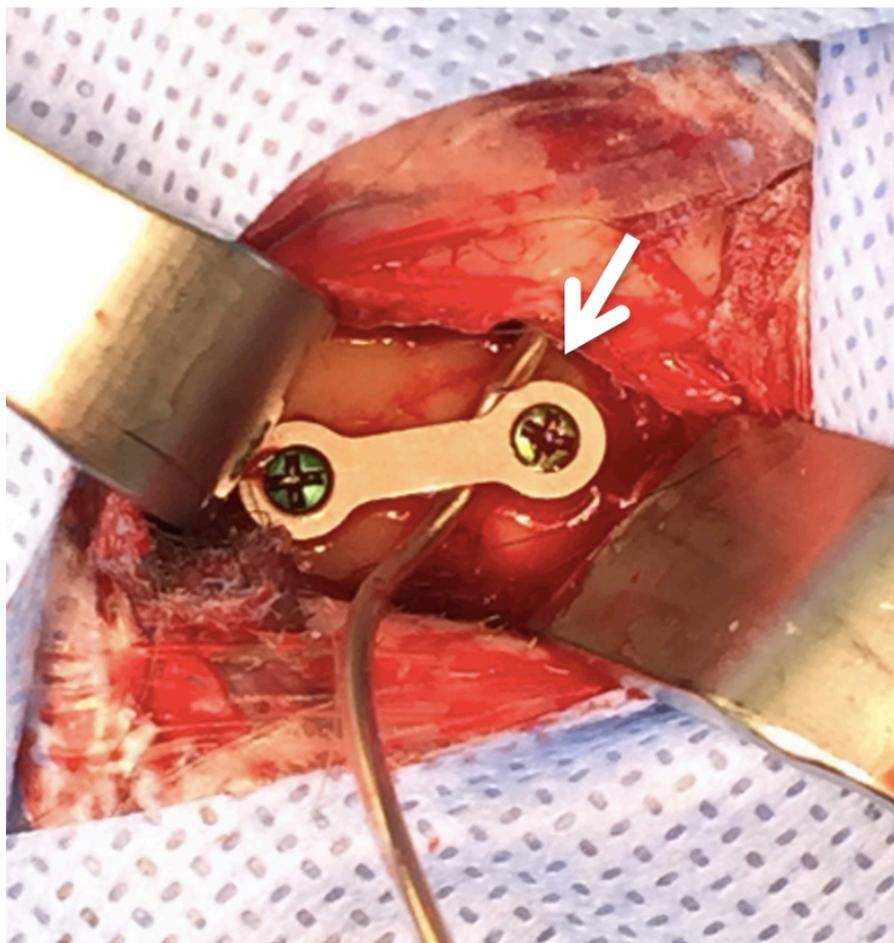


Figure 7 - Fixation of the stimulation electrode at the temporal bone

The oblique arrow shows the miniplate held in over the distal portion of the electrode coming from the eyebrow region. This fixation permitted a stable position of the electrode and avoided its migration

The left lead was tunneled as a tiara to join the contralateral electrode on the right parietal region, an extension added to the left electrode at this incision. Both were tunneled to the right infraclavicular fossa to connect with the pulse generator (PrimeAdvanced™ non-rechargeable, Medtronic). The generator was tied to the fascia of the pectoralis muscle with two stitches, avoiding migration and flipping of the device. Impedance tests were acquired, confirming the integrity of the system.

The final aesthetic results can be appreciated in Figure 8 below.

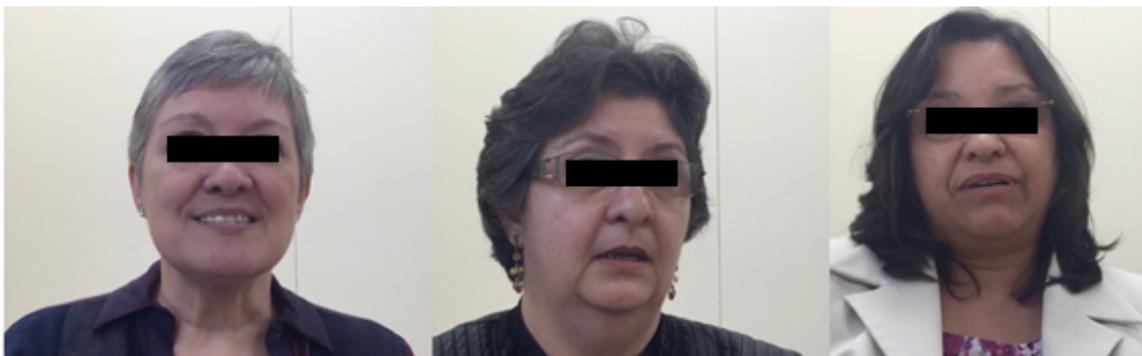


Figure 8 - Final result post-implantation

The tiara technique assured an excellent aesthetic result. The subcutaneous electrode in the forehead is not noticeable.

One can also appreciate the facial features of a patient on the day of surgery and trial conclusion (Figure 9).



Figure 9 – Pre-operative and Post-stimulation

A) patient at the day of the surgical procedure (wk0) and B) at study completion (wk50). The implanted electrodes in the forehead just behind the eyebrows result in excellent facial cosmesis. In addition, the tiara tunneling of the left electrode to the right parietal area and further tunneling towards the lateral portion of the infraclavicular region for the generator pocket does not limit the use of summer clothing, free from scar depiction.

4.14 Subcutaneous Trigeminal Stimulation (sTNS)

Participants returned 2-weeks later for randomization towards active vs. sham (off) sTNS. Randomization through a software-based system at the time of the post-operative visit occurred.

The two-week interval between the surgical implant and electrical stimulation was selected to properly heal the forehead area receiving the electrodes (Figure 1). Since the electrodes are placed subcutaneously in close contact with the trochlear and supraorbital branches of the trigeminal nerve, it was opted to wait for a complete recovery from surgically provoked trauma to minimize post-operative discomfort and any given stimulation related interaction. Two weeks is more than enough time for eventual local edema reabsorption. Besides, it allotted enough time for the patients to adjust to the presence of the implant. Patients have time to understand the distinction between adverse events secondary to the surgical procedure (post-implant pain, edema, nausea, throat pain related to anesthesia, etc.) and adjust with the sensation of the newly implanted prosthesis. Thus, we helped patients to distinguish and isolate unpleasant perceptions secondary to stimulation per se. The stimulation limit in the active arm was set at 0.1 to 0.2mAmp below the sensitive threshold. If we immediately initiated the stimulation, we would add another unnecessary variable to the threshold definition, i.e., the healing process. This time interval also provided an opportunity to account for the placebo effect related to the surgical implant itself. The impact of surgery was considered when calculating baseline composite scores, considering the scores measured at 2-weeks from surgery for HDRS-17, BDI-SR, IDS30-SR, and UKU side effects.

Active stimulation was set at 120 Hz, 250 milliseconds; the amplitude was adjusted to paresthesia's sensation at every visit (range: 0.25-0.7 Volts), cycling mode every 30/45 seconds. Once the participant reported the feeling of paresthesia in the forehead, the amplitude was registered and increased 0.2-0.4 V to confirm paresthesia sensation. Then, amplitude was pushed back to the threshold and reconfirmed. Next, amplitude was decreased by 0.1 to 0.2V and left on for the active stimulation group. Discharge occurred only when subjects confirmed that no paresthesia sensation was present. For those randomized to

sham stimulation, the stimulation remained on for a minute at the sensitive threshold amplitude, decreased to subthreshold in the same process applied for active stimulation patients, and turned off before discharge.

The medial contacts set as cathodes (4 to 6 contacts) and the most lateral ones as anodes. Some contacts showed high impedance, and we excluded them from the stimulation during the visits to spare battery life.

Data on the magnitude and duration of the placebo effect in depressive patients submitted to an invasive intervention is poorly documented in the literature. This design accounted for a detailed evaluation of placebo response in terms of magnitude, duration, and proportion of patients affected by the placebo response. The group under sham stimulation from wk2 to wk14 not necessarily started active sTNS at the date of crossover. They were kept under sham stimulation until the HDRS-17 scores equaled or worsened baseline one (one-way crossover) (Figure 1).

At the beginning of the open-label phase (wk27), all participants would receive active stimulation until the completion of the study.

4.14.1 Blinding and Follow-up

The psychiatrist, neurosurgeon, and psychologist involved with routine protocol visits remained blind to the patient's stimulation assignment. The electrophysiologist was the unique researcher unblinded to stimulation status and conducted all the stimulation sessions during the randomized period ranging from wk2 to wk26 (Table 1). She accessed the randomization assignment at wk2 visit using the computer software available at the IEP-Hcor.

All subjects had the stimulation turned on until paresthesia was experienced in the forehead allowing for the definition of the tolerability threshold and assuring the masking at all office visits. The device was usually left 0.2V lower than the sensory threshold. Under this condition, paresthesia subsides within one minute. The stimulation amplitude at the discharge of patients under active sTNS was at the subthreshold sensitive level. Controls (randomized to sham stimulation) were turned off after 1 min, receiving no stimulation at all.

During the upcoming visits during the randomized phase, controls were turned on for 1 minute. Those under active stimulation had the sensitive threshold measured to feel paresthesia at the forehead and then lowered to subthreshold amplitude. Therefore, at each visit, all participants experienced transient paresthesia at the forehead assuring the protocol masking. We did not address blinding perception by the participants with specific questions about stimulation's assignment group impression.

One of the strengths of the sTNS is that all received the device simultaneously, all experienced adverse events related to the surgical procedure at the same time, active electrical stimulation was maintained at subthreshold range and the stimulation was not dependent upon the patient's collaboration. In addition, the study did not use non-rechargeable pulse generators. Electrical stimulation was turned on or off solely by the research personnel during the visits.

The electrophysiologist would access the HDRS-17 scores at each visit during the second half of the randomized period for the participants randomized to sham stimulation during the initial 12 weeks of the randomized period. The electrophysiologist checked whether the participant was under placebo effect or had returned to baseline condition to get the stimulation shifted to active status. Participants were oriented to discuss issues regarding device and stimulation only with the electrophysiologist and the neurosurgeon, who were in charge to fill up the side effects forms during the visits. It also avoided any information regarding device experience shared during the randomization phase with the psychiatrist and the psychologist applying and collecting data through the questionnaires.

All visits consisted of psychiatric evaluation, psychiatric scales assessments (HDRS-17, BDI-SR, IDS30-SR, UKU side effects), electrical stimulation adjustments, medications' adherence form and vital signs measures. The involved personnel were the psychiatrist, the neurosurgeon, the electrophysiologist, the psychologist, and the research coordinator. Moreover, participants completed questionnaires evaluating quality of life (SF-36 and Q-LES-Q) at wk-2, 14, 26 and 50. Routine assessment of the patients did not include a specific hypomania scale. Longitudinal follow-up by the psychiatrist during the bimonthly visits assured timely diagnosis and treatment of hypomanic episodes. Neurosurgical

visits occurred pre/perioperatively (wk-2, wk-1, wk0) and at weeks 2, 14, 26 and 50. Table 1 summarizes the assessments per visit (Gorgulho *et al.*, 2019).

The raw data collected on patients' research file and inputted into the institutional electronic database developed by the IEP-HCor was double checked prior to statistical analysis.

An interim efficacy analysis was planned at the end of the randomized period should the placebo effect last for so long. The second half of the trial (open-label, wk26-50) consisted of active stimulation for all participants. Visits were biweekly during the 24 weeks of randomized stimulation and monthly during the open-label phase (Table 1).

4.14.2 Statistical Analysis

For this feasibility study, there were 20 participants enrolled. The study has 80% power for a two-sided Mann-Whitney test to detect an effect in a mean difference of 1.33 times the score's standard deviation, using a 5% significance level. Although a 3-point difference in HDRS-17 is considered clinically significant (Brunoni *et al.*, 2017), this sample size used a cut-off of approximately 4.78 points difference on HDRS-17 scores between groups. The criteria had to be more stringent since it involved an invasive procedure. The size effect of eTNS trials was around 5.5 points on HDRS-17 scores (Shiozawa *et al.*, 2015; Shiozawa *et al.*, 2017).

All analyses were done following the intention-to-treat principle and included all randomized patients. The primary outcome, the difference in HDRS-17 at week 14, was evaluated by mixed linear regression assuming random intercept a group-by-time interaction term. Results presented as the adjusted mean difference with 95% confidence intervals. HDRS-17 analysis at weeks 26 and 50 were secondary outcomes. HDRS-17 category response defined as remitters ($\text{HDRS-17} \leq 7$), complete responders ($\geq 50\%$ HDRS-17 score decrease), partial responders ($\geq 20\%$ & $<50\%$ HDRS-17 decrease), and non-responder (case contrary) were presented at weeks 14, 26 and 50, and compared with Fisher's exact test.

All other continuous secondary outcomes (BDI-SR, IDS30-SR, UKU, SF-36, and Q-LES-Q domains) were evaluated by linear mixed models with random intercept and compared at weeks 14, 26, and 50.

We considered data imputation for the primary outcome by carrying forward the previous immediate observation, which occurred in one patient that attended the previous visit. For other outcome measures, numbers were calculated according to the available data at each visit, with final numbers adjusted accordingly. All hypothesis tests considered a 5% significance level, with no multiple test adjustment carried out. Analysis was conducted in R 4.0.2 (R Core Team, 2021)

4.15 Funding

The Institutional Development of the Unified Health System (PROADI) program from the Brazilian Ministry of Health through the Hospital do Coração (Hcor) provided the funds for this clinical trial.

5 RESULTS

5 RESULTS

5.1 Characteristics of the Sample

Of 47 patients screened, 20 were enrolled and implanted with bilateral trigeminal nerve stimulators at the V1 branch. Participants were randomized to active vs. sham sTNS stimulation (Figure 1).

Refer to Table 2 for reasons of exclusion.

Table 2 - Detailed information about eligibility outcome on the screened subjects

Screening and Eligibility	
47	Participants interested on the study
15	Failed to complete Mind Screen
2	Failed to show up for interview
8	Excluded by interview
2	Declined after confirmed eligibility
20	Enrolled

The recruitment and enrollment flow are detailed below in Figure 10. Briefly, out of 47 patients screened, there were 27 subjects excluded due to lack of diagnosis confirmation, lack of adherence to triage protocol, or loss of interest during the triage process.

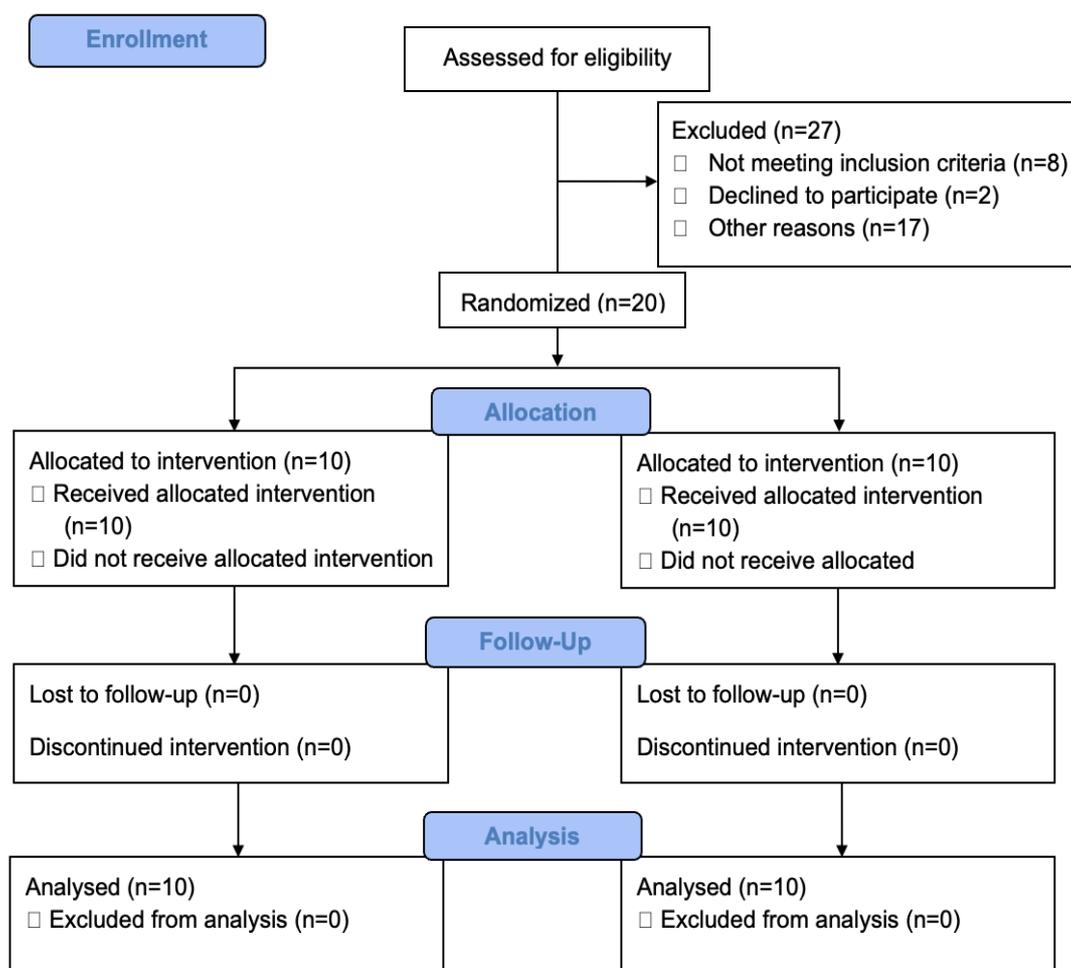


Figure 10 - Consort flow chart of the patients enrolled in the trial of subcutaneous trigeminal stimulation for treatment-resistant depression

5.1.1 Sociodemographic Characteristics

Mean age was 50.4 ± 7.2 y, 16/20 (80%) were women with 7/10 (70%) in the active stimulation group and 9/10 (90%) in the sham group. 14 out of 20 (70%) were Caucasians, 14/20 (70%) were married, with 6/10 (60%) in the active and 8/10 (80%) in the sham group. Only five out 20 (25%) participants harbored full employment, with 3/10 (30%) in the active and 2/10 (20%) in the sham stimulation group. Four (20%) participants were casual free-lancers, accounting for 2 in each treatment arm. Attainment of college/university education level was present in 18 out of 20 (90%), without distinction between groups. Low employment and

employment at a lower level compared to the background education is worthy to notice and likely consequential to chronic MDD (Table 3).

Positive family history for depression and other psychiatric diseases were observed, respectively, in 11/20 (55%) and 7/20 (35%) of the entire cohort. Six out of 10 (60%) presented a positive history of depression in the active stimulation group vs. 5/10 (50%) in the sham stimulation arm. One first-degree relative for each treatment group committed suicide.

Demographic characteristics are described in detail in Table 3 and were not different between groups, by exception of age (46.8 ± 7.1 and 54 ± 5.3 for active vs. sham sTNS, respectively) and age at first depression episode (35.8 ± 11.51 for active and 23.1 ± 10.69 for sham stimulation group).

Table 3 - Demographic characteristics of the study population per group and for the entire cohort in absolute number (n), percentages, mean, standard deviation (SD) and range

Characteristics	Active sTNS (n=10)	Sham sTNS (n=10)	Entire Cohort (n=20)
Age (mean±SD/range)	46.8±7.1 (35-57)	54±5.3 (47-63)	50.4±7.2 (35-63)
Age at 1st Depressive Episode (mean±SD/range)	35.8±11.51 (14-53)	23.1±10.69 (13-45)	29.45±12(13-53)
Female Gender, n (%)	7 (70%)	9 (90%)	16 (80%)
Ethnicity, n (%)			
White	7 (70%)	7 (70%)	14 (70%)
Brown **	3 (30%)	3 (30%)	6 (30%)
Educational Level, n (%)			
High School	1 (10%)	1 (10%)	2 (10%)
College	3 (30%)	5 (50%)	8 (40%)
University	6 (60%)	4 (40%)	10 (50%)
Working Status, n (%)			
Full employment	3 (30%)	2 (20%)	5 (25%)
Casual employment [^]	2 (20%)	2 (20%)	4 (20%)
Unemployed	5 (50%)	6 (60%)	11 (55%)
Marital Status, n (%)			
Single	2 (20%)	0	2 (10%)
Married	6 (60%)	8 (80%)	14 (70%)
Divorced	1 (10%)	2 (20%)	3 (15%)
Widowed	1 (10%)	0	1 (5%)

continue

continuation

Table 3 Demographic characteristics of the study population per group and for the entire cohort in absolute number (n), percentages, mean, standard deviation (SD) and range

Characteristics	Active sTNS (n=10)	Sham sTNS (n=10)	Entire Cohort (n=20)
Current Medication in Use (n; daily dose range)			
Sertraline	1; 75mg/d	1; 100mg/d	2; 75-100mg/d
Venlafaxine	4; 75-225mg/d	2; 75-225mg/d	6; 75-225mg/d
Desvenlafaxine	0	1; 100mg/d	1; 100mg/d
Escitalopram	1; 20mg/d	2; 10-20mg/d	3; 10-20mg/d
Fluoxetine	1; 40mg/d	0	1; 40mg/d
Bupropion	2; 150mg/d	0	2; 150mg/d
Trazodone	2; 50mg/d	2; 150mg/d	4; 50-150mg/d
Duloxetine	1; 60mg/d	2; 30-60mg/d	3; 30-60mg/d
Tianeptine	1; 12.5 mg/d	0	1; 12.5mg/d
Agomelatine	0	1; 25mg/d	1; 25mg/d
Antidepressants Intake at Enrollment			
1, n (%)	6 (50%)	7 (70%)	13 (65%)
2, n (%)	3 (30%)	2 (20%)	5 (25%)
3, n (%)	1 (10%)	1 (10%)	2 (10%)
Benzodiazepine Intake			
Yes, n (%)	5 (50%)	5 (50%)	10 (50%)
Clonazepam (n; daily dose)	4; 2mg	5; 2mg	9; 2mg
Alprazolam (n; daily dose)	1; 0.25mg	0	1; 0.25mg
Time since 1st Depression Episode Years (mean±SD, range)			
	11±5.79 (4-24)	25.2±10.79 (10-40)	19.05±12.05 (4-40)
Current episode length, n (%)			
4-6 months	1 (10%)	1 (10%)	2 (10%)
1 y to < 2 y	4 (40%)	1 (10%)	5 (25%)
> 2 y (up to 5y)	5 (50%)	8 (80%)	13 (65%)
Nb Prior Depressive episodes			
1, n (%)	1 (10%)	0	1 (5%)
3, n (%)	1 (10%)	1 (10%)	2 (20%)
4, n (%)	2 (20%)	3 (30%)	5 (25%)
5, n (%)	2 (20%)	1 (10%)	3 (15%)
7, n (%)	1 (10%)	0	1 (10%)
Uncountable, n (%)	3 (30%)	5 (50%)	8 (40%)

continue

continuation

Table 3 Demographic characteristics of the study population per group and for the entire cohort in absolute number (n), percentages, mean, standard deviation (SD) and range

Characteristics	Active sTNS (n=10)	Sham sTNS (n=10)	Entire Cohort (n=20)
Depression Features			
Melancholic, n (%)	4 (40%)	4 (40%)	8 (40%)
Anxiety, n (%)	2 (20%)	5 (50%)	7 (35%)
Mixed, n (%)	1 (10%)	2 (20%)	3 (15%)
Treatment History			
Number of failed Medication trials			
3, n (%)	5 (50%)	7 (70%)	12 (60%)
4, n (%)	2 (20%)	2 (20%)	4 (20%)
5, n (%)	2 (20%)	1 (10%)	3 (15%)
6, n (%)	1 (10%)	0	1 (5%)
List of failed medications (n)	Escitalopram (n=7)	Escitalopram (n=6)	Escitalopram (n=13)
	Citalopram (n=1)	Citalopram (n=2)	Citalopram (n=3)
	Sertraline (n=8)	Sertraline (n=8)	Sertraline (n=16)
	Venlafaxine (n=4)	Venlafaxine (n=2)	Venlafaxine (n=6)
	Desvenlafaxine (n=1)	Desvenlafaxine (n=2)	Desvenlafaxine (n=3)
	Amitriptyline (n=6)	Amitriptyline (n=5)	Amitriptyline (n=11)
	Fluoxetine (n=4)	Fluoxetine (n=3)	Fluoxetine (n=7)
	Paroxetine (n=2)	Paroxetine (n=1)	Paroxetine (n=3)
	Bupropion (n=0)	Bupropion (n=1)	Bupropion (n=1)
	Mirtazapine (n=0)	Mirtazapine (n=1)	Mirtazapine (n=1)
	Clonazepam (n=2)	Clonazepam (n=1)	Clonazepam (n=3)
	Bromazepam (n=1)	Bromazepam (n=0)	Bromazepam (n=1)
	Alprazolam (n=3)	Alprazolam (n=2)	Alprazolam (n=5)
Psychotherapy (n, %)	4 (40%)	4 (40%)	8 (40%)
ECT (n)	0	0	0
TMS (n)	0	0	0
Family History of Psychiatric Disorder, n (%)			
Positive for Depression	6 (60%)	5 (50%)	11 (55%)
Positive for other psychiatric diagnosis	3 (30%)	4 (40%)	7 (35%)
Suicide in first degree relative	1 (10%)	1 (10%)	2 (10%)

continue

continuation

Table 3 Demographic characteristics of the study population per group and for the entire cohort in absolute number (n), percentages, mean, standard deviation (SD) and range

Characteristics	Active sTNS (n=10)	Sham sTNS (n=10)	Entire Cohort (n=20)
Comorbidity, n (%)			
Migraine	4 (40%)	2 (20%)	6 (30%)
Fibromyalgia	1 (10%)	3 (30%)	4 (20%)
Arterial Hypertension	1 (10%)	4 (40%)	5 (25%)
Dyslipidemia	1 (10%)	6 (60%)	7 (35%)
Habits, n (%)			
Positive Smoking History	5 (50%)	2 (20%)	7 (35%)
Current Smoking Habit	2 (20%)	2 (20%)	4 (20%)
Social Alcohol intake	5 (50%)	6 (60%)	11 (55%)
Alcoholism	0	0	0
History illicit drugs use	0	1 (10%)	1 (5%)
Suicide Attempt or Ideation	0	0	0
Scores at Enrollment (wk-2)			
HDRS-17 (mean±SD/range)	22.3±4 (14-28)	20.4±2.91 (16-26)	21.35±3.6 (14-28)
BDI-SR (mean±SD/range)	32.9±10.9 (18-53)	34.1±8.6 (17-47)	33.5±9.6 (17-53)
IDS-SR30 (mean±SD/range)	45.8±11.9 (25-63)	45.3±13.2 (16-67)	45.55±12.2 (16-67)
UKU Side Effect (mean±SD)	15.2±7.1 (6-27)	16.9±6.7 (12-33)	16.1±6.8 (6-33)
Q-LES-Q (mean±SD)	47.1±13.28 (22-63)	42.2±6.49 (29-50)	44.6±10.48 (22-63)
SF36 - Physical functioning (mean±SD)	61.5±26.3	56±28.2	58.8±26.6
SF36 - Physical role limitation (mean±SD)	25 ± 33.3	39.5 ± 39.1	32.2±36.1
SF36 - Bodily Pain (mean±SD)	51.3±31	36.6±24.8	44±28.3
SF36 - General Health perception (mean±SD)	52.6±28.3	44.5±22.4	48.5±25.2
SF36 - Energy/Vitality (mean±SD)	28±17.4	17.2±14.6	22.6±16.5
SF36 - Social functioning (mean±SD)	23.7±18.9	32.5±27.2	28.1±23.3
SF36 - Emotional role limitations (mean±SD)	19.9±27.9	29.8±28.1	24.8±27.7
SF36 - Mental Health (mean±SD)	28.8±14.2	24.8±18.3	26.8±16.1

continue

conclusion

Table 3 Demographic characteristics of the study population per group and for the entire cohort in absolute number (n), percentages, mean, standard deviation (SD) and range

Characteristics	Active sTNS (n=10)	Sham sTNS (n=10)	Entire Cohort (n=20)
Scores at Randomization Day (wk2)			
HDRS-17 (mean±SD/range)	20.33±3.39 (16-26)	19.88±3.02 (15-24)	20.11±3.12 (15-26)
BDI-SR (mean±SD/range)	28.4±10.4 (17-57)	27.6±11.7 (12-43)	28±10.7(12-57)
IDS-SR30 (mean±SD/range)	39.3±10.6 (28-53)	40.5±12.5 (29-73)	39.9±11.3 (28-73)
UKU Side Effects (mean±SD/range)	15.11±4.7 (7-28)	14.56±6.67 (10-22)	14.83±5.61 (7-28)
Composite Baseline Scores			
HDRS-17 (mean±SD/range)	21.4±2.89 (15-25)	19.95±2.13(16-22)	20.68±2.58 (15-25)
BDI-SR (mean±SD/range)	32.7±10.98 (18-55)	31.7±8.38 (17-44.5)	32.2±9.52 (17-55)
IDS-SR30 (mean±SD/range)	45.35±10.81 (26.5-62.5)	44.85±11.51 (26.5-70)	45.1±10.87 (26.5-70)
UKU Side Effects (mean±SD/range)	14.65±4.68 (6.5-20.5)	15.95±4.30 (11-22.5)	15.3±4.43 (6.5-22.5)
Baseline Vitals (mean±SD)			
Weight	72±12.1	73.2±18	72.6±14.9
Height	160.1±7.4	166.6±7.1	163.3±7.8
Systolic Blood Pressure	123.9±20.7	126.7±8.1	125.3±15.4
Diastolic Blood Pressure	80.6±13.5	80.5±8.3	80.5±10.9
Cardiac Rate	80.1±11.4	87±13.6	83.5±12.7

sTNS: subcutaneous trigeminal stimulation

SD: standard deviation

n, (%): number of subjects and percentage

** varied miscegenation of Caucasians and Africans

^ defined as eventual free-lancer services, without regularity

ECT: electroconvulsive therapy

TMS: transcranial magnetic stimulation

Nb: number

Wk: week of the study timeline

HDRS-17: 17 item Hamilton Depression Scale

BDI-SR: Beck Depression Inventory: self-rated

IDS30-SR: Inventory Depressive Symptomatology Self Rated 30 items

SF-36: Short form-36 quality of life

Q-LES-Q: Quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire

UKU: Udvalg for kliniske undersøgelser side effects scale

5.1.2 Clinical Characteristics

The current depression episode lasted from 4 months to 5 years, with over two years duration of the current episode in 5/10 (50%) participants in the active sTNS and 8/10 (80%) in the sham group. Melancholic features were present in 4 (40%) subjects for each group. Prior failure of antidepressants trials comprised three failures in 12/20 (60%) subjects, four in 4 (20%), five in 3 (15%), and 6 in 1 (5%) for the entire cohort, without differences between active vs. sham stimulation groups. The number of prior depressive episodes was uncountable in 8/20 (40%) for the entire cohort, distributed as 3/10 in the active stimulation and 5/10 in the sham group. The number of prior depression episodes ranged from 3 to 7 in additional 11 (55%) participants with 6/10 (60%) and 5/10 (50%) in the active and sham groups, respectively. Eight out of 20 (40%) attempted psychotherapy, with 4/10 (40%) in each group. None received prior electroconvulsive therapy (ECT) nor transcranial magnetic stimulation (TMS).

Four (40%) patients in the sham group and three (30%) in the active sTNS group required ≥ 2 antidepressants at enrollment time. Also, half of the participants in each arm used benzodiazepines.

Clinical characteristics are described in Table 3, and the only feature that was different between groups was time since the initial depression episode, which was longer for the sham group (11 ± 5.79 years vs. 25.2 ± 10.79 for active vs. sham sTNS). Nonetheless, both groups fulfilled the criteria for long-lasting depression history. In addition, baseline HDRS-17, BDI-SR, IDS30-SR, Q-LES-Q, SF 36 scores did not differ between groups (Table 3).

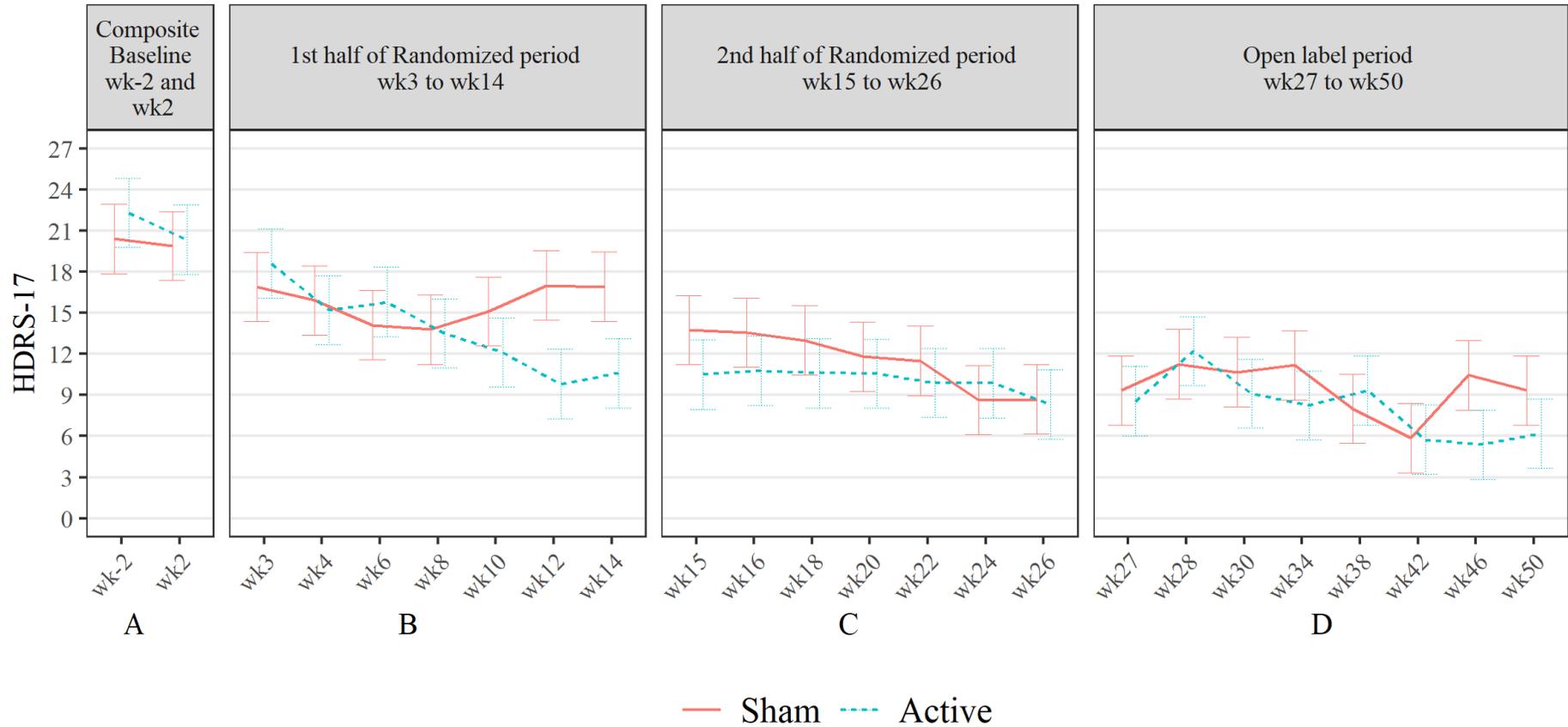
All participants received the intended treatment according to randomization allocation. No protocol deviations or drop-outs occurred during the trial.

5.2 Efficacy of Stimulation

5.2.1 Primary Outcome

After 12 weeks of double-blind, randomized stimulation, HDRS-17 scores dropped from the composite baseline scores of 21.4 ± 2.89 and 19.95 ± 2.13 to 10.6 ± 5.85 and 16.9 ± 5.34 for active and sham stimulation, respectively ($p=0.019$) (Graphic 1). After surgery and before stimulation, both groups presented a placebo effect that lasted throughout the initial weeks of the first half of the randomized period. The curves drift apart from the 10th week on (Graphic 1), highlighting the importance of placebo response when performing an invasive intervention in depressive subjects. A percentual reduction from baseline scores at week 14 between groups is presented on Graphic 2.

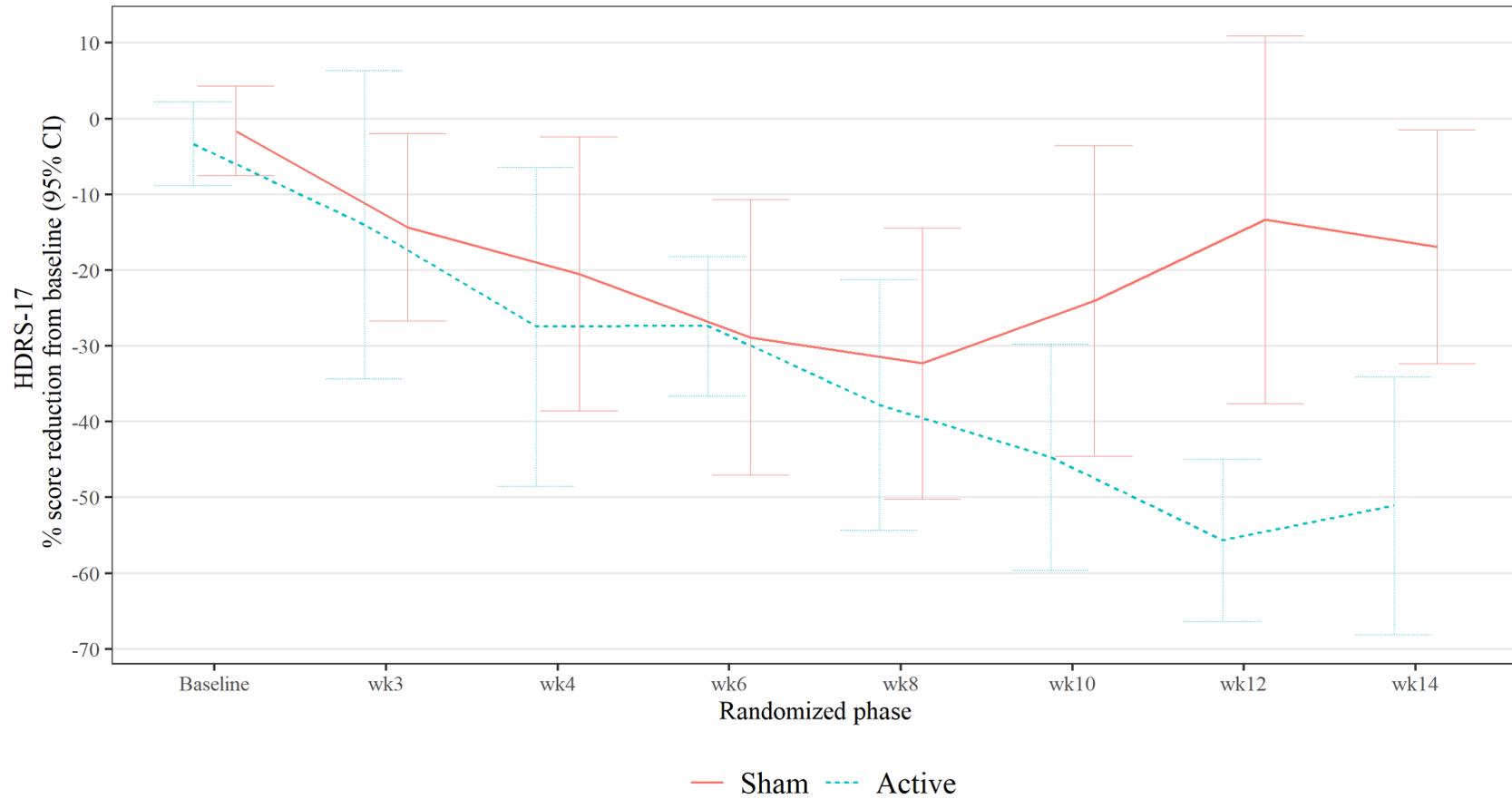
Graphic 1 Mean 17 item - Hamilton Depression rating scores for both groups during the study. The panels mark the study phases to facilitate the interpretation, and the curve is continuous



Legend: The HDRS-17 curve is continuous and has been divided into four panels (A-D) according to the different phases of the study design. HDRS-17 scores range from 0-52, with higher numbers indicating more severe depression. (Williams, 1988) The participants under active stimulation are represented by green dotted lines while sham, by solid red lines. Error bars correspond to the 95%CI. The last timepoint in each panel represents the beginning of the next study phase. Par example, patients were randomized at week2 visit. The first score reflecting the randomization assignment was obtained on week3.

The scores recorded between week3 to week14 reflect the first half of the randomized period. **Panel A:** The average of both scores were used as the composite baseline measure. **Panel B** discloses the primary outcome measure. Despite the placebo effect in both groups, mean HDRS-17 scores of sham group raise from week 8 on. Both curves drift apart significantly by week12 and week14. The mean-group difference of HDRS-17 scores at week14 was 6.3 points (p value=0.019). **Panel C:** Patients under active sTNS continued to improve. Fifty percent (5/10) of the patients in the sham arm crossed to active stimulation at week14. At weeks 15 and 16, additional three patients shifted to active stimulation. Notice that, when active stimulation was delivered to 80% of the sham group, its curve paralleled the active group curve seen in panel B. The curves superimposition denotes the effectiveness of the stimulation. Since 19/20 patients were under active sTNS at wk26, no difference between groups was noticed. **Panel D:** All subjects reportedly knew they were under active sTNS during the open-label period. The curves remained superimposed demonstrating the persistence of the therapeutic effect compared to baseline ($p < 0.0001$).

Graphic 2 HDRS-17 (primary outcome measure) presented as a percentage of score reduction for active and sham stimulation groups at week 14



Legend: The percentual decrease on HDRS-17 scores in both groups at wk14. The group under active sTNS demonstrated a score decrease of 50%, while the sham sTNS (off stimulation) group showed a drop of 18% in the same period.

The least-square mean difference of HDRS-17 between groups was 6.3 points (95% confidence interval: -11.11 to -1.5) (Table 4). Thus, there were three remitters, four complete-responders, one partial-responder, and two non-responders in the group receiving active sTNS at wk14. In the sham group, there was one remitter, four partial-responders, and five non-responders (p-value = 0.056) (Graphic 3).

Table 4 - Outcome measures of HDRS-17, BDI-SR, IDS30-SR, UKU, SF-36 and Q-LES-Q (mean \pm SD, 95% CI) and HDRS-17 categorical (number and percentage) by stimulation group at baseline, week 14, week 26 and week 50

Psychiatric Scale Scores	Active sTNS	Sham sTNS	95% CI	p value
HDRS-17				
baseline** (mean \pm SD)	21.4 \pm 2.89	19.95 \pm 2.13	-	-
wk14 (mean \pm SD)	10.6 \pm 5.85	16.9 \pm 5.34	-6.3 (-11.1; -1.5)	0.019 \diamond
Remission, n (%)	3 (30%)	1 (10%)		0.056 \dagger
Complete Responder, n (%)	4 (40%)	0		
Partial Responder, n (%)	1 (10%)	4 (40%)		
Non-Responder, n (%)	2 (20%)	5 (50%)		
wk26 (mean \pm SD)	8.3 \pm 4.08	8.7 \pm 5.4	-0.4 (-5.2; 4.4)	0.872 \diamond
Remission, n (%)	4 (40%)	3 (30%)		1 \dagger
Complete Responder, n (%)	3 (30%)	2 (20%)		
Partial Responder, n (%)	3 (30%)	4 (40%)		
Non-Responder, n (%)	0	1 (10%)		
wk50 (mean \pm SD)	6.2 \pm 7.83	9.33 \pm 5.63	-3.7 (-8.6; 1.2)	0.16 \diamond
Remission, n (%)	7 (70%)	4 (40%)		0.61 \dagger
Complete Responder, n (%)	1 (10%)	1 (10%)		
Partial Responder, n (%)	1 (10%)	3 (30%)		
Non-Responder, n (%)	1 (10%)	2 (20%)		
BDI-SR (mean\pmSD)				
baseline**	32.7 \pm 10.98	31.7 \pm 8.38	-	-
wk14	18.3 \pm 7.51	18 \pm 14.01	0.3 (-9.5; 10.1)	0.953 \diamond
wk26	17.9 \pm 3.96	10.9 \pm 12.58	7 (-2.8; 16.8)	0.179 \diamond
wk50	10.6 \pm 5.74	16.22 \pm 12.94	-6.7 (-16.6; 3.2)	0.202 \diamond
IDS30-SR (mean\pmSD)				
baseline**	45.35 \pm 10.81	44.85 \pm 11.51	-	-
wk14	26.35 \pm 10.48	26.7 \pm 13.66	-0.3 (-12.3; 11.6)	0.955 \diamond
wk26	24.7 \pm 9.67	20.9 \pm 16.75	3.8 (-8.2; 15.8)	0.542 \diamond
wk50	15.2 \pm 9.34	22.89 \pm 15.57	-9.5 (-21.7; 2.6)	0.14 \diamond

continue

continuation

Table 4 - Outcome measures of HDRS-17, BDI-SR, IDS30-SR, UKU, SF-36 and Q-LES-Q (mean \pm SD, 95% CI) and HDRS-17 categorical (number and percentage) by stimulation group at baseline, week 14, week 26 and week 50

Psychiatric Scale Scores	Active sTNS	Sham sTNS	95% CI	p value
UKU Side Effects (mean\pmSD)				
baseline**	14.65 \pm 4.68	15.95 \pm 4.30	-	-
wk14	8.55 \pm 4.63	10.8 \pm 4.42	-2.2 (-7.1; 2.6)	0.375 \diamond
wk26	11 \pm 7.72	10.9 \pm 9.92	0.1 (-4.8; 5)	0.968 \diamond
wk50	7.1 \pm 5.59	9 \pm 6.61	-2.3 (-7.2; 2.7)	0.381 \diamond
SF 36 (mean\pmSD)				
Physical functioning				
baseline*	61.5 \pm 26.3	56 \pm 28.2	-	-
wk14	73.89 \pm 17.28	65.5 \pm 26.82	6.8 (-15.4; 28.9)	0.557 \diamond
wk26	71 \pm 19.97	74 \pm 25.8	-3 (-24.8; 18.8)	0.79 \diamond
wk50	76 \pm 27.16	71.11 \pm 21.91	8.5 (-13.7; 30.7)	0.462 \diamond
Physical role functioning				
baseline*	25 \pm 33.3	39.5 \pm 39.1	-	-
wk14	58.56 \pm 32.04	62.5 \pm 41.25	-6.1 (-38.2; 26)	0.715 \diamond
wk26	50.5 \pm 32.44	73 \pm 32.42	-22.5 (-53.8; 8.8)	0.176 \diamond
wk50	63.5 \pm 37.49	61.11 \pm 35.6	4.5 (-27.6; 36.6)	0.785 \diamond
Bodily Pain				
baseline*	51.3 \pm 31	36.6 \pm 24.8	-	-
wk14	67.22 \pm 22.86	54.7 \pm 22.67	9.4 (-13.9; 32.8)	0.439 \diamond
wk26	66.16 \pm 25.15	69.3 \pm 20.55	-3.1 (-26.2; 19.9)	0.792 \diamond
wk50	68.4 \pm 32.45	50.11 \pm 27.03	20.2 (-3.2; 43.6)	0.107 \diamond
General health perception				
baseline*	52.6 \pm 28.3	44.5 \pm 22.4	-	-
wk14	66.96 \pm 24.34	60.8 \pm 15.4	4.2 (-14.6; 23)	0.669 \diamond
wk26	67 \pm 16.85	67.2 \pm 17.69	-0.2 (-18.6; 18.2)	0.983 \diamond
wk50	74.3 \pm 22.65	61.22 \pm 16.33	13.4 (-5.4; 32.2)	0.18 \diamond
Vitality				
baseline*	28 \pm 17.4	17.2 \pm 14.6	-	-
wk14	53.67 \pm 15.18	37.6 \pm 21.46	14.1 (-2.7; 30.8)	0.118 \diamond
wk26	49.4 \pm 18.21	53.06 \pm 20.76	-3.7 (-20.1; 12.8)	0.668 \diamond
wk50	59.7 \pm 18.82	47.22 \pm 21.67	12.5 (-4.3; 29.3)	0.161 \diamond
Social role functioning				
baseline*	23.7 \pm 18.9	32.5 \pm 27.2	-	-
wk14	59.06 \pm 24.43	49.15 \pm 21.67	6.8 (-16.2; 29.9)	0.567 \diamond

continue

conclusion

Table 4 - Outcome measures of HDRS-17, BDI-SR, IDS30-SR, UKU, SF-36 and Q-LES-Q (mean \pm SD, 95% CI) and HDRS-17 categorical (number and percentage) by stimulation group at baseline, week 14, week 26 and week 50

Psychiatric Scale Scores	Active sTNS	Sham sTNS	95% CI	p value
wk26	60.76 \pm 21.98	68.2 \pm 23.69	-7.4 (-30; 15.2)	0.527 \diamond
wk50	66.66 \pm 30.62	58.33 \pm 34.23	9.1 (-13.9; 32.1)	0.447 \diamond
Emotional role functioning				
baseline*	19.9 \pm 27.9	29.8 \pm 28.1	-	-
wk14	28.8 \pm 14.2	24.8 \pm 18.3	-2.7 (-31.9; 26.6)	0.861 \diamond
wk26	56.92 \pm 33.97	64.51 \pm 25.2	-7.6 (-36.2; 21)	0.609 \diamond
wk50	69.97 \pm 29.2	44.43 \pm 47.14	26.6 (-2.7; 55.9)	0.092 \diamond
Mental health				
baseline*	28.8 \pm 14.2	24.8 \pm 18.3	-	-
wk14	57 \pm 22.76	48.6 \pm 18.11	7.6 (-9; 24.3)	0.38 \diamond
wk26	56.5 \pm 17.38	67.4 \pm 16.17	-10.9 (-27.2; 5.4)	0.205 \diamond
wk50	65.6 \pm 16.67	56 \pm 24.17	9.7 (-6.9; 26.3)	0.267 \diamond
Q-LES-Q (mean\pmSD)				
baseline*	47.1 \pm 13.28	42.2 \pm 6.49	-	-
wk14	63.93 \pm 15.08	56.46 \pm 12.67	-5.4 (-18.5; 7.7)	0.43 \diamond
wk26	66.21 \pm 12.45	66.81 \pm 16.77	0.6 (-12.3; 13.5)	0.928 \diamond
wk50	73.76 \pm 19.76	64.64 \pm 16.26	-9.4 (-22.5; 3.7)	0.177 \diamond

sTNS: subcutaneous trigeminal stimulation

SD: standard deviation

n (%): absolute number of patients and percentage

** Mean of scores acquired at enrollment (week -2) and randomization (week 2) visits

* Score obtained at enrollment visit (week -2)

Outcome measures per group compared as linear scores

 \diamond Ancova test \dagger Fisher exact test

HDRS-17: 17 item Hamilton Depression Scale

Remission: HDRS-17 \leq 7 pointsComplete responders: \geq 50% HDRS-17 score decreasePartial responders: \geq 20% & $<$ 50% HDRS-17 decrease

BDI-SR: Beck Depression Inventory self-rated

IDS30-SR: Inventory Depressive Symptomatology Self Rated 30 items

UKU: Udvalg for kliniske undersøgelser side effects scale

Q-LES-Q: Quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire

SF-36: Short form-36 quality of life

5.2.2 Secondary Outcomes

5.2.2.1 Specific Aim 2

HDRS-17 scores were significantly better at wk26 and wk50 of sTNS than baseline for the entire cohort ($p < 0.0001$). No statistical difference was observed between treatment arms on HDRS-17 compared at the end of the randomized (wk26) (8.3 ± 4.08 and 8.7 ± 5.4 , $p = 0.872$) and open-label periods (wk50) (6.2 ± 7.83 and 9.33 ± 5.63 , $p = 0.16$) (Graphic 1 panel C/D and Table 4). The group under active stimulation sustained HDRS-17 scores throughout the following weeks and improved even further from wk22 to 26. The group crossing to active stimulation once HDRS-17 equaled baseline presented a shift in the slope of the curve by wk22, mimicking the curve of the active stimulation group during the first half of the randomized period (Graphic 1). These findings suggest that stimulation length was enough to uniformize the effect between groups.

5.2.2.2 Specific Aim 3

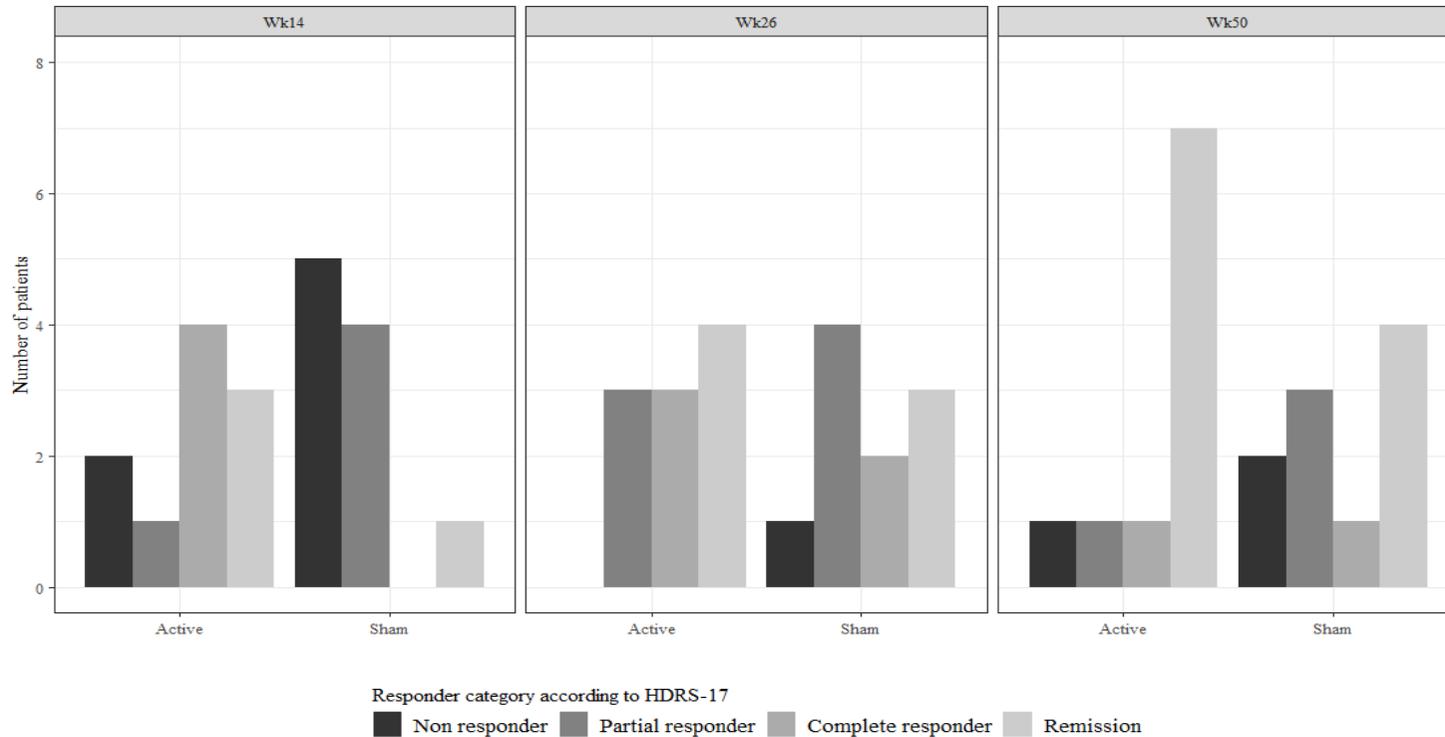
At wk14, there were three remitters, four complete-responders, one partial-responder, and two non-responders at wk14. In the sham group, there was one remitter, four partial-responders, and five non-responders (p -value = 0.056).

- At wk26, there were 7/20 (35%) remitters, 5 (25%) complete responders, 7 (35%) partial responders and 1 (5%) non-responder. In the active sTNS arm, two remitters became complete and partial responders at wk26, and we considered them relapse. Depression at relapse was less severe than baseline, even for the partial responder (Graphic 3).

The length of the study demonstrates stability and duration of sTNS clinical effect throughout one year. At wk50, there were 11/20 (55%) remitters, 2 (10%) complete responders, 4 (20%) partial responders and 3 (15%) non-responders (Graphic 3).

Regarding relapse, two patients shifted from complete responders to non-responders (one from each group), and an additional patient dropped from complete responder to partial (from active sTNS arm).

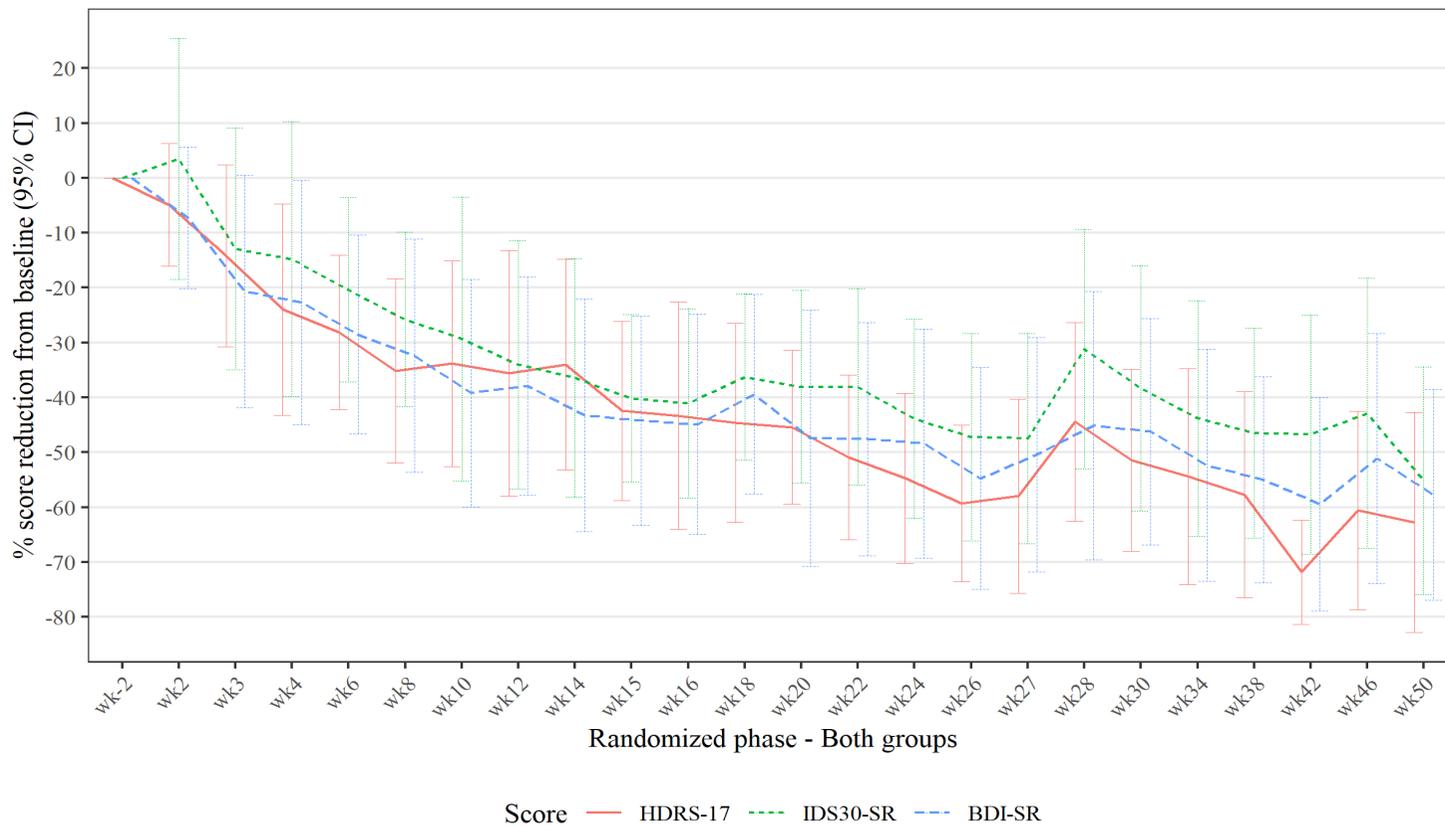
Graphic 3 Bar graphic disclosing HDRS-17 results as a categorical variable (remitters, complete responders, partial responders and non-responders) per treatment group assignment at week14, week 26 and at week 50



Legend: Bar graph showing the categorical distribution of HDRS-17 at wk14, wk26, and wk50. The categories followed the definitions: remission (HDRS-17 ≤ 7), complete responders ($\geq 50\%$ HDRS-17 score decrease), partial responders ($\geq 20\%$ & $< 50\%$ HDRS-17 decrease), and non-responders (case contrary). At wk14, there were three remitters, four complete-responders, one partial-responder, and two non-responders at wk14. In the sham group, there was one remitter, four partial-responders, and five non-responders (p -value = 0.056). At wk26 and wk50, patients received active sTNS in both groups, with a consequent lack of between-group differences in scores. At wk26, there were four remitters, three complete responders, and three partial responders in the active group, while there were three remitters, two complete responders, and four partial responders in the sham group. At wk50, active sTNS demonstrated seven remitters, one complete and one partial responder, while the sham group showed four remitters, one complete and three partial responders. Overall, there were 55% remitters and 10% complete responders at the end of the study.

The cohort demonstrated further improvement on depression severity along with the open-label phase in all depression severity scales, rated by the physician and self-rated (Graphic 4).

Graphic 4 Mean percentage percentual decrease of scores and 95% CI throughout the study for the entire cohort according to HDRS-17, BDI-SR and IDS30-SR scales

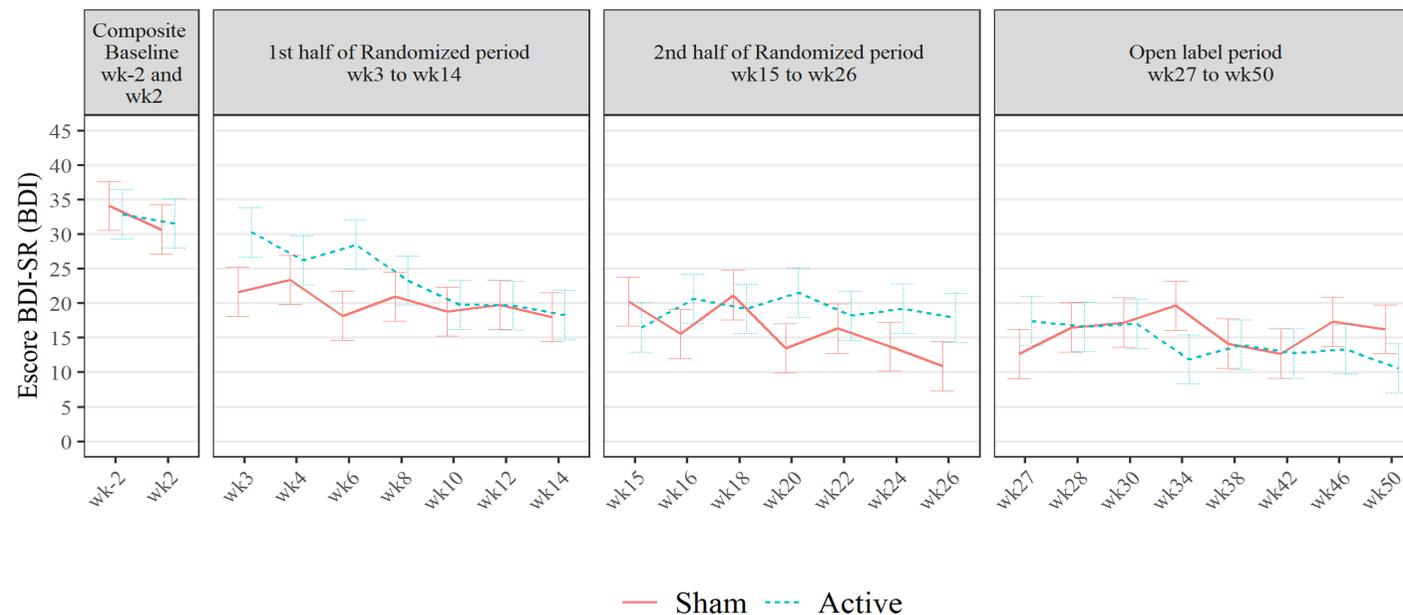


Legend: The longitudinal percentual decrease in HDRS-17 (range 0-52, higher scores indicating more severe depression) (Williams, 1988), BDI-SR (range 0-63, higher numbers indicating more severe depression) (Beck *et al.*, 1961) and IDS-SR30 (range 0-84, higher numbers representing more severe depression) (Rush *et al.*, 1996) scores for the entire cohort. There is a rapid decrease in depression severity by the three scales even before randomization to electrical stimulation, demonstrating the Hawthorne effect by the fact of study participation and device implantation. The percentual drop in HDRS-17, evaluated by an experienced psychiatrist, is larger than the self-rated scales. It is known there is a time lapse between disease improvement and life changes enhancing quality of life when treating refractory psychiatric patients. At the end of the randomized period (wk26), mean cohort HDRS-17 scores dropped 60% from the initial mean. By the end of the study (wk50), the improvement was maintained. BDI-SR scores dropped 55% while IDS-30-SR dropped 45% from baseline at wk26 and maintained until wk50. Thus, the stability of response to active sTNS throughout the study is encouraging. Nevertheless, caution is commendable since the relapse risk of TRD fulfilling eligibility criteria for the trial is high and may occur beyond the follow-up period.

5.2.2.3 *Specific Aim 4 and 5*

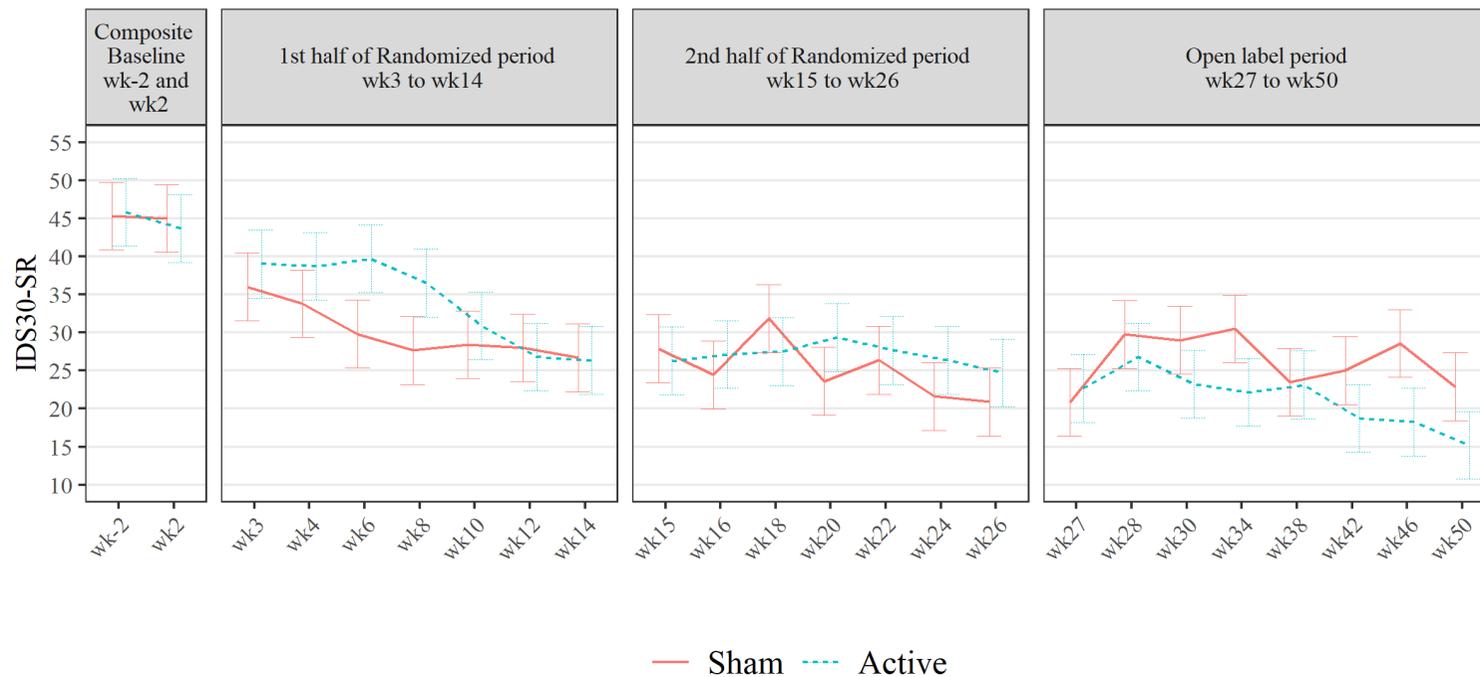
BDI-SR and IDS-30SR were not significantly different between groups at wk14 of randomized stimulation ($p=0.953$ and 0.955 , respectively) (Graphic 5 and 6) BDI-SR and IDS-30SR scores at wk14, 26, and 50 were significantly better when compared to composite baseline ($p<0.0001$, each) (Tables 4 and 5).

Graphic 5 Mean BDI-SR scores and 95% CI of active vs. sham electrical stimulation groups throughout the study, controlling for baseline scores. The continuous variable is presented in 4 blocks to facilitate the understanding of mean scores fluctuation during the phases of the study. Baseline scores were a composite of mean scores at wk-2 (at enrollment) and wk 2 (postoperatively, at randomization day) and are displayed individually on panel A. Panel B corresponds to the first period of randomized period (week 2 to 14). Panel C corresponds to second half of randomized period (week 15 to 26). Panel D corresponds to open-label period (week 27 to 50).



Legend: BDI-SR scores averaged for composite baseline calculation is shown on the left smaller panel, disclosing depression severity improvement after surgery and prior to subcutaneous trigeminal electrical stimulation. During the randomized stimulation, both groups showed a further drop, without a noticeable group difference. Sham patients improved faster in comparison to those under active sTNS during wk3 to wk14. This finding suggests that masking was robust. The decrease in depression severity oscillated throughout the study as observed on self-assessments of TRD patients but always remained lower compared to baseline.

Graphic 6 Mean IDS30-SR scores and 95% CI of active vs. sham electrical stimulation groups throughout the study, controlling for baseline scores. The continuous variable is presented in 4 blocks to facilitate the understanding of mean scores fluctuation during the phases of the study. Panel A represents the composite baseline scores at wk-2 (at enrollment) and wk2 (postoperatively, at randomization day). Panel B corresponds to the first period of randomized period (week 2 to 14). Panel C corresponds to second half of randomized period (week 15 to 26). Panel D corresponds to open-label period (week 27 to 50).



The IDS30-SR scores on graphic 6 showed similar findings described for BDI-SR, corroborating the results. Mean composite baseline scores for BDI-SR and IDS30-SR are classified as severe depression (33.5 and 45.55, respectively). Mean scores at wk14 were representative of mild depression for BDI-SR (mean score = 18.15) and moderate depression for IDS30-SR (mean score = 26.52) (Beck *et al.*, 1961; Rush *et al.*, 1996).

Table 5 - Outcome measures of HDRS-17, BDI-SR, IDS30-SR, UKU, SF-36 and Q-LES-Q (mean \pm SD, 95% CI) and HDRS-17 categorical (number and percentage) for the entire cohort at baseline, week14, week 26 and week 50

Outcome Measures for the Entire Cohort	Scores at Baseline	Scores at Follow-up	95% CI	p \diamond
End of 1st Half of Randomized Period (wk14)	wk-2 & wk2* wk-2	wk 14		
HDRS-17 * (mean \pm SD)	20.67 \pm 3.37	13.75 \pm 6.34	6.93 (4.09; 9.76)	0.0251
Remission, n (%)	-	4 (20%)	-	-
Complete Responder, n (%)	-	4 (20%)	-	
Partial Responder, n (%)	-	5 (25%)	-	
Non-Responder, n (%)	-	7 (35%)	-	
BDI-SR * (mean \pm SD)	30.75 \pm 10.44	18.15 \pm 10.94	14.05 (9.97; 18.13)	<.0001
IDS-SR30 * (mean \pm SD)	42.72 \pm 12.4	26.52 \pm 11.85	18.58 (13.46; 23.69)	<.0001
UKU Side Effect * (mean \pm SD)	14.7 \pm 5.18	9.68 \pm 4.55	5.63 (2.79; 8.45)	0.0102
Q-LES-Q (mean \pm SD)	44.64 \pm 10.48	60 \pm 14	-14.45 (-21.6; -7.30)	0.7964
SF36 - Physical functioning (mean \pm SD)	58.75 \pm 26.65	69.47 \pm 22.6	-10.03 (-21.2; 1.15)	0.6087
SF36 - Physical role limitation (mean \pm SD)	32.25 \pm 36.15	60.63 \pm 36.21	-27.23 (-47.0; -7.49)	0.2124
SF36 - Bodily Pain (mean \pm SD)	43.95 \pm 28.35	60.63 \pm 23.03	-15.45 (-26.51; -4.39)	0.2227
SF36 - General Health perception (mean \pm SD)	48.55 \pm 25.19	63.72 \pm 19.79	-14.33 (-25.1; -3.54)	0.4576
SF36 - Energy/Vitality (mean \pm SD)	22.6 \pm 16.54	45.21 \pm 20.02	-21.75 (-31.2; -12.265)	0.2797
SF36 - Social functioning (mean \pm SD)	28.1 \pm 23.27	53.84 \pm 22.93	-24.28 (-36.4; -12.13)	0.3952
SF36 - Emotional role limitations (mean \pm SD)	24.82 \pm 27.72	55.26 \pm 32.54	-30.09 (-48.5; -11.7)	0.1628
SF36 - Mental Health (mean \pm SD)	26.8 \pm 16.06	52.58 \pm 20.32	-25.45 (-35.46; -15.43)	0.1761

continue

continuation

Table 5 - Outcome measures of HDRS-17, BDI-SR, IDS30-SR, UKU, SF-36 and Q-LES-Q (mean \pm SD, 95% CI) and HDRS-17 categorical (number and percentage) for the entire cohort at baseline, week14, week 26 and week 50

Outcome Measures for the Entire Cohort	Scores at Baseline	Scores at Follow-up	95% CI	p \dagger
End of 2nd Half of Randomized Period (wk26)	wk-2 & wk2* wk-2	wk 26		
HDRS-17 * (mean \pm SD)	20.67 \pm 3.37	8.5 \pm 4.66	12.17 (9.34; 15.01)	<.0001
Remission, n (%)	-	7 (35%)	-	-
Complete Responder, n (%)	-	5 (25%)	-	-
Partial Responder, n (%)	-	7 (35%)	-	-
Non-Responder, n (%)	-	1 (5%)	-	-
BDI-SR *(mean \pm SD)	30.75 \pm 10.44	14.4 \pm 9.76	17.8 (13.72; 21.88)	<.0001
IDS-SR30 * (mean \pm SD)	42.72 \pm 12.4	22.8 \pm 13.45	22.3 (17.18; 27.42)	<.0001
UKU Side Effect * (mean \pm SD)	14.7 \pm 5.18	10.95 \pm 8.65	4.35 (1.52; 7.18)	0.083
Q-LES-Q (mean \pm SD)	44.64 \pm 10.48	66.51 \pm 14.38	-21.87 (-28.9; -14.83)	0.0039
SF36 - Physical functioning (mean \pm SD)	58.75 \pm 26.65	72.5 \pm 22.51	-13.75 (-24.8; -2.75)	0.1359
SF36 - Physical role limitation (mean \pm SD)	32.25 \pm 36.15	61.75 \pm 33.61	-29.50 (-48.9; -10.06)	0.0633
SF36 - Bodily Pain (mean \pm SD)	43.95 \pm 28.35	67.73 \pm 22.41	-23.78 (-34.66; -12.90)	0.0009
SF36 - General Health perception (mean \pm SD)	48.55 \pm 25.19	67.1 \pm 16.81	-18.55 (-29.2; -7.92)	0.0553
SF36 - Energy/Vitality (mean \pm SD)	22.6 \pm 16.54	51.23 \pm 19.1	-28.63 (-38.0; -19.29)	0.0019
SF36 - Social functioning (mean \pm SD)	28.1 \pm 23.27	64.48 \pm 22.57	-36.38 (-48.3; -24.42)	0.0006
SF36 - Emotional role limitations (mean \pm SD)	24.82 \pm 27.72	60.72 \pm 29.37	-35.90 (-54.1; -17.7)	0.0118
SF36 - Mental Health (mean \pm SD)	26.8 \pm 16.06	61.95 \pm 17.27	-35.150 (-45.01; -25.29)	0.0001
Open-Label Period (wk50)	wk-2 & wk2* wk-2	wk 50		
HDRS-17 * (mean \pm SD)	20.67 \pm 3.37	7.68 \pm 6.88	12.70 (9.83; 15.58)	<.0001
Remission, n (%)	-	11 (55%)	-	-
Complete Responder, n (%)	-	2 (10%)	-	-
Partial Responder, n (%)	-	4 (20%)	-	-
Non-Responder, n (%)	-	3 (15%)	-	-

continue

conclusion

Table 5 - Outcome measures of HDRS-17, BDI-SR, IDS30-SR, UKU, SF-36 and Q-LES-Q (mean \pm SD, 95% CI) and HDRS-17 categorical (number and percentage) for the entire cohort at baseline, week14, week 26 and week 50

Outcome Measures for the Entire Cohort	Scores at Baseline	Scores at Follow-up	95% CI	p \diamond
BDI-SR * (mean \pm SD)	30.75 \pm 10.44	13.26 \pm 9.96	18.47 (14.33; 22.61)	<.0001
IDS-SR30 * (mean \pm SD)	42.72 \pm 12.4	18.84 \pm 12.92	25.39 (20.20; 30.58)	<.0001
UKU Side Effect * (mean \pm SD)	14.7 \pm 5.18	8 \pm 6	7.11 (4.24; 9.98)	0.0002
Q-LES-Q (mean \pm SD)	44.64 \pm 10.48	69.44 \pm 18.29	-24.61 (-31.8; -17.45)	<.0001
SF36 - Physical functioning (mean \pm SD)	58.75 \pm 26.65	73.68 \pm 24.26	-13.17 (-24.4; -1.99)	0.0473
SF36 - Physical role limitation (mean \pm SD)	32.25 \pm 36.15	62.37 \pm 35.6	-29.29 (-49.0; -9.56)	0.0081
SF36 - Bodily Pain (mean \pm SD)	43.95 \pm 28.35	59.74 \pm 30.65	-14.74 (-25.80; -3.68)	0.0444
SF36 - General Health perception (mean \pm SD)	48.55 \pm 25.19	68.11 \pm 20.49	-19.34 (-30.1; -8.55)	0.0026
SF36 - Energy/Vitality (mean \pm SD)	45.21 \pm 20.02	53.79 \pm 20.66	-31.06 (-40.5; -21.57)	<.0001
SF36 - Social functioning (mean \pm SD)	28.1 \pm 23.27	62.72 \pm 31.75	-34.30 (-46.5; -22.15)	<.0001
SF36 - Emotional role limitations (mean \pm SD)	24.82 \pm 27.72	57.87 \pm 39.82	-32.68 (-51.1; -14.3)	0.0025
SF36 - Mental Health (mean \pm SD)	26.8 \pm 16.06	61.05 \pm 20.56	-34.20 (-44.22; -24.12)	<.0001

 \diamond Ancova Test

HDRS-17: 17 item Hamilton Depression Scale

BDI-SR: Beck Depression Inventory: self-rated

IDS30-SR: Inventory Depressive Symptomatology Self Rated 30 items

SF-36: Short form-36 Quality of Life

Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire

UKU: Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effects Scale

5.2.2.4 Specific Aim 6

The placebo effect lasted up to 28 weeks after surgical implantation. Five out of 10 (50%) patients crossed to active stimulation at wk14 (i.e., the start date of the second half of the randomized phase). Two patients initiated active sTNS at wk15, another one at wk16, and an additional one at wk18. The group under

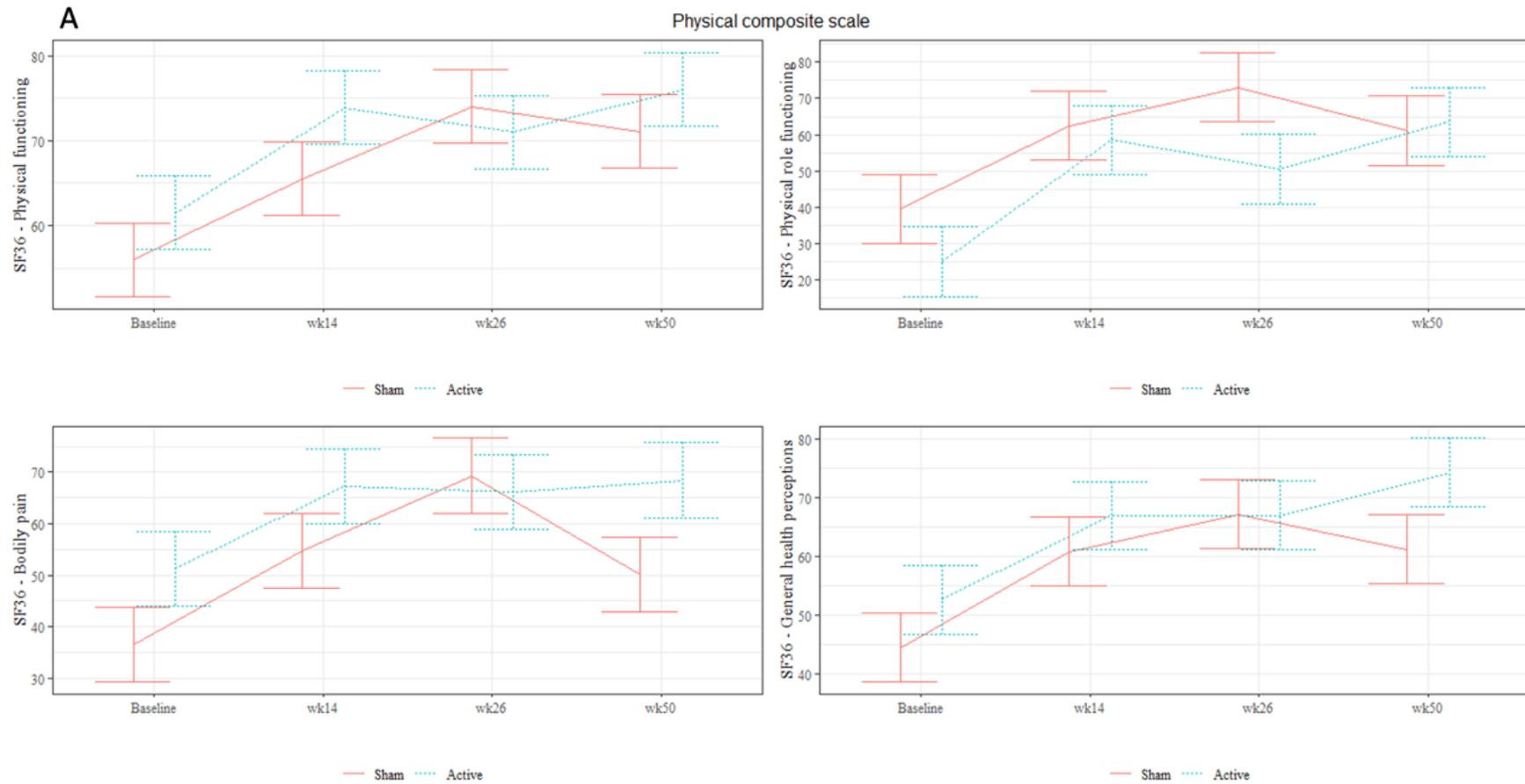
active stimulation-maintained stimulation throughout the second half (one-way crossover).

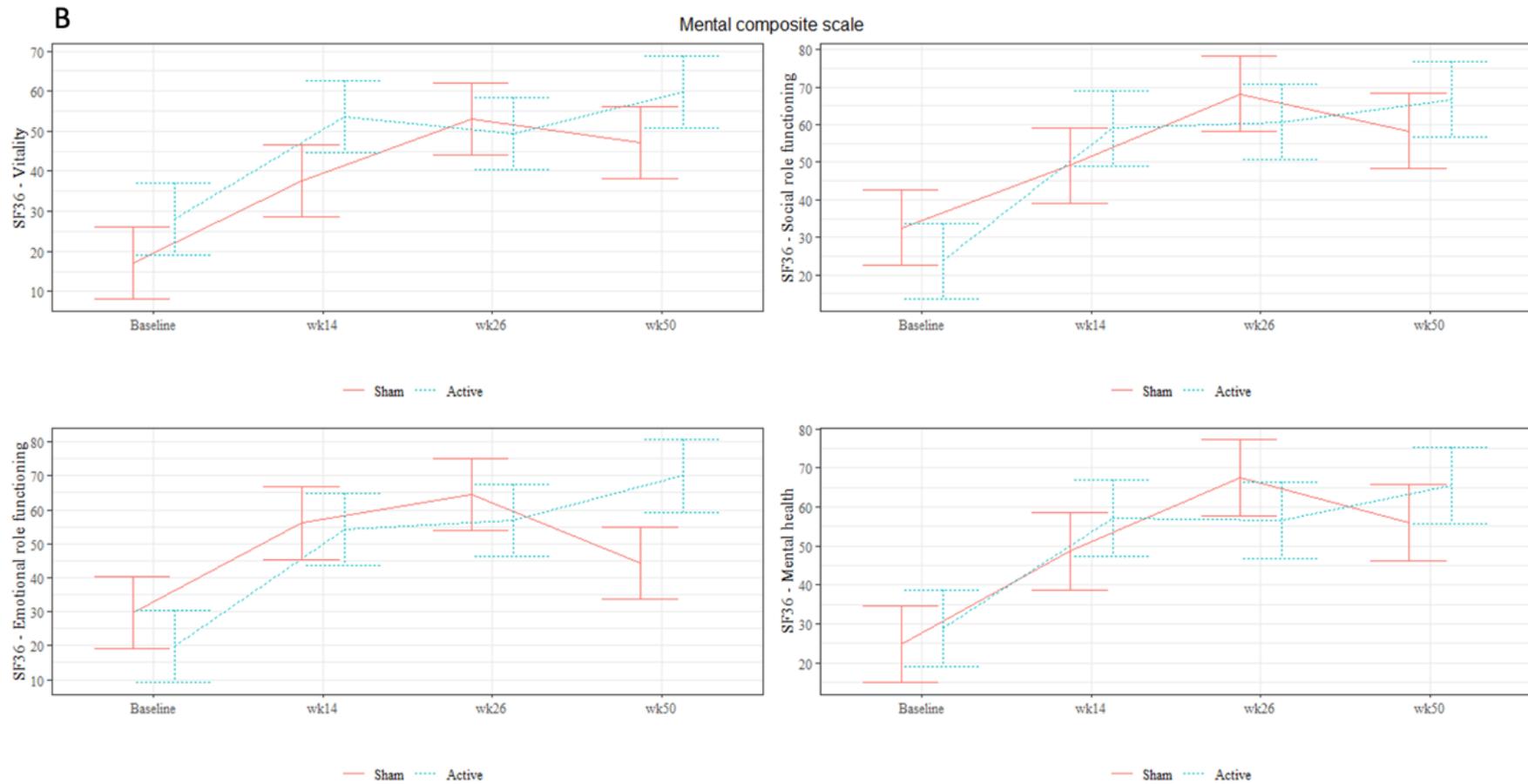
Only one participant sustained the placebo effect up to the end of the second period (wk 14-26). Therefore, an interim analysis was unnecessary since all participants were salvaged to active stimulation by wk26.

5.2.2.5 *Specific Aim 7*

SF-36 and Q-LES-Q at wk14, 26, and 50 demonstrated significant improvement compared to baseline (Tables 4 and 5). At wk14, there was no statistical difference between active and sham stimulation. Bodily pain and vitality domains in SF-36 showed the largest difference between groups (67.22 ± 22.86 and 54.7 ± 22.67 ; 53.67 ± 15.18 and 37.6 ± 21.46 for active and sham, respectively). Since we controlled for baseline scores, there was no difference between groups on these domains since the slope of the curve in both groups is quite similar ($p = 0.439$ and $p = 0.118$ for active and sham, respectively) (Table 4, Graphic 7A and 7B).

Graphic 7 Results of quality-of-life SF-36 scores per domain grouped by physical composite scale (7A) and mental composite scale (7B) on active and sham stimulation groups

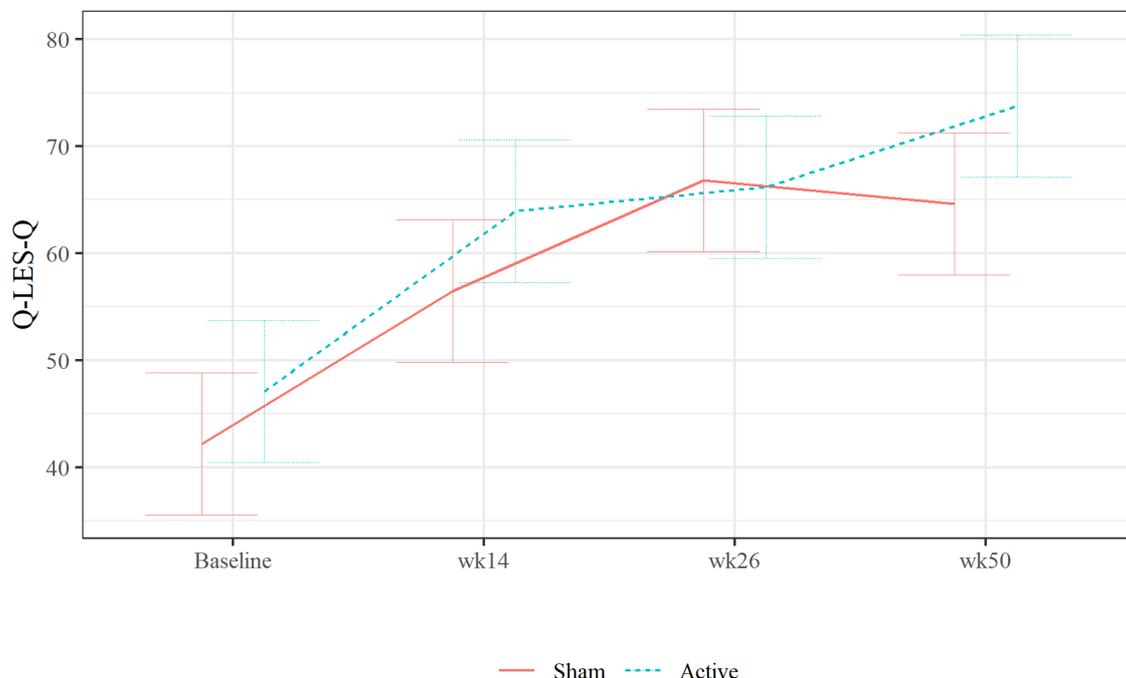




Legend: The dotted green line represents the mean scores for the active sTNS group, and the solid red line represents the sham group. In **7A** the four domains composing the physical composite scale show no difference between groups at wk14. At wk26, both groups were receiving active sTNS even though the sham group received it for a shorter period. At wk50, both groups received active sTNS for at least six months. Again, no group difference was noticed. There is a significant improvement in scores compared to baseline. In **7B**, one can observe similar findings in the mental composite scale.

Q-LES-Q evaluates satisfaction in multiple areas of daily functioning such as leisure, home tasks, work, study. No difference between groups was noticed at wk14. The cohort improved compared to baseline since the active sTNS improved mean 18% and the sham, 22%. The effect size of improvement in quality of life is similar in both groups during the randomized stimulation period. Most improvement is possibly consequent to the Hawthorne effect (i.e., being enrolled on a clinical trial involving an invasive procedure). Both curves show a stabilization as the placebo effect fades during the period encompassed by wk15-wk26, and both groups receive active sTNS. During the open-label period (wk27-wk50), we notice another gap of improvement in the order of 9% and 8% in the active sTNS and sham groups, respectively (Table 4). Additional improvement may reflect personal life changes, which may have been implemented due to depression severity alleviation. We need longer follow-up to confirm this hypothesis since it is well established that chronically impaired psychiatric patients require a longer time to recover at a personal and societal level in comparison to the response detected by rating scales applied by health professionals. We did not collect formal data but observed two subjects reallocated to more fulfilling jobs while two engaged in a romantic relationship.

Graphic 8 Q-LES-Q mean scores and 95% CI at baseline (wk-2), wk14, wk26 and wk50 in the active vs. sham stimulation groups. Measurements were acquired at weeks 2, 14, 26 and 50



Legend: The dotted green line represents the mean scores for the active sTNS group, and the solid red line represents the sham group. The largest improvement in scores was observed during the randomized stimulation period from baseline to wk 14 in both groups. The sham group response likely reflects the magnitude and duration of the Hawthorne effect for TRD patients submitted to a surgical procedure to improve depression. There is a progressive improvement along the study in both groups from wk14 to wk50. The placebo effect faded away during the period encompassed by wk14 to wk26. All participants started to receive active stimulation during this period. Therefore, the maintenance of the improvement on scores is likely secondary to sTNS per se.

5.3 Adverse Events

5.3.1 UKU Side Effect Scale

UKU side effect scale did not disclose any difference between groups at wk14 ($p = 0.375$), wk26 ($p = 0.968$), and wk50 ($p = 0.381$) (Table 4). However, there was a statistically significant drop (50%) on side effects scores at the end of the study compared to baseline (baseline cohort score = 14.7 ± 5.18 to wk50 score = 8 ± 6 , p -value = 0.0002) (Table 5).

5.3.2 Stimulation related adverse events

The tolerance of trigeminal stimulation was excellent. Two patients required adjustment of stimulation intensity due to headache. A decrease of 0.25 to 0.3V in amplitude led to headache control. Under chronic stimulation, all six migraineurs patients achieved pain control, no longer depending upon medication.

5.3.3 Device related adverse events

It was necessary to reposition 4/40 (10%) electrodes (Table 6). They were discreetly salient in the forehead, and we opted to pull them back less than one centimeter to avoid erosion, assuring an excellent cosmetic result. Three patients belonged to the active sTNS group; three were female, two electrodes were on the right side. The procedure was conducted under local anesthesia in two cases and under minor sedation in the other two, per the patient's preference. The repositioning occurred between 14 to 37 days after implant for the three women and four months later for the male patient.

One patient needed re-suturing of one temporal incision due to the use of tight glasses over the incision. No electrode migration, neither erosion nor infection occurred.

5.3.4 Adverse Events Classified by Intensity and Timing

Out of 45 reported adverse events, 38 (84.45%) were mild. Thirty (66.67%) and 5 (11.11%) adverse events were respectively classified as definitely and probably related to the study. Twenty-five (55.55%) events occurred post-operatively, prior to trigeminal stimulation initiation (Table 6).

Table 6 - Adverse events association with trial procedures, classified by severity, timing of occurrence and likelihood of being related to the study described in absolute number and percentage, according to stimulation group and for the entire cohort.

Side Effects	Active sTNS (n=10)	Sham sTNS (n=10)	Entire Cohort (n=20)
Event related to Stimulation, n (%)			
Headache	2 (20%)	0	2 (10%)
Panic attack	0	1 (10%)	1 (5%)
Hypomania	0	0	0
Event related to Surgery/Device, n (%)			
Pain during postoperative period	9 (90%)	9 (90%)	18 (90%)
Electrode repositioning	3 (30%)	1 (10%)	4 (20%)
Nausea and vomiting	1 (10%)	2 (20%)	3 (15%)
Bothersome sensation at generator site	1 (10%)	2 (20%)	3 (15%)
Dizziness	0	1 (10%)	1 (5%)
Blurred vision	1 (10%)	0	1 (5%)
Re-suture temporal incision	1 (10%)	0	1 (5%)
Electrode migration	0	0	0
Erosion and/or infection	0	0	0
Event related to comorbidities, n (%)			
Fibromyalgia transient pain worsening	1 (10%)	0	1 (5%)
Epigastralgia	0	1 (10%)	1 (5%)
Asma attack	0	1 (10%)	1 (5%)
Unrelated to Study, n (%)			
Pneumonia (11 months postop)	1 (10%)	0	1 (5%)
Flu (45 days-11 months post op)	4 (40%)	3 (30%)	7 (35%)
Adverse Events, n (%)			
Mild	20 (80%)	18 (90%)	38 (84.45%)
Moderate	5 (20%)	2 (10%)	7 (15.55%)
Severe	0	0	0
Life-threatening event	0	0	0
Timing of side effect, n (%)			
Pre-stimulation	13 (52%)	12 (60%)	25 (55.55%)
Post-stimulation	12 (48%)	8 (40%)	20 (44.44%)
Relationship to the Study, n (%)			
Definitely	17 (70.83%)	13 (61.9%)	30 (66.67%)
Probably	2 (8.33%)	3 (14.28%)	5 (11.11%)
Possibly	1 (4.16%)	0	1 (2.23%)
Unrelated	4 (16.67%)	5 (23.82%)	9 (20%)

sTNS: subcutaneous trigeminal stimulation

n (%): absolute number of events and %

* All adverse events are listed according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities

5.3.5 Psychiatric Adverse Events

No significant worsening of depression nor suicide risk was observed requiring medication adjustment nor in-hospital admission. None of the patients presented a hypomania episode. One out of 4 patients diagnosed with panic syndrome at enrollment presented few episodes at 11 months postoperatively (Table 6).

5.3.6 Cardiovascular Adverse Events

No adverse cardiovascular effects were observed under current stimulation settings. Cardiac rate and blood pressure were not different between groups at week 14 and did not vary longitudinally during one year of continuous sTNS (Table 7). Patients underwent vital signs measurements at each visit.

Table 7 - Comparison of vital signs per group and the entire cohort by mean and SD at baseline, week 14, week 26 and week 50

Characteristics	Active sTNS (n=10)	Sham sTNS (n=10)	Entire Cohort (n=20)	p value (95% CI)
Baseline				
Weight (mean±SD)	73.2 ± 18	72 ± 12.1	72.6 ± 14.9	1.2 (-15.77; 13.31)
Height (mean±SD)	166.6 ± 7.1	160.1 ± 7.4	163.3 ± 7.8	6.5 (-13.32; 0.32)
Systolic Blood Pressure (mean±SD)	126.7 ± 8.1	123.9 ± 20.7	125.3 ± 15.4	2.8 (-18.16; 12.56)
Diastolic Blood Pressure (mean±SD)	80.5 ± 8.3	80.6 ± 13.5	80.5 ± 10.9	-0.1 (-10.57; 10.77)
Cardiac Rate (mean±SD)	87 ± 13.6	80.1 ± 11.4	83.5 ± 12.7	6.9 (-18.72; 4.92)
Wk 14 (conclusion of 1st half of randomized period)				
Weight (mean±SD)	72.9 ± 18.9	72.8 ± 13.2	72.8 ± 15.6	0.1 (-16.26; 16.06)
Height (mean±SD)	166.4 ± 7.4	160 ± 7.9	163.1 ± 8.1	6,4 (-13.83; 0.95)
Systolic Blood Pressure (mean±SD)	125.4 ± 19	116.9 ± 15.2	120.9 ± 17.1	8.5 (-25.42; 8.33)
Diastolic Blood Pressure (mean±SD)	79 ± 16	73.2 ± 8.9	75.9 ± 12.7	5.8 (-18.90; 7.30)
Cardiac Rate (mean±SD)	85.8 ± 18.5	80.6 ± 6.9	83.1 ± 13.5	5.2 (-19.75; 9.39)

continue

conclusion

Table 7 - Comparison of vital signs per group and the entire cohort by mean and SD at baseline, week 14, week 26 and week 50

Characteristics	Active sTNS (n=10)	Sham sTNS (n=10)	Entire Cohort (n=20)	p value (95% CI)
Wk 26 (Conclusion of 2nd half of randomized period)				
Weight (mean±SD)	77.5 ± 17.1	74 ± 14.9	75.3 ± 15.2	3.5 (-25.06; 18.02)
Height (mean±SD)	167 ± 6.2	159.4 ± 9.3	162.3 ± 8.9	7.6 (-17.15; 1.90)
Systolic Blood Pressure (mean±SD)	117.8 ± 19.9	124.4 ± 19.4	121.8 ± 19	-6.6 (-19.07; 32.22)
Diastolic Blood Pressure (mean±SD)	73 ± 14.4	75.8 ± 15.8	74.7 ± 14.7	-2.8 (-16.41; 21.91)
Cardiac Rate (mean±SD)	90.8 ± 9.6	79.5 ± 15.8	83.8 ± 14.5	11.3 (-26.84; 4.24)
Wk 50 (Conclusion of Open-Label phase)				
Weight (mean±SD)	75.8 ± 17.8	72.2 ± 12.8	74.1 ± 15.3	3.6 (-18.56; 11.34)
Height (mean±SD)	167.2 ± 7.8	160.3 ± 9.1	163.9 ± 8.9	6,9 (-15.15; 1.42)
Systolic Blood Pressure (mean±SD)	118.9 ± 13.8	126.2 ± 18.9	122.4 ± 16.4	-7.3 (-9.04; 23.68)
Diastolic Blood Pressure (mean±SD)	75.2 ± 11.7	84.1 ± 19.8	79.4 ± 16.2	-8.9 (-7.48; 25.31)
Cardiac Rate (mean±SD)	85.3 ± 15.2	76.4 ± 18	81.1 ± 16.7	8.9 (-25.18; 7.47)

Wk: week of the study timeline

95% CI: 95% confidence interval

SD: standard deviation

✧ Ancova Test

Antidepressant medication was kept unchanged for all 20 subjects during the trial. Four (20%) participants required the introduction of clonazepam (2mg) at bedtime during the study, while one patient changed clonazepam for lorazepam (2 mg).

Two female participants requested to turn off the stimulation at the end of the trial (wk50). They belonged to one from each stimulation group.

6 DISCUSSION

6 DISCUSSION

6.1 Outcome Measures of Efficacy

The use of subcutaneous trigeminal nerve continuous stimulation for the treatment of TRD is unprecedented. The primary outcome measure showed a significant difference in HDRS-17 scores between active sTNS and sham groups after 12 weeks of double-blind, randomized electrical stimulation. The effect size was 6.3 points in the HDRS-17 (95% CI: -11.1 - 1.5; p-value = 0.019). Placebo response due to surgical implantation occurred in both groups, and the resulting Hawthorne effect was accounted for, since the postoperative pre-stimulation score was part of the composite baseline score. The design robustly kept participants and study personnel involved in data collection blinded to stimulation assignment during the randomized phase.

The response curve of HDRS-17 scores of the sham group during the second half of the randomized period mirrors the curve obtained with the active sTNS group during the initial randomization phase (Graphic 1). The slope of the curve on the active sTNS group from wk2 to wk14 is paralleled by the curve of the sham stimulation group during wk14 to wk26, when they started receiving active stimulation. This is a validation of sTNS response in the second half of the sample.

At the end of the randomized period (wk26), there were 7/20 (35%) remitters. Twelve (60%) out of 20 were complete responders. At one year (wk50), remission was attained in 11/20 (55%), and 13/20 (65%) were complete responders. These results are very encouraging, considering the duration of the study. Besides, self-reported and physician-rated scales confirmed further improvement of MDD severity as follow-up expanded (Graphic 4).

BDI-SR score improved mean 16 and 17.5 points at wk26 and wk50, respectively, compared to baseline (Graphic 5 and Table 5). IDS30-SR mean score improvement from baseline was 20 points at wk26 and 23.7 points at wk50 (Graphic 6 and Table 5). We noticed that self-rated scores tended to improve

further overtime (Graphic 4). The continuous perception of improvement reflects adaptive changes in the patients' lives due to depression amelioration. We did not collect formal data, but observed two subjects reallocated to more fulfilling jobs, and two others engaged in a romantic relationship. It is well established that chronically impaired psychiatric patients require a longer time to recover at a personal and societal level than response detected by rating scales. As time elapses from device implantation, and study protocol becomes less demanding, the reasons for the improvement in self-rated scores reflect personal life changes.

Hawthorne effect fades over time (Leonard et Masatu, 2006; Vaisman BMJ 2020). One-year follow-up is significant from a self-rated perspective of improvement to be attributable to Hawthorne effect solely. As measured by our study, the placebo response did not surpass 26 weeks after initiation of electrical stimulation, lasting 16 weeks in 80% of the sample. In addition, we observed a drop of approximately 40% in BDI-SR and IDS30-SR scores at wk14. The final scores dropped close to 60% in comparison to baseline at wk50, for the entire cohort (Graphic 4).

Comparing the magnitude of the score response in self-rated BDI and IDS30 using eTNS, we observe that responses were similar but limited to a very brief period of observation (1 to 2 months), leaving an open question about the stability of response observed on these trials. Indeed, there is a parallel of response between clinician-rated HDRS-17 scores and self-rated scales. We suggest that the observed improvement in self-rated scales reflects the stability of response to intervention.

The BDI-SR and IDS30-SR are not standard outcome measures in DBS trials. Lozano *et al.* report a mean improvement of 4.9 points in BDI-SR at 1-year post-DBS at the subcallosal cingulate gyrus (Lozano *et al.*, 2008). An open-label VC/VS DBS series showed a mean 4.2 points improvement in IDS30-SR at six months (Malone *et al.*, 2009). Another open-label study of ALIC DBS demonstrated a mean improvement of 19 points in responders and 4.9 in non-responders at one year on IDS30-SR scores (van der Wal *et al.*, 2020). One needs to keep in mind that the patient population submitted to DBS is more resistant than the sTNS population. This may explain why the mean point improvement is more modest in Lozano's paper. Also, the improvement in scores

of responders at 12 months of DBS in the ALIC shares a closer magnitude to our cohort's effect. It does enhance how time from intervention is essential when assessing self-reported outcomes.

BDI-SR and IDS30-SR did not show a statistically significant difference between sham and active sTNS groups at wk14. There are many reasons for the absence of difference between both groups. Our sample size is small, and consequently, the 95% CI is large. The placebo response was substantial after surgery and before stimulation initiation. The self-rated curves mirror the placebo effect observed by HDRS-17 but fail to diverge by groups from wk10 and later (Graphic 1).

Maybe, if the first half of the randomized period had lasted longer, we could have detected a difference. Mean composite baseline scores for BDI-SR and IDS30-SR were classified as severe depression (33.5 and 45.55, respectively). Mean scores at wk14 were representative of mild depression for BDI-SR (18.15) and moderate depression for IDS30-SR (26.52). From a statistical standpoint, the difference would be significant only if one arm were in remission as a group. Given this cohort's chronicity and severity of depression, a self-rated evaluation would not reflect remission within a time latency of 12 weeks after active sTNS.

SF-36 and Q-LES-Q results mirror the results of BDI-SR and IDS30-SR. (Graphics 7A, 7B and 8) There was a significant improvement in all scores compared to baseline (Table 5), but no intergroup difference was noticed at wk14 (Table 4).

6.2 Protocol Adherence and Drop Out

We experienced no dropouts or protocol deviation, assuring that compliance with sTNS is high. In the STAR*D trial, dropout rates were 26% during the first level of treatment. Shiozawa (Shiozawa *et al.*, 2015) described 12.5% (5/40) dropout in a sham-controlled trial for TRD patients subjected to a 10-day eTNS regimen and 1-month outcome assessment. Trevizol (Trevizol *et al.*, 2016) reported 1/10 drop out at an open-label study targeting elderly TRD patients. Slavin (Slavin *et al.*, 2006) described that among 22 implanted patients with sTNS

for orofacial pain, 4 (18%) required removal of the device at a mean follow-up of 35 months. Two subjects improved substantially and felt no longer the need for stimulation, while the other two failed satisfactory improvement. Bina (Bina *et al.*, 2020) reported one removal out of 15 patients, per patient's request, at mean 14 months follow-up. Chronic recurrent depression is associated with lower dropout rates (Warden *et al.*, 2007).

In our study, two female participants (one from each arm) requested to turn off the stimulation at the end of the trial. Longer follow-up will show whether TRD subjects will elect to maintain or remove the device in the long run as they reach a stable outcome.

6.3 sTNS in comparison to eTNS

Given the positive results observed with eTNS for MDD, we hypothesized that continuous sTNS by an implantable neuromodulation system would be more advantageous.

The subcutaneous approach offers continuous, stable, and independent trigeminal nerve stimulation, while attesting device implantation and electrical current delivery tolerability. The implanted device allowed complete control of continuous TNS, independently of the patient's adherence. The quality of the stimulation is robust for between-groups comparison. Patients received stimulation 24 hours/day instead of 8 hours/day. An eTNS trial of 8 weeks duration reported adherence to daily stimulation around 80% (Cook *et al.*, 2013).

The V1 choice guided by intraoperative fluoroscopy allowed optimal anatomical positioning of the electrode in proximity to supraorbital and supratrochlear nerves by using the supraorbital foramen as a surrogate anatomical landmark. Surgery was conducted under general anesthesia, providing comfort for patients. Targeting was based strictly on anatomical landmarks. The obviation of intraoperative paresthesia covering assessment, as required when the indication is for pain control, saves time and complexity. The learning curve was fast since the surgical technique and electrode positioning was not demanding.

Skin irritation and electrode detachment from the skin during nighttime are limitations inherent to eTNS therapy, but not applicable to sTNS technique. External stimulation trials are significantly shorter regarding the duration of intervention and follow-up length (Schrader *et al.*, 2011; Cook *et al.*, 2013; Shiozawa *et al.*, 2014; Trevizol *et al.*, 2016; Generoso *et al.*, 2019). None but one study (Generoso *et al.*, 2019) had a control group. Therefore, the capability to estimate the placebo response duration was compromised.

External TNS studies report daily interventions lasting for two up to eight weeks. The outcome measures were undertaken at the end of the intervention (Schrader, 2011; Cook 2013) or after 30 days of its conclusion (Shiozawa *et al.*, 2014; Generoso *et al.*, 2019). Consequently, the most prolonged post-intervention assessment was one month later. Our data shows that placebo response may last up to 28 weeks after device implantation or 26 weeks from stimulation randomization. We acknowledge that sTNS protocol is more demanding, possibly leading to differences in the Hawthorne effect between eTNS and sTNS trials (McCarney *et al.*, 2007). Nevertheless, post-intervention follow-up on eTNS series is too short, and placebo response has not been properly addressed so far. The lack of information on eTNS lasting benefits is relevant. The duration of the neuromodulation effect will impact the patient's choices towards available interventions for TRD. Additionally, costs and availability for routine repeated treatment may hamper broad access to many eligible patients (Goldbloom et Gratzler, 2020).

There are reports on eTNS stimulation in healthy controls leading to difficulty focusing and sleepiness when stimulated with 120 Hz at high amplitudes (16mA) (Schoenen et Coppola, 2018). Our study delivered sTNS with 120Hz and 250 microseconds but significantly lower amplitude (range: 0.25-0.7V). No such effect was observed by regular visits nor reported by the patients. sTNS is reversible, adjustable, and presents a low surgical risk.

6.4 Adverse Events

6.4.1 Surgical Technique and Device

We did not experience electrode migration, possibly due to fixation with titanium mini plates and screws at the temporal bone. We have used this electrode fixation method for over ten years when performing DBS (Lee *et al.*, 2005) (Figure 7).

The tiara tunneling provided less mechanical stress through a very stable bone surface, assuring an excellent cosmetic result (Figures 8 and 9). This innovative strategy was developed since this trial's procedure required bilateral implantation. The contralateral electrode was tunneled through the top of the head (as a tiara), joining the ipsilateral electrode at the parietal area (Gorgulho *et al.*, 2021, submitted). Bringing both electrodes to the parietal area turned the final portion of the implant identical to the DBS surgery. Avoidance to place the connectors at the retro-auricular area is particularly desirable given the high probability of erosion described at peripheral stimulation series (Bina *et al.*, 2020). This is also a lesson learned in the initial DBS era (Gorgulho *et al.*, 2009). The parietal area has more subcutaneous tissue to accommodate the connector profile. It is also an area of less attrition when the head rests in supine position. Bilateral tunneling towards the infraclavicular fossa with the use of two generators implies more prosthetic hardware and, therefore, increased risk of developing erosion and infection, not to mention an increased level of discomfort within the initial weeks post-implant.

One must consider that an imperceptible surgical implant result was necessary to make the experimental procedure viable. During depressive episodes, it is common for patients to feel dissatisfied with their body image due to sadness and discouragement (Canales *et al.*, 2010). Therefore, it is mandatory to assure aesthetically satisfactory results, avoiding negative self-esteem impacts. The surgical technique applied was unequivocal and reproducible across subjects, leading to consistent results (Figure 8). Moreover, the procedure provides a fast-learning curve. Our surgical time decreased 40-50% after initial cases. Surgeons' experience with peripheral implants predicts device-related

side effects (Sharan *et al.*, 2015). The surgical team responsible for the implants on this trial already had experience with peripheral nerve implantation and deep brain stimulation.

Four out of forty (10%) electrodes required repositioning since the tip of the spinal cord electrode is too sturdy for the peripheral nerve application. The insertion needle and the electrode lack the desired malleability and pose a challenge to introduce the electrode as medial as possible over a curved surface as the forehead. Repositioning was elective, without complications (Table 6). Nonetheless, it did imply another surgical procedure, even if minor. Our proactive and prompt adjustment of electrode positioning in the forehead to avoid erosion was well-timed since we did not have erosion or infection as complications.

sTNS for orofacial pain series are usually restricted to a couple of dozens of patients at the most (Burchiel et Slavin, 2000; Bina *et al.*, 2019, Texakalidis *et al.*, 2020) despite initially reported since the mid-1960s (Shelden 1966). Thirty percent of the cases present complications such as erosion, migration, infection, and malfunctioning. (Johnson et Burchiel, 2004; McMahon *et al.*, 2019; Texakalidis *et al.*, 2020). These are real limiting factors for the unequivocal usefulness of sTNS for pain applications requiring long-term use. None of these complications were noticed in our study. However, one must acknowledge that follow-up was limited to one year. On the other hand, most pain series reporting on sTNS complications describe follow-ups extending to 2-3 years at most. Our complication rates compare favorably to the literature rates for pain indications.

Local pain within a couple of weeks from surgery is common and expected. Ninety percent of our sample experienced postoperative pain, always abated with common analgesics, in line with observations on pain surgical series. We also did not observe hematomas or electrode malfunction/fracture during this year.

Surgery was safe, well tolerated, and reproducible. Trigeminal stimulation was delivered without interruptions. Minor amplitude adjustments were necessary in few cases.

6.4.2 Psychiatric Side Effects

No depression aggravation occurred, obviating the need for medication adjustment or in-hospital admission. Suicidal ideations were carefully monitored at each psychiatric visit and by longitudinal follow-up of HDRS-17 suicide score. It is well established that depression is the leading cause of suicides, which are close to 800.000/year (WHO, 2017). Suicidal attempt and/or suicide has been described in trials of DBS (Dougherty *et al.*, 2015) and is expected when treating TRD. We did not observe any suicide attempts, but we must keep in mind that our sample size is reduced, and we enrolled less severe resistant cases than DBS studies.

No hypomania episodes were observed, in agreement with the findings provided by studies using eTNS (Shiozawa *et al.*, 2017).

One out of 4 patients diagnosed with panic syndrome at enrollment presented few episodes at 11 months postoperatively.

6.4.3 Cardiovascular Effects

The trigeminal cardiac reflex (TCR) is not reported in the sTNS series devoted to pain treatment. Possibly an impaired trigeminal nerve due to the baseline condition may preclude or minimize reflex triggering. There are, however, descriptions of chronic TCR in intact patients that suffered from orbital fracture (Chowdhury et Schaller, 2017).

In this study, the trigeminal system of the patients was intact. Therefore, sTNS could potentially trigger a chronic form of the TCR, which basically could go unnoticed (Chowdhury et Schaller, 2017). The current study involves the electrode placement in direct contact with an intact V1 delivering uninterrupted stimulation. Throughout the year-long sTNS delivery, vitals were monitored, and side effects were annotated and categorized at each visit. No cardiovascular side effects were observed in comparison to the baseline of the entire cohort (Table 7).

A female patient presented with intense nausea and vomiting postoperatively, requiring one extra day of hospital admission to achieve symptomatic control. The stimulation was off in all patients during the immediate postoperative period. It is worthy to notice that the patient with intense nausea and vomiting presented a body mass index (BMI) of 17. The sole use of anesthetic agents may well explain nausea and vomiting persisting for one day. The patient failed to present cardiovascular symptoms under chronic stimulation.

6.5 Considerations in Comparison with Other Neuromodulation Alternatives

Our results with sTNS favorably compare with the reported outcomes of DBS at multiple targets. We observed 65% of responders at 12 months, among which 55% were in remission. DBS results in open-label studies range from 20% to 62% of responders at 12 months, with most reports describing 40-50% of the sample as responders (Schlaepfer *et al.*, 2014). Remission rates reach 54% (Riva-Posse *et al.*, 2018). The results drop to 20-30% responders and 14-18% remitters at 12 months at randomized, double-blind trials (Dougherty *et al.*, 2014; Holtzheimer *et al.*, 2017).

Indeed, a direct comparison is inappropriate since the study populations differ and are not planned for a head-to-head comparison. In addition, DBS trials enroll substantially more refractory cases than trials using external neuromodulation or sTNS. However, despite all these limitations, it is worthy of referring to DBS since sTNS and DBS trials describe longer follow-up than eTNS trials, involve a surgical procedure, and substantial more protocol visits. Altogether these factors lead to a different scale of the Hawthorne effect compared to eTNS studies (McCarney *et al.*, 2007).

sTNS is much simpler in terms of targeting and programming while avoiding opening the skull. DBS targeting, considering the more recent use of DTI to define it, is substantially more difficult and prone to inter-institutional variability. The reported complications for sTNS are milder than DBS potential serious adverse events. Less invasive neuromodulation approaches leading to sustained anti-

depressive effects may be an attractive first step opportunity for refractory MDD patients.

If a trial is ever designed to allow a proper head-to-head comparison between sTNS and DBS, with sTNS showing more modest results due to less selectivity on switching a specific node, the sTNS approach would still be valuable because it involves less risk and less labor-intensive programming. TRD is a severe health issue that justifies the proper development of a broad armamentarium. The less invasive and more straightforward sTNS technique can be reserved for “milder” TRD than DBS.

In future trials of sTNS for TRD, it would be noteworthy to evaluate structures receiving projections from the trigeminal pathway, especially knowing the relationship between brainstem trigeminal nuclei to mediodorsal thalamic nuclei, PAG, and Nucleus of Solitary Tract. We also cannot rule out a direct effect on suprasegmental level, but it is unlikely given the low amplitude of stimulation used, as patients received sTNS at the subliminal threshold of paresthesia.

An experiment in rats using the forced swimming test and locomotor activity in open field test evaluated the anti-depressive response of trigeminal nerve electrical stimulation (Bregman *et al.*, 2014). Animals implanted with bilateral trigeminal subcutaneous electrodes in the forehead received intermittent (blocks of 2 or 4 hours) stimulation prior to the tests. There were no group differences in immobility scores or exploratory behavior in both tests. Most of the stimulation parameters resembled our trial, with the most discrepant difference in pulse width. The authors aimed to validate experimentally the findings of eTNS trials in humans where stimulation was limited to a few hours a day and was short-lasting both in terms of intervention and follow-up. Both approaches differ substantially from this study since sTNS delivery was continuous and throughout a more extended period. The length of the randomized period allowed us to evaluate the time delay from stimulation delivery to clinical effect observation. The evidence provided by eTNS studies was insufficient to clarify this issue.

Time-lapse between stimulation delivery and symptomatic relief is an important variable that needs to be taken into consideration together with frequency, site of stimulation, and duration of stimulation (Lefaucheur *et al.*, 2008). The effect of sTNS starts to drift apart from the placebo response after a

minimum of 8 weeks of continuous sTNS. Our results showed consistency since depression improvement lasted for a year. Therefore, it may be that the lack of anti-depressive effect on the animal model may not be detectable due to insufficient stimulation length. Timing of stimulation from surgery, differences in electrical parameters, and duration of treatment may explain the mixed results on experimental vs. clinical grounds. Moreover, forced swimming measures coping response to an acute stress challenge. The validity of this test as a true paradigm of depression-like behavior oversimplifies the complex biological processes involved in depression. Although the forced swimming test is valuable and has helped the depression experimental field, its generalizability to provide proof of “anti-depressive response” is somewhat an overinterpretation (Commons *et al.*, 2017).

6.6 Trial Design Strengths

The length of the randomized period (i.e., 24 weeks) was appropriated. Nine out of 10 (90%) participants under sham stimulation waned off placebo effect after 16 weeks (i.e., wk18) of sham stimulation (Figure 1). During the second half of the randomized period, the staggered crossover allowed for a detailed evaluation of placebo response in depressive patients submitted to a surgical procedure. As far we are aware, no other study focused on detailing so precisely the impact of placebo response within the surgical context. It is remarkable that after 12 weeks of sham stimulation (i.e., wk14), 5/10 (50%) presented residual placebo responses. The magnitude of residual placebo effect among four partial responders after 12 weeks of sham stimulation was 5.75 (28.9%) points (range: 3-8 points or 18.75%-38.1%) in the HDRS-17. There was only one remitter that ended up being a non-responder at the end of the trial.

The decision for a one-way crossover also favored the capability to detect the clinical effect. The standard crossover implies that the active stimulation group becomes inactive while the sham becomes active. Nevertheless, when evaluating potential new applications, the researcher arbitrarily establishes the length of neuromodulation intervention and the washout period. Researchers

often extrapolate these crucial trial design definitions from other pathological conditions or attain “standard” measures as 1, 3, or 6 months. However, wrong assumptions may lead to disastrous statistical results. Possibly, this is one of the reasons why the phase 3 DBS trials for depression led to negative results. More recently, new insights into trial designs emerged. One example is the adaptive design, whereas one-year stimulation optimization precedes randomization (Bergfeld *et al.*, 2016).

If the intervention delivery is cut short, the observed effect size of the treatment would be underestimated. If the washout period is too short, there will still be a residual intervention effect on the “current-sham” group (Lefaucheur *et al.*, 2014). The remanent clinical effect will overlay the clinical effect in the other half of the sample (i.e., the group just exposed to active treatment). These factors negatively impact recognizing a true benefit since the possibility of detecting a statistical difference between groups is hampered. The capability to detect a statistical difference between groups will be limited to large effect size. Milder, but clinically significant effects, may be undetected due to design inefficiency.

In summary, if the stimulation duration is abbreviated or washout period is too short, the clinical effect would not be appreciated in its full extension during randomization. Fluctuations are a norm during the lifetime course of major depression. Therefore, the researcher should strive to minimize idiosyncrasies in trial design. The current study design enhanced the definition of the latency between treatment and clinical response. Besides, since this technique has not been attempted for MDD patients, it was safer to avoid stimulation interruption during the trial. An active responder crossing to sham stimulation could potentially deteriorate depression severity and become suicidal. Maximal safety assurance was an additional consideration justifying our opinion for a one-way crossover in this study.

If future sTNS trials follow this study, extending the randomized period to 32 weeks might be desirable. It would provide the maximum washout of placebo response between groups’ comparison at the end of the first half of the randomized phase.

6.7 Complexity of Major Depression Networks

Active sTNS possibly requires a time-lapse to trigger treatment response. Based on the TN connections into the CNS, some neuroplasticity events may involve all or some pathways connecting the trigeminal sensory complex to the default mode network. Plasticity induced by neuromodulation requires a time lag. Par example, a peripheral injury to the trigeminal nerve induces central neuroplasticity into the cortico-thalamic loop generating refractory neuropathic pain. Both peripheral and central changes contribute to the genesis of the chronic pain condition (Gorgulho, 2012). Similar interface regions are affected in chronic pain and depressive states through the default mode network (DeSalles et Bittar, 1994; Doan *et al.*, 2015).

A similar process occurs after an injury in the basal ganglia leading to dystonia (DeSalles, 1996; Tish et Limousin, 2020). Usually, dystonia develops months after the offending event. A similar mechanism is proposed to justify the delayed effects of deep brain stimulation in dystonia. Motor improvements take weeks or months to be appreciated. The DBS benefit does not fade away acutely upon battery exhaustion (Tish et Limousin, 2020). Drawing a parallel with another motor condition, there is a struggle to predict the best response to essential tremor DBS. Some patients lose electrical stimulation efficacy over the years, while others do not (Hariz *et al.*, 1999; Shih *et al.*, 2013). The tremor network is not as complex as the behavior disorders' network, involving the basal ganglia network (Barkhoudarian *et al.*, 2010). Also, neuromodulation of motor networks is by far more well studied than for psychiatric diseases.

Plasticity implies neurotransmission modification through multiple mechanisms such as the number of receptors, affinity, and neurotransmitter metabolism, to name a few. It will impact the network functioning (Lefaucheur, 2012). The trigeminal stimulation influences the limbic network through its projections to the thalamus and PAG afferences reaching out to the hypothalamus as well. So, trigeminal stimulation may influence the hypothalamic neurohumoral loop (Barbosa *et al.*, 2017). Given specific baseline characteristics, it is likely that some features may emerge not only differentiating responders from non-responders but also as determinants of time to response. When establishing

a trial design, one makes many assumptions due to a lack of knowledge on how long one should wait to rule out the presence of treatment effect or how concomitant therapies affect the proposed treatment.

MDD is a syndrome (Malhi et Mann, 2018), the reason why its definition is somewhat broad. The phenotypical diversity influences the baseline conditions of the treated network. So, we are offering multiple treatment alternatives to networks with different baseline "accommodation" levels, not accounting for normal interindividual anatomical variability. A brain with abnormal plasticity responds differently to neuromodulation compared to a normal homeostatic brain. There is an extra layer of assumptions by extrapolating that features differentiating controls and depressed patients as determinants of response to treatment. On top of this, TRD subjects are usually under continuous medication treatment, and some harbor a long-lasting history of polytherapy. It is plausible that medications affect brain response to neuromodulation differently, adding more variables to the issue of predictors identification in such a heterogeneous population. Altogether, these considerations explain why biomarkers are still a "virtual" concept in the clinical treatment paradigm.

Multiple large consortiums and meta-analyses aim to identify clinical subtypes, genotypes, mutations, hormonal levels, anatomical and functional brain features. However, as of now, these attempts failed to select subgroups with better odds of symptomatic relief (Frodl *et al.*; Pintor *et al.*, 2004; McClintock *et al.*, 2011; Wray *et al.*, 2012; Gold et Chrousos; Major depression disorder working group of the psychiatric GWAS Consortium; Perlis; Fu *et al.*, 2013; Thompson *et al.*, 2014; Lener et Iosifescu, 2015; Falola *et al.*, 2017; Nie *et al.*, 2018; Fabbri *et al.*, 2019; Mason *et al.*; Esposito et Buoli; Medeiros *et al.*; Song *et al.*, 2020). The goal to define TRD predictors for *response according* to the multiple adjuvant therapies (ECT, TMS, VNS, eTNS, sTNS, and DBS) is a pending task.

Despite all the difficulties to achieve this milestone, accumulated evidence points to some noteworthy directions. Sankar (Sankar *et al.*, 2020) recently published about potential neuroanatomical biomarkers on TRD patients implanted with DBS at the subcallosal cingulate. They correlated depression response with MRI findings of 27 subjects. Responders harbored larger

subcallosal gyrus, thalamic, and amygdala preoperative volumes than non-responders. The cortical grey matter: white matter ratio was lower among responders, and the area under the receiver operating characteristic curve of 0.85 denoted remarkable specificity and sensitivity. As discussed above, the neuroplasticity induced by electrical stimulation in the trigeminal nerve may be better associated with specific anatomical or metabolic baseline characteristics. Different baseline "homeostatic status quo" may respond differently to each neuromodulation technique. Some convergent data points to a crucial role of the perigenual ACC as a hub of depression behavior modulation. It is also an identified hub in chronic pain patients treated with trigeminal stimulation (Magis *et al.*; Russo *et al.*, 2017; Schoenen et Coppola, 2018).

Some of the structures related to depressive states may reflect disease severity rather than baseline structural predisposition. It would be interesting to "normalize" the gathered data according to depression severity, decreasing the heterogeneity variability. It is possible that the Canadian group was able to identify exciting findings among 27 subjects because this is a remarkable homogeneous population of TRD patients (Sankar *et al.*, 2020).

Classification of brain changes according to the severity of treatment resistance aims to isolate traits of depression susceptibility from neuroplasticity changes induced by depression chronicity and resistance. The complexity is enormous, but brain anatomical features are an encouraging domain to identify biomarkers.

We did not collect neuroanatomical or electrophysiological data to explore the mechanism of action or response prediction to sTNS in our sample. Since this is an unprecedented application, we did not focus on these matters. Unfortunately, we also failed to identify any predictors based on our population's characteristics. The sample size is also restricted.

Using eTNS as a triage method prior to sTNS implant is attractive but needs careful consideration. Application of eTNS has been short-lasting (4-8 weeks), and consistency of stimulation may be an issue depending upon the selected device and patient compliance to daily use. Given the magnitude and duration of the placebo effect observed in our study, it would be challenging to assume that a short-lasting trial of eTNS would reliably triage for sTNS. On the other hand,

35% of non-response calls for an improved patient selection method for sTNS. The triage with eTNS would likely resemble the current application of the transcutaneous auricular vagal nerve stimulator as a triage instrument to traditional device implant. Preoperative eTNS is an attractive idea worthy of exploring in upcoming sTNS studies. However, given the uncertainties regarding placebo effect duration on eTNS patients and higher variability of stimulation delivery, we caution against immediate reliability extrapolation. Instead, we consider a trial design testing eTNS and then implanting all subjects with sTNS to evaluate the sensitivity and specificity of eTNS to triage for sTNS.

In parallel, looking into anatomical features on baseline MRIs may help identify more suitable candidates and correlate eTNS response to anatomical features.

6.8 Study Population

The selected population enrolled in the study is very representative of the unipolar TRD population (Table 3). The majority were women (80%) (Global Health Estimates, 2017). All patients failed at least three antidepressant medications with appropriate dose and treatment duration. All of them harbored a longtime history of depression with multiple episodes of recurrence. For all participants but one, the current episode was at least the 4th episode of depression during their lifetime. It is well established in the literature that depression chronicity (Warden *et al.*, 2007) is a negative predictor of treatment success, thus reinforcing the treatment-resistant nature of the sample. Additionally, 13 out of 20 (65%) of the sample had a current depression episode duration of 2 years or more. Only 2/20 (10%) experienced a current episode duration between 4 to 6 months.

Enrolled patients achieved employment status lower than expected by the level of baseline educational background. Depression affects cognitive and working performance (Wilson *et al.*, 2014). A reasonable percentage of patients harbored positive family history of depression among first-degree relatives (60% in the active and 50% in the sham arm). Inheritability of MDD in families and twins

demonstrated a risk of 37% (Sullivan *et al.*, 2000). Offspring of parents with MDD present an odds ratio of 1.73 (range: 1.41-2.11) for MDD development. If one considers the development of MDD at early onset and recurrent course, a positive parents' history for MDD brings the OR to 1.46 (range: 1.03-2.07) (Wilson *et al.*, 2014). Also, studies searching for genetic polymorphisms are in course. Until the present moment, no study has been able to identify a genome-wide biomarker to be used as a predictor of TRD (Kang et Cho, 2020).

The severity of depression was moderate to severe with mean HDRS-17 scores of 22.3 ± 4 (range: 14-28) and 20.4 ± 2.91 (range: 16-26) for active vs. sham stimulation. In terms of prior treatment with other modalities, none ever received ECT, VNS, or DBS. Forty percent of the participants received treatment with psychotherapy. Indeed, it would be desirable to have all of them failing prior psychotherapy since this is part of the standard treatment. On the other hand, psychotherapy failure is not a criterion to define TRD. Proper access to psychotherapy is a struggle in our reality. It is costly and not readily available in public healthcare for the entire population of depressive patients. Therefore, it was not reasonable to establish psychotherapy as a required step in our research design since it is not available in practice for a large percentage of the population.

In summary, our sample encompasses a representative MDD population with treatment resistance of moderate to severe intensity. The studied population is more severely affected than the population treated with TMS. It is also less affected than DBS implanted individuals, both in terms of depression severity scores (only severe patients enrolled) and prior treatment failures (more medication failures, ECT, and TMS attempt in most of the sample). However, it does compare with the population of depressed patients treated with eTNS and VNS for MDD. In the pyramid of invasiveness of the procedures, sTNS also ranks as a minimally invasive procedure with a very favorable surgical complication risk, therefore justifying the cost-benefit to be offered to moderate and severe TRD patients.

6.9 Mechanism of Action Considerations

The trigeminal sensory nuclear complex sends projections to sensory-discriminative and emotional affective pain pathways, as elucidated by direct projections to the dorsal medial thalamic nuclei, PAG, and nucleus of tractus solitarius. These projections serve as the anatomical basis for why trigeminal stimulation may impact mood and volitional behavior in psychiatric diseases. The mood effect obtained with trigeminal and vagal nerve stimulation parallels spinal cord stimulation's effects on the thalamic-cortical loop, promoting improvement on motor symptoms such as dystonia and Parkinson's Disease (de Andrade *et al.*, 2016). Similarly, we observe pain control in patients treated with SCS for diverse dermatomal topographies. Pain comprises a sensory, cognitive and affective domain. As pain becomes chronic, there is an activation shift from somatosensory to affective emotional circuitry. The very same network is intertwined in depression symptomatology since it involves the perigenual ACC, nucleus accumbens, PFC, hippocampus, amygdala and thalamus (Doan *et al.*, 2015). This explains why pain and depression negatively impact each other. Anxious and depressed patients experience more pain in the acute postoperative period. We noticed this among our patients in the initial postoperative day. These patients are also at increased risk of developing chronic surgery site pain (Doan *et al.*, 2015). On the other hand, patients with chronic pain suffer from associated depression with a prevalence ranging from 18% to 85% (Williams *et al.*, 2003).

From the phylogenetic perspective, the trigeminal is the largest cranial nerve and innervates the area with the most significant cortical representation at S1. The sensitive pain network elicits sensory, psychological, and motor behaviors (Thiriez *et al.*, 2014; Cury *et al.*, 2016; Puerta *et al.*, 2020). Perception of the environment through facial sensitivity is robust among animal species. It is a common exploring mechanism among mammals with whiskers. Therefore, it makes sense to consider a broader facet of trigeminal nerve function, directly involved in survival and not limited to carrying somatotopic facial sensory information from the periphery to the sensory cortex. These pathways projecting to limbic structures and pre-frontal cortex are responsible for emotional affective pain response, emotional visual stimuli processing (Keightley *et al.*, 2003),

circadian rhythm, learning, memory, motivation, and reward (Mayberg *et al.*, 2005). Therefore, this nodal network orchestrates the critical symptoms of psychiatric diseases. Whether or not the trigeminal projections into the NTS, dorsomedial thalamic nuclei, and PAG are the substrate of sTNS mechanism of action in depressed subjects remains to be proven.

The proposed physiopathological pain model in parkinsonian patients again corroborates integration of sensory, motor, and behavioral pathways (Cury *et al.*, 2016). The basal ganglia work as a relay for behavioral responses to external or internal stimuli. One should consider the trigeminal projections to the thalamus conveying external sensory information. Also, the PAG afferences synapse with dopaminergic neurons at the ventral tegmental area (VTA) (Omelchenko et Sesak, 2010) Reynolds (Reynolds, 1969) showed the modulation of pain control in rats using 60Hz at the periaqueductal midbrain. After implantation, the animals did not show aversive behavior, maintaining motor activity even while submitted to significant noxious stimuli. The rats allowed the performance of a laparotomy in the absence of chemical anesthetic agents. It does show how this is an intricate shared network modulating pain and emotional reaction to a "negative" sensorial stimulus. There are trigeminal projections into the PAG. The VTA projects to nucleus accumbens, anterior cingulate cortex, thalamus, amygdala, and prefrontal cortex, which are the structures involved with behavior. The effects of this network's participation in the control of depression are supported by the recent report of effective TRD control with DBS of the VTA (Schlaepfer *et al.*, 2013).

The postulated mechanisms of action of eTNS in the pain literature (Schoenen et Coppola, 2018) involve the trigeminal brainstem pathways outlined above and a direct activity in the perigenual ACC and orbitofrontal cortices (OFC). Diverse techniques documented the activation of ACC and OFC with trigeminal stimulation (Magis *et al.*; Russo *et al.*; Vecchio *et al.*, 2017). The stimulation settings used differ from the ones used in our study. We know that variations in frequency may lead to opposite effects on neuronal conduction and, therefore, on symptom control. For instance, 60-80 Hz stimulation at STN DBS may help with gate problems but is less effective in controlling appendicular symptoms than traditional frequencies as 130Hz (Brown, 2007; Zibetti *et al.*, 2016). Similar

observations are reported with spinal cord stimulation and TMS, supporting that frequency governs the excitability of the targeted network (Lefaucheur *et al.*, 2008; de Andrade *et al.*, 2016). Besides frequency, other important variables influencing the network modulation are the specific site of stimulation, duration, and time-lapse between delivery of stimulation and clinical effect (Lefaucheur *et al.*, 2008).

Our frequencies were higher than those used in migraine treatment, but our amplitude was significantly lower since it remained under the sensitive threshold. In TRD patients treated with DBS at the subcallosal cingulate area, the baseline activation pattern was inverse to migraineurs (hyperactivity vs. hypoactivity at the ACC, respectively) (Mayberg *et al.*, 2005). Nevertheless, both groups showed normalization of abnormal activity at the frontal cortices among responders.

6.10 Limitations

This study did not address the mechanism involved in trigeminal nerve stimulation leading to depression severity improvement. The interesting findings on potential biomarkers described by Sankar (Sankar *et al.*, 2020) in patients treated with DBS at the subcallosal cingulate for TRD bring new light to parallel efforts in search of predictors of response using other intervention modalities. Interestingly, the subcallosal cingulate area appears as a converging structure functioning as a biomarker for DBS response in TRD and a fundamental structure modulated by eTNS in migraine patients.

The study and careful evaluation of the less conspicuous connections of the trigeminal pathway deserve more attention and driven research hypothesis. It would allow an in-depth understanding of the trigeminal nerve mechanisms involved in mood disorders.

7 CONCLUSIONS

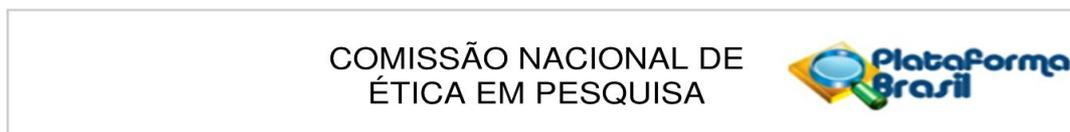
7 CONCLUSIONS

This is the first study evaluating sTNS for the treatment of TRD.

1. Subjects submitted to active subcutaneous trigeminal stimulation demonstrated a significant drop in depression severity compared to sham stimulation, despite group level placebo response, at week 14.
2. The entire cohort showed significant improvement in HDRS-17 scores at weeks 26 and 50 compared to baseline.
3. There was a significant difference in remission and complete response in the group under active sTNS compared to sham stimulation at week 14. The number of remitters increased throughout the study as follow-up extended.
4. BDI-SR scores did not differ between active and sham sTNS groups at week 14. There was a significant improvement in depression severity at weeks 14, 26, and 50 compared to baseline for the entire cohort.
5. IDS30-SR scores did not differ between active and sham sTNS groups at week 14. There was a significant drop in the severity of depression for the entire cohort at weeks 14, 26, and 50 compared to baseline.
6. The placebo effect was evaluated in detail during the second phase of the randomized period, bringing unprecedented knowledge about its length. Placebo response in TRD patients treated with surgery is long-lasting. It enhances the need for properly designed trials.
7. Quality of life evaluated by SF-36 and Q-LES-Q showed a significant improvement for the entire cohort at weeks 14, 26, and 50 compared to baseline.
8. Tolerability was excellent, with minor adverse events related to the implant and the electrical stimulation. Surgery was safe and reproducible. Treatment compliance was observed in all participants during the study.

8 APPENDIX

8.1 Appendix A – Approval from the National Committee of Ethics in Research (CONEP)



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo Randomizado, fase II, duplo-cego, de Estimulação Elétrica Bilateral Subcutânea do Nervo Trigêmio para o Tratamento de Depressão Maior Unipolar

Pesquisador: Alessandra Augusta Gorgulho

Área Temática: Equipamentos e dispositivos terapêuticos, novos ou não registrados no País;
Novos procedimentos terapêuticos invasivos;

Versão: 5

CAAE: 09303612.9.0000.0060

Instituição Proponente: Hospital do Coração/ Associação do Sanatório Sírio

Patrocinador Principal: Hospital do Coração/ Associação do Sanatório Sírio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 466.627

Data da Relatoria: 23/10/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de análise do recurso enviado pelo pesquisador para a Não Aprovação apontada pela CONEP no Parecer 413672.

Objetivo da Pesquisa:

Conforme apresentado no Parecer CONEP 413672.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme apresentado no Parecer CONEP 413672.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme apresentado no Parecer CONEP 413672.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Conforme apresentado no Parecer CONEP 413672.

Recomendações:

Conforme apresentado no Parecer CONEP 413672.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1)Em relação ao documento "Depressao_AG1_Anna_15 10_.docx":

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 466.627

1a: na página 26/48 lê-se "Após o término do estudo os participantes seguirão o seu tratamento de rotina com seu médico assistente, mas permanecerão tendo acompanhamento anual com neurocirurgião/neurologista para avaliação de bateria e monitoração do dispositivo durante a vida útil da bateria. O gerador dura aproximadamente 4-5 anos. Para os pacientes que apresentarem benefício, a troca de um gerador será oferecida. Após o esgotamento do segundo gerador espera-se que a terapia já esteja disponível no mercado brasileiro se comprovada segurança e efetividade. Caso contrário, a retirada do dispositivo será oferecida". Não está claro a responsabilidade do pesquisador e patrocinador em relação ao seguimento do equipamento implantado no participante de pesquisa - periodicidade de avaliação, ajustes quando houver indicação terapêutica e indicação da retirada do mesmo nos casos que não obtiverem benefício (que está sob exclusiva decisão do participante da pesquisa). Solicitam-se esclarecimentos e adequações.

RESPOSTA: Gostaríamos de esclarecer que, ao término do estudo e uma vez demonstrado o efeito benéfico da terapia de estimulação trigeminal através dos resultados da pesquisa, será oferecida ao paciente a possibilidade de continuar em uso da terapia. Neste sentido, considerando que o estudo tem 1 ano de seguimento e a vida útil da bateria varia entre 4 e 5 anos, os pacientes que optarem por continuarem em estimulação serão avaliados pelos neurocirurgiões a cada 6 meses, para verificação da vida útil da bateria, realização de alterações nos parâmetros de estimulação, se necessário, e monitoramento de eventuais eventos adversos. Este período de 6 meses refere-se ao protocolo de atendimento após o término do estudo. Entretanto, consultas extras podem ser requeridas, caso haja necessidade e solicitadas pelo paciente. É importante esclarecer que, ao término do estudo, os pacientes serão reencaminhados aos seus psiquiatras que lhes davam assistência previamente à entrada deles no estudo, e com eles continuarão seus tratamentos para depressão e monitoramento de flutuações de humor. Caso os resultados do estudo não demonstrem efeitos benéficos ou o paciente optar por não continuar em uso da estimulação, será oferecida ao paciente a retirada do dispositivo. Neste sentido, após sua remoção, será agendada uma consulta entre 10 e 15 dias pós-operatório para retirada da sutura. Após esta consulta, novas consultas para tratamento de eventuais eventos adversos serão agendadas mediante solicitação do paciente. Todos estes esclarecimentos foram adicionados na versão nova do protocolo, em anexo.

ANÁLISE: Se o dispositivo proporcionar benefício ao participante por tempo indeterminado, a troca do gerador também deverá estar garantida pelo patrocinador por tempo indeterminado e sem custos para o participante. A troca do gerador não pode estar restrita a uma única troca, o que deve ocorrer em 5 anos (tempo estimado da primeira troca de gerador). A Resolução CNS 466/2012 explicita em seu item III.2.n) que a pesquisa deve assegurar aos participantes da

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 466.627

pesquisa os benefícios resultantes do projeto, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa. A garantia do fornecimento do dispositivo deve ser integral e pelo tempo que ele for necessário. PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.

RECURSO: Esclarecemos que iremos assegurar aos participantes da pesquisa todos os benefícios resultantes do projeto, assim como todas as condições de acompanhamento, assistência integral e orientação, quando necessário. Ressaltamos também que de acordo com a Resolução CNS 466/12 iremos garantir, ao final do estudo, o acesso gratuito e integral pelo tempo que ele for necessário aos melhores métodos terapêuticos que se demonstrarem eficazes, aos participantes da pesquisa.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1b: Pendência atendida anteriormente conforme o Parecer CONEP 413672.

2: Em relação ao documento "ORÇAMENTO DETALHADO DO ESTUDO.doc", não estão discriminados os custos relacionados às despesas do participante da pesquisa durante as visitas do projeto, como transporte e alimentação, ou se os mesmos estão contemplados no item "custos indiretos" RESPOSTA: Os valores referentes aos gastos com ressarcimento estão de fato inseridos no item "custos indiretos". Para tanto, gostaríamos de esclarecer que está destinado um valor de R\$ 10,00 por visita por pacientes, para gastos com transporte. Em relação ao ressarcimento referente aos gastos com alimentação, informamos que cada paciente receberá por visita de seguimento um vale-lanche padrão do Hospital do Coração, que é disponibilizado a todos os pacientes que realizam exames na Instituição.

ANÁLISE: O transporte não pode estar restrito ao valor de R\$ 10,00. Tal valor pode ser insuficiente para a cobertura da despesa com transporte, de ida e volta, para o local do estudo. Tal valor se torna claramente insuficiente caso o participante necessite de um acompanhante. PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA.

RECURSO: Gostaríamos de esclarecer que iremos reembolsar todos os custos relacionados às despesas dos participantes da pesquisa com transporte e alimentação durante todas as visitas ao Hospital do Coração, assim como para o seu acompanhante. O valor para ressarcimento de transporte é variado, uma vez que os custos dependem da localização de cada participante, porém será integral de forma a suprir essa necessidade.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

3)Em relação ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLÉ:

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 466.627

3a: Pendência atendida anteriormente conforme o Parecer CONEP 413672.

3b: Pendência atendida anteriormente conforme o Parecer CONEP 413672.

3c: Pendência atendida anteriormente conforme o Parecer CONEP 413672.

3d: Pendência atendida anteriormente conforme o Parecer CONEP 413672.

3e: Assim como já descrito no item 2 deste parecer, o TCLE não informa que está garantido o ressarcimento de gastos relacionados ao estudo. Cabe ressaltar que, como prevêm os itens IV.1.h e VI.3.h da Resolução CNS 196/96, deve ser garantido ao sujeito de pesquisa o ressarcimento de despesas decorrentes da participação no estudo, tais como transporte e alimentação nos dias em que for necessária sua presença para consultas ou exames. Assim sendo, solicita-se que a garantia de ressarcimento dos gastos decorrentes da participação no estudo seja apresentada de modo claro e afirmativo. Ressalta-se que após a inclusão do sujeito de pesquisa, todos os procedimentos, exames, trabalho da equipe de saúde e medicamentos envolvidos no tratamento integral do paciente são da responsabilidade do Patrocinador. Solicitam-se adequações.

RESPOSTA: Foi inserido no TCLE a informação que o paciente não terá nenhum ônus decorrente de sua participação na pesquisa, inclusive com a realização de exames. Adicionalmente foi inserida a informação que os gastos com seu transporte até o local das consultas será ressarcido e que na ocasião das consultas ele receberá um vale-café que poderá ser utilizado na lanchonete do Hospital do Coração, em todas as situações em que ele tiver que comparecer no hospital decorrente do estudo. Os envolvidos no estudo têm ciência que os gastos envolvidos na condução do estudo são de responsabilidade do Patrocinador e nenhum desses valores será repassado para o paciente, plano de saúde ou Sistema Único de Saúde. Os pacientes serão instruídos a continuar utilizando exatamente a mesma medicação psiquiátrica (antidepressivos e outros medicamento associados) que estavam utilizando de forma estável antes de serem incluídos no estudo clínico. As medicações serão alteradas apenas mediante agravamento da depressão em acordo com a necessidade detectada pelo psiquiatra da pesquisa. Se isso não ocorrer, os pacientes irão manter as mesmas medicações e dosagens durante todo o período do estudo. Dessa forma as medicações psiquiátricas não serão padronizadas entre os participantes. Esses pacientes serão recrutados da rede de saúde pública pelo Instituto de Neuropsiquiatria da Universidade de São Paulo. A estimulação trigeminal será testada como medida coadjuvante à terapia antidepressiva padrão que o paciente já estará recebendo antes de participar no estudo. Portanto, os pacientes continuarão sua rotina de tomada de medicação e o estudo proverá o suprimento dos mesmos.

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 466.627

ANÁLISE: O valor do ressarcimento referente à alimentação e ao transporte estão limitados. Dependendo do local de moradia do participante e da necessidade de acompanhante, pode ser necessária a realização de lanche e/ou refeição fora da lanchonete do hospital. Além disto, o valor referente aos gastos com transporte pode ser insuficiente. **PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA.**

RECURSO: Esclarecemos que iremos reembolsar todas as despesas relacionadas ao transporte e alimentação (dentro ou fora da lanchonete do Hospital) do participante da pesquisa e quando necessário, do seu acompanhante. Alteramos a informação no TCLE de acordo com o seguinte parágrafo: „Você, e se necessário seu acompanhante, serão reembolsados pelas despesas de transporte e alimentação para os dias que você vier até o Hospital do Coração realizar as visitas, exames, ou qualquer outro procedimento do estudo. (página 12).

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

3f: Conforme também descrito no item 1.a deste parecer, no termo não está explícito o compromisso de garantir o acesso ao tratamento pós-estudo a todos os sujeitos de pesquisa. De acordo com as Resoluções CNS 196/96 item III.3.p, 251/97 item IV.1.m e 404/2008 item a, deve-se, necessariamente, assegurar, explicitamente, a todos os sujeitos do estudo, o acesso ao tratamento, pós-estudo, sem qualquer ressalva, se houver benefício para o sujeito e indicação médica. Solicita-se acrescentar tal informação no TCLE.

RESPOSTA: Foi inserido no TCLE a informação descrita no item 1.a, que oferece a possibilidade do paciente continuar recebendo a estimulação até a fim da vida útil da primeira bateria (duração de 4 a 5 anos) e uma troca adicional da mesma, conforme texto detalhado na resposta do item 1.a. Adicionalmente, inserimos a informação que ao mesmo também será oferecida a possibilidade de retirada do dispositivo, caso os resultados não sejam favoráveis à estimulação ou se o paciente assim preferir.

ANÁLISE: Se o dispositivo proporcionar benefício ao participante por tempo indeterminado, a troca do gerador também deverá estar garantida pelo patrocinador por tempo indeterminado e sem custos para o participante. A troca do gerador não pode estar restrita a uma única troca, o que deve ocorrer em 5 anos (tempo estimado da primeira troca de gerador). A Resolução CNS 466/2012 explicita em seu item III.2.n) que a pesquisa deve assegurar aos participantes da pesquisa os benefícios resultantes do projeto, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa. A garantia do fornecimento do dispositivo deve ser integral e pelo tempo que ele for necessário. **PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.**

RECURSO: Esclarecemos que iremos assegurar aos participantes da pesquisa todos os benefícios

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

**COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA**

Continuação do Parecer: 466.627

resultantes do projeto, assim como todas as condições de acompanhamento, assistência integral e orientação, pelo tempo que for necessário. Ressaltamos também que de acordo com a Resolução CNS 466/12 iremos garantir, ao final do estudo, o acesso gratuito e por tempo indeterminado, os melhores métodos terapêuticos que se demonstrarem eficazes aos participantes da pesquisa. Essa informação foi acrescentada no TCLE (página 6).

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

3g: Pendência atendida anteriormente conforme o Parecer CONEP 413672.

3h: Pendência atendida anteriormente conforme o Parecer CONEP 413672.

3i: Pendência atendida anteriormente conforme o Parecer CONEP 413672.

3j: Pendência atendida anteriormente conforme o Parecer CONEP 413672.

3k: Pendência atendida anteriormente conforme o Parecer CONEP 413672.

Situação do Parecer:

Aprovado

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional N^o 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

BRASILIA, 27 de Novembro de 2013

Assinador por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador)

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1^o SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

8.2 Appendix B – Approval from the Hospital do Coração (HCor)

HOSPITAL DO CORAÇÃO/
ASSOCIAÇÃO DO SANATÓRIO
SÍRIO - ASS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo Randomizado, fase II, duplo-cego, de Estimulação Elétrica Bilateral Subcutânea do Nervo Trigêmio para o Tratamento de Depressão Maior Unipolar

Pesquisador: Alessandra Augusta Gorgulho

Área Temática: Área 4. Equipamentos, insumos e dispositivos para saúde novos, ou não registrados no país.
Área 5. Novos procedimentos ainda não consagrados na literatura.

Versão: 2

CAAE: 09303612.9.0000.0060

Instituição Proponente: Hospital do Coração/ Associação do Sanatório Sírio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 171.497

Data da Relatoria: 12/12/2012

Apresentação do Projeto:

um ensaio clínico randomizado, unicêntrico, duplo cego, controlado por estimulação elétrica placebo, para avaliar a eficácia da estimulação Trigeminal subcutânea do ramo V1 do nervo trigêmio como terapia adjuvante ao tratamento medicamentoso em pacientes adultos

diagnosticados com depressão maior (DM) unipolar em 12 semanas. Serão incluídos pacientes com transtorno de Depressão Maior Unipolar que atenderem aos critérios para TDM, conforme definido pelos critérios do DSM-IV-TR (APA 2000) sem características psicóticas, verificados na avaliação clínica e confirmados pela SCID-I/P. O paciente que preencher os critérios de elegibilidade será submetido à cirurgia para implementação dos eletrodos de estimulação elétrica e randomizado para receber estimulação ativa ou placebo. A estimulação elétrica terá início 2 semanas após o implante cirúrgico do eletrodo e do gerador. A fase duplo cega (período de estimulação randomizada) será concluída 24 semanas após uso de estimulação elétrica contínua. Os participantes randomizados para estimulação placebo serão classificados em respondedores ou não respondedores, ao final do período inicial de 12 semanas. Os pacientes respondedores do grupo controle continuarão a receber estimulação placebo durante o segundo período da fase randomizada (semanas 13 a 24 de estimulação elétrica contínua). Os não respondedores do grupo controle serão deslocados para o grupo de estimulação ativa na visita da semana 13 e permanecerão em

Endereço: Rua Abrão Dib, 50 - Térreo

Bairro: Paraíso

CEP: 04.004-030

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3886-4688

Fax: (11)3886-4689

E-mail: etica.pesquisa@hcor.com.br

HOSPITAL DO CORAÇÃO/
ASSOCIAÇÃO DO SANATÓRIO
SÍRIO - ASS



estimulação ativa nas 12 semanas subsequentes. Ao final da fase cega randomizada de 24 semanas, o ensaio será aberto. Uma análise interina de eficácia será realizada. De acordo com os resultados de eficácia, o mérito da questão de futilidade definirá se todos os pacientes serão acompanhados sob estimulação ativa, incluindo os respondedores do grupo controle que estavam sob estimulação placebo ou se serão mantidos sob estimulação placebo até que se preencham critério de resgate para estimulação elétrica ativa. A fase aberta do estudo terá duração de mais 24 semanas (6 meses) sob estimulação elétrica contínua.

Objetivo da Pesquisa:

Verificar a eficácia da Estimulação Trigeminal subcutânea do ramo V1 do nervo trigêmeo como terapia adjuvante ao tratamento medicamentoso em pacientes adultos diagnosticados com depressão maior (DM) unipolar. Parâmetro para Avaliação: Diferenças de médias no score de Hamilton 17 itens (HDRS 17) em 12 semanas. Adicionalmente, a eficácia definida pelo mesmo critério será calculada em 24 e 48 semanas. As pontuações do HDRS 17 serão comparadas entre os grupos (estimulação ativa vs. placebo) e dentro do grupo (baseline vs. pontuações após a randomização para estimulação ativa).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

As principais reações adversas esperadas poderão ser: sensação de parestesia na frente, sensação dolorosa na frente (somente durante as sessões de estimulação elétrica, já que o paciente não será dispensado do atendimento se estiver experimentando sensação dolorosa decorrente da estimulação), migração do eletrodo, erosão cutânea no local do implante, infecção.

Benefícios: Melhora dos sintomas depressivos, acessados por diversas ferramentas utilizadas na prática clínica e validadas para população brasileira (HDRS 17, IDS 30, Inventário de Depressão de Beck) em pacientes que preenchem critérios para depressão maior unipolar resistente ao tratamento medicamentoso.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Atende os preceitos éticos e metodológicos para sua realização

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Sem comentários adicionais

Recomendações:

Apresentar cópia de Apólice do Seguro ao paciente para o CEP, assim que obtido.

Endereço: Rua Abrão Dib, 50 - Térreo

Bairro: Paraíso

CEP: 04.004-030

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3886-4688

Fax: (11)3886-4689

E-mail: etica.pesquisa@hcor.com.br

HOSPITAL DO CORAÇÃO/
ASSOCIAÇÃO DO SANATÓRIO
SÍRIO - ASS



Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado com a recomendação de apresentar cópia de Apólice do Seguro ao paciente para o CEP, assim que obtido.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Sim

Considerações Finais a critério do CEP:

SAO PAULO, 13 de Dezembro de 2012

Assinador por:
Alberto José da Silva Duarte
(Coordenador)

Endereço: Rua Abrão Dib, 50 - Térreo

Bairro: Paraíso

CEP: 04.004-030

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3886-4688

Fax: (11)3886-4689

E-mail: etica.pesquisa@hcor.com.br

HOSPITAL DO CORAÇÃO/
ASSOCIAÇÃO DO SANATÓRIO
SÍRIO - ASS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo Randomizado, fase II, duplo-cego, de Estimulação Elétrica Bilateral Subcutânea do Nervo Trigêmio para o Tratamento de Depressão Maior Unipolar

Pesquisador: Alessandra Augusta Gorgulho

Área Temática: Equipamentos e dispositivos terapêuticos, novos ou não registrados no País;
Novos procedimentos terapêuticos invasivos;

Versão: 6

CAAE: 09303612.9.0000.0060

Instituição Proponente: Hospital do Coração/ Associação do Sanatório Sírio

Patrocinador Principal: Hospital do Coração/ Associação do Sanatório Sírio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 478.296

Data da Relatoria: 03/12/2013

Apresentação do Projeto:

Um ensaio clínico randomizado, unicêntrico, duplo cego, controlado por estimulação elétrica placebo, para avaliar a eficácia da estimulação Trigeminal subcutânea do ramo V1 do nervo trigêmio como terapia adjuvante ao tratamento medicamentoso em pacientes adultos

diagnosticados com depressão maior (DM) unipolar em 12 semanas. Serão incluídos pacientes com transtorno de Depressão Maior Unipolar que atenderem aos critérios para TDM, conforme definido pelos critérios do DSM-IV-TR (APA 2000) sem características psicóticas, verificados na avaliação clínica e confirmados pela SCID-I/P. O paciente que preencher os critérios de elegibilidade será submetido à cirurgia para implementação dos eletrodos de estimulação elétrica e randomizado para receber estimulação ativa ou placebo. A estimulação elétrica terá início 2 semanas após o implante cirúrgico do eletrodo e do gerador. A fase duplo cega (período de estimulação randomizada) será concluída 24 semanas após uso de estimulação elétrica contínua. Os participantes randomizados para estimulação placebo serão classificados em respondedores ou não respondedores, ao final do período inicial de 12 semanas. Os pacientes respondedores do grupo controle continuarão a receber estimulação placebo durante o segundo período da fase randomizada (semanas 13 a 24 de estimulação elétrica contínua). Os não respondedores do grupo controle serão

Endereço: Rua Abrão Dib, 50 - Térreo

Bairro: Paraíso

CEP: 04.004-030

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3886-4688

Fax: (11)3886-4689

E-mail: etica.pesquisa@hcor.com.br

HOSPITAL DO CORAÇÃO/
ASSOCIAÇÃO DO SANATÓRIO
SÍRIO - ASS



Continuação do Parecer: 478.296

deslocados para o grupo de estimulação ativa na visita da semana 13 e permanecerão em estimulação ativa nas 12 semanas subsequentes. Ao final da fase cega randomizada de 24 semanas, o ensaio será aberto. Uma análise interina de eficácia será realizada. De acordo com os resultados de eficácia, o mérito da questão de futilidade definirá se todos os pacientes serão acompanhados sob estimulação ativa, incluindo os respondedores do grupo controle que estavam sob estimulação placebo ou se serão mantidos sob estimulação placebo até que se preencham critério de resgate para estimulação elétrica ativa. A fase aberta do estudo terá duração de mais 24 semanas (6 meses) sob estimulação elétrica contínua.

Objetivo da Pesquisa:

Verificar a eficácia da Estimulação Trigeminal subcutânea do ramo V1 do nervo trigêmeo como terapia adjuvante ao tratamento medicamentoso em pacientes adultos diagnosticados com depressão maior (DM) unipolar. Parâmetro para Avaliação: Diferenças de médias no score de Hamilton 17 itens (HDRS 17) em 12 semanas. Adicionalmente, a eficácia definida pelo mesmo critério será calculada em 24 e 48 semanas. As pontuações do HDRS 17 serão comparadas entre os grupos (estimulação ativa vs. placebo) e dentro do grupo (baseline vs. pontuações após a randomização para estimulação ativa).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: As principais reações adversas esperadas poderão ser: sensação de parestesia na fronte, sensação dolorosa na fronte (somente durante as sessões de estimulação elétrica, já que o paciente não será dispensado do atendimento se estiver experimentando sensação dolorosa decorrente da estimulação), migração do eletrodo, erosão cutânea no local do implante, infecção.

Benefícios: Melhora dos sintomas depressivos, acessados por diversas ferramentas utilizadas na prática clínica e validadas para população brasileira (HDRS 17, IDS 30, Inventário de Depressão de Beck) em pacientes que preenchem critérios para depressão maior unipolar resistente ao tratamento medicamentoso

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Atende os preceitos éticos e metodológicos para sua realização

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A emenda refere-se à inclusão do Departamento de Psiquiatria da USP, que manifesta-se de acordo com a parceria na atividade médica dos psiquiatras colaboradores da equipe, na divulgação do estudo e no recrutamento dos pacientes.

Endereço: Rua Abrão Dib, 50 - Térreo
Bairro: Paraíso **CEP:** 04.004-030
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3886-4688 **Fax:** (11)3886-4689 **E-mail:** etica.pesquisa@hcor.com.br

HOSPITAL DO CORAÇÃO/
ASSOCIAÇÃO DO SANATÓRIO
SÍRIO - ASS



Continuação do Parecer: 478.296

Recomendações:

Sem recomendações adicionais

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A emenda refere-se à inclusão de novo centro participante

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP HCor reitera a necessidade de registro dos relatórios parcial e final na Plataforma Brasil semestralmente.

SAO PAULO, 04 de Dezembro de 2013

Assinador por:
Sergio Domingos Vieira
(Coordenador)

Endereço: Rua Abrão Dib, 50 - Térreo

Bairro: Paraíso

CEP: 04.004-030

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3886-4688

Fax: (11)3886-4689

E-mail: etica.pesquisa@hcor.com.br

8.3 Appendix C – Approval from the the Faculty of Medicine, University of São Paulo (FMUSP)

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo Randomizado, fase II, duplo-cego, de Estimulação Elétrica Bilateral Subcutânea do Nervo Trigêmio para o Tratamento de Depressão Maior Unipolar

Pesquisador: Alessandra Augusta Gorgulho

Área Temática: Equipamentos e dispositivos terapêuticos, novos ou não registrados no País;
Novos procedimentos terapêuticos invasivos;

Versão: 6

CAAE: 09303612.9.0000.0060

Instituição Proponente: Hospital do Coração/ Associação do Sanatório Sírio

Patrocinador Principal: Hospital do Coração/ Associação do Sanatório Sírio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 488.483

Data da Relatoria: 11/12/2013

Apresentação do Projeto:

Um ensaio clínico randomizado, unicêntrico, duplo cego, controlado por estimulação elétrica placebo, para avaliar a eficácia da estimulação Trigeminal subcutânea do ramo V1 do nervo trigêmio como terapia adjuvante ao tratamento medicamentoso em pacientes adultos diagnosticados com depressão maior (DM) unipolar em 12 semanas. Serão incluídos pacientes com transtorno de Depressão Maior Unipolar que atenderem aos critérios para TDM, conforme definido pelos critérios do DSM-IV-TR (APA 2000) sem características psicóticas, verificados na avaliação clínica e confirmados pela SCID-I/P. O paciente que preencher os critérios de elegibilidade será submetido à cirurgia para implementação dos eletrodos de estimulação elétrica e randomizado para receber estimulação ativa ou placebo. A estimulação elétrica terá início 2 semanas após o implante cirúrgico do eletrodo e do gerador. A fase duplo cega (período de estimulação randomizada) será concluída 24 semanas após uso de estimulação elétrica contínua. Os participantes randomizados para estimulação placebo serão classificados em respondedores ou não respondedores, ao final do período inicial de 12 semanas. Os pacientes respondedores do grupo controle continuarão a receber estimulação placebo durante o segundo período da

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 488.483

fase randomizada (semanas 13 a 24 de estimulação elétrica contínua).

A presente comunicação trata-se de carta de anuências referente ao projeto de pesquisa ¿Estudo Randomizado, fase II, duplo cego, de Estimulação Elétrica Bilateral Subcutânea do Nervo Trigêmeo para o Tratamento de Depressão Maior

Unipolar¿ sob a responsabilidade da pesquisadora Alessandra Augusta Gorgulho, que dará andamento no Hospital do Coração ¿ HCor pelo Departamento de Psiquiatria, sendo que o departamento está de acordo com a parceria na atividade médica dos psiquiatras colaboradores da equipe, na divulgação do estudo no site Programa

Transtornos Afetivos ¿ GRUDA e no recrutamento dos pacientes participantes do estudo.

Objetivo da Pesquisa:

Verificar a eficácia da Estimulação Trigeminal subcutânea do ramo V1 do nervo trigêmeo como terapia adjuvante ao tratamento medicamentoso em pacientes adultos diagnosticados com depressão maior (DM)unipolar.Parâmetro para Avaliação: Diferenças de médias no score de Hamilton 17 itens (HDRS 17) em 12semanas. Adicionalmente, a eficácia definida pelo mesmo critério será calculada em 24 e 48 semanas.As pontuações do HDRS 17 serão comparadas entre os grupos (estimulação ativa vs. placebo) e dentro do grupo (baseline vs. pontuações após a randomização para estimulação ativa).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: As principais reações adversas esperadas poderão ser: sensação de parestesia na frente, sensação dolorosa na frente (somente durante as sessões de estimulação elétrica, já que o paciente não será dispensado do atendimento se estiver experimentando sensação dolorosa decorrente da estimulação), migração do eletrodo, erosão cutânea no local do implante, infecção. Benefícios: Melhora dos sintomas depressivos, acessados por diversas ferramentas utilizadas na prática clínica e validadas para população brasileira (HDRS 17

, IDS 30 , Inventário de Depressão de Beck)em pacientes que preencham critérios para depressão maior unipolar resistente ao tratamento medicamentoso

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

objetivos claros e metodologia adequada seguindo preceitos éticos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

nao houve mudancas no TCLE previamente aprovado

Recomendações:

Trata-se de carta de anuência do projeto de pesquisa ¿Estudo Randomizado, fase II, duplo cego,

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 488.483

de Estimulação Elétrica

Bilateral Subcutânea do Nervo Trigêmeo para o Tratamento de Depressão Maior

Unipolar, já aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa via Plataforma Brasil numerado

CAAE: 09303612.9.0000.0060 sob a responsabilidade da pesquisadora Alessandra

Augusta Gorgulho, que dará andamento no Hospital do Coração HCor pelo Departamento de Psiquiatria conforme seus critérios de inclusão.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

sem pendências

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12, cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

SAO PAULO, 11 de Dezembro de 2013

Assinador por:

Luiz Eugênio Garcez Leme
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

8.4 Appendix D – Informed consent form



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F

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

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

(.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Estudo Randomizado, fase II, duplo-cego, de Estimulação Elétrica Bilateral Subcutânea do Nervo Trigêmio para o Tratamento de Depressão Maior Unipolar
Versão 3.

PESQUISADOR: **Dra. Alessandra Gorgulho**

CARGO/FUNÇÃO: Médico Coordenador (Neurocirurgião)



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Introdução

Você está sendo convidado a participar voluntariamente de um estudo de pesquisa médica de implementação de um dispositivo (eletrodos) abaixo da pele, sobre o nervo que inerva a face. Os eletrodos serão colocados na região acima da sobrancelha, tanto do lado direito quanto do lado esquerdo. A estimulação elétrica será fornecida por um gerador que também ficará por baixo da pele, abaixo da clavícula (semelhante a um marca-passo cardíaco). Sua participação no estudo pode durar até 14 meses e incluirá até 27 visitas de estudo. Vinte pacientes participarão deste estudo.

O Hospital do Coração, apoiado pelo Ministério da Saúde, está patrocinando este estudo.

Por favor, leia este termo com cuidado. Ele pode conter palavras que você não entenda. Por favor, peça ao médico do estudo ou enfermeiro do estudo para lhe explicar qualquer palavra ou informação que você não entenda claramente. Você pode levar para casa uma cópia não assinada deste termo para pensar ou discutir com sua família ou amigos antes de tomar sua decisão.

Se você assinar este termo, você está dando sua permissão (ou consentimento) para ser parte deste estudo. Você pode concordar em participar deste estudo e mudar de ideia mais tarde.

Se qualquer nova informação importante que possa afetar sua vontade de participar for descoberta durante o estudo, você será imediatamente informado. Você está sendo convidado a participar deste estudo de pesquisa porque você foi diagnosticado com Transtorno Depressivo Maior (TDM). Pessoas que apresentam esse tipo de depressão sentem-se tristes na maior parte do tempo. Elas não gostam de atividades que costumavam gostar. Outros problemas físicos e mentais muitas vezes apresentados incluem:

- Sentir-se cansado
- problemas de sono
- mudanças no apetite
- dificuldade de concentração
- sentimento de inutilidade ou culpa
- pensamentos de morte ou suicidas

Por que este estudo está sendo feito?

Este estudo está sendo realizado para verificar o quanto a estimulação do nervo é segura e eficaz se realizada juntamente com a medicação que você já vem tomando para o tratamento de sua depressão.

Este dispositivo está aprovado para uso pelas Autoridades Sanitárias Brasileiras ("Ministério da Saúde do Brasil") em outras doenças. O uso desse



equipamento para depressão esta em investigação, porque é uma opção de tratamento muito nova, que precisa de mais informações.

O objetivo principal da sua participação neste estudo é ajudar a responder as seguintes questões:

- Para pacientes que ainda se incomodam com sintomas de depressão, mesmo que estejam atualmente tomando medicação para tratar a depressão, será que a estimulação elétrica por meio de um dispositivo colocado debaixo da pele é segura? E funciona? Ou seja, melhora os meus sintomas de depressão?

Estudos recentes demonstram que a estimulação elétrica do nervo responsável pela sensibilidade do rosto (nervo trigêmeo) leva a modificações do humor em pacientes. Propomos esse estudo visando conseguir melhorar os sintomas depressivos enquanto você continuará fazendo uso regular da medicação antidepressiva. Porém ainda não sabemos se a estimulação pelo eletrodo abaixo da pele é eficaz, se é melhor que o tratamento medicamentoso isolado e se a melhora é duradoura. Exatamente por não termos uma resposta a essas questões é que você está sendo convidado a participar dessa pesquisa.

O patrocinador (Hospital do Coração) e seus representantes usarão os dados do estudo para propósitos de pesquisa para confirmar os objetivos científicos do estudo descrito neste documento de consentimento, ou seja, avaliar a segurança e a eficácia dessa estimulação elétrica em conjunto com a(s) medicação (ões) que você já vem tomando.

O que acontecerá antes de você começar no estudo?

Você será solicitado a:

- assinar este termo de consentimento;
- fornecer seu histórico de saúde. A equipe do estudo revisará seu histórico médico e resultados de exames para ver se você pode fazer parte deste estudo.
- informar a equipe do estudo sobre suas condições preexistentes e se você toma qualquer medicamento com ou sem prescrição, vitaminas ou fitoterápicos. A equipe do estudo discutirá o que é necessário para que você faça parte deste estudo. Você pode precisar fazer alguns exames ou testes para descobrir se você é um candidato para começar a tomar o medicamento em investigação. Alguns destes exames podem ser feitos mesmo se você não entrar para o estudo como parte do seu cuidado normal. Se estes exames ou testes foram feitos recentemente, eles podem não precisar ser repetidos. Estes exames incluem:
 - Amostras de Sangue e Urina serão coletadas para exames laboratoriais
 - Um ECG (eletrocardiograma) poderá ser necessário
 - Avaliação de sua saúde mental
 - Visita ao médico para exame físico (incluindo pressão arterial, pulso, temperatura, altura e peso)
 - Preencher questionários para ajudar o médico a determinar se você tem depressão e a gravidade de sua depressão.

Eu posso participar deste estudo?



O médico do estudo responsável por este estudo ou um membro da equipe do estudo discutiu com você as exigências para participação neste estudo.

Você pode participar neste estudo se:

- Você continuar a ter sintomas de depressão resistente (estamos admitindo depressivos moderados não severos) grave mesmo que esteja tomando seu remédio por pelo menos 6 semanas.
- Você tem pelo menos 18 anos de idade.
- Você for capaz de entender todos os procedimentos do estudo e for capaz de responder aos questionários que serão aplicados nas visitas de seguimento.

Você não pode participar neste estudo se:

- Você está grávida ou amamentando.
- Você está em risco sério de fazer mal a você mesmo ou aos outros.
- Você tem uma doença médica séria que poderia afetar sua capacidade de estar no estudo
- Você tem uma condição médica que requer realização periódica de Ressonância magnética. Após a colocação do dispositivo de estimulação elétrica no nervo você não poderá ser submetido a RM.
- Você tem um distúrbio convulsivo (além de convulsões devido à febre alta).
- Você teve um diagnóstico de transtorno de ansiedade neste último ano como seu principal diagnóstico
- Você tem ou teve no passado transtorno bipolar, depressão psicótica, esquizofrenia ou outro transtorno psicótico.
- Você atualmente utiliza drogas de abuso ou álcool ou você tem um histórico de abuso de drogas e/ou dependência de drogas no último ano
- Você tem pressão alta instável ou doença cardíaca instável, batimento cardíaco acelerado ou rápido.
- Você toma mais de 6 medicações para tratar sua depressão
- Pacientes que tenham iniciado ou descontinuado uma terapia hormonal nos últimos 3 meses antes da inclusão.
- Você fez terapia eletroconvulsiva (TEC), estimulação magnética transcranial (EMT) ou psicocirurgia no último ano.

Se você for mulher e puder engravidar durante este estudo, você deve falar com o médico do estudo sobre o controle de natalidade que você usará para evitar gravidez durante o estudo. Por favor, veja mais detalhes na seção "Quais são os Riscos Reprodutivos?".

O que acontecerá durante o estudo?

Este é um estudo cego, o que significa que nem você nem as psicólogas e psiquiatras saberão se você está de fato recebendo a estimulação elétrica. Isto vai ocorrer porque todos os pacientes que aceitarem participar do estudo terão os eletrodos implantados abaixo da pele. Entretanto, através de um sorteio,



metade deles terá a estimulação ligada e a outra metade receberá uma simulação de estimulação (estimulação placebo). Somente o neurologista, que terá que ajustar os parâmetros desta estimulação real ou simulada, é que saberá qual é a sua situação no estudo. O período de estimulação real ou simulada será de 6 meses. Ao final deste período, todos os pacientes passarão a receber estimulação ativa por mais 6 meses.

Para que o procedimento seja realizado, o participante terá exames de sangue colhidos. A avaliação pré-operatória será feita pelo neurocirurgião. Você será internado no HCor para a cirurgia. A cirurgia consiste na colocação de eletrodos abaixo da pele e será feita sob anestesia geral. Os eletrodos serão conectados a uma bateria que ficará abaixo da pele na região inferior a clavícula por meio de fios conectores que também ficam abaixo da pele e passam atrás da orelha e pescoço até chegar na bateria. A duração da cirurgia varia, em média, de 90 a 120 minutos. Você receberá alta do hospital no dia seguinte à realização da cirurgia. É comum sentir um pouco de dor na região onde serão colocados a bateria e os cabos conectando os eletrodos à bateria. Porém esse sintoma é facilmente controlado com uso de medicações. Os participantes também receberão antibiótico.

Todas essas características são absolutamente necessárias, por constituírem a única maneira confiável de verificar se a estimulação do nervo do rosto realmente tem algum efeito benéfico ou se não tem efeito nenhum sobre os sintomas depressivos.

O senhor(a) será acompanhado de forma intensa e frequente pelo neurocirurgião, neurologista, psiquiatra e psicólogos. Quando a estimulação ativa for iniciada, o(a) senhor(a) será visto na semana seguinte ao início da estimulação e depois quinzenalmente, até completar as primeiras 24 semanas. Nas demais 24 semanas subsequentes o(a) senhor(a) será visto com frequência mensal. É importante salientar que a qualquer momento acompanhamentos extras, que não estão agendados, poderão ocorrer se for para garantir sua segurança. Também é importante que o(a) senhor(a) saiba que se for sorteado para receber a estimulação placebo, mas tiver piora nos sintomas depressivos, passará a receber a estimulação ativa, e será acompanhado de acordo com os pacientes que foram sorteados inicialmente para receberem a estimulação ativa.

Você:

- seguirá as instruções que receber;
- irá ao centro de estudo para todas as visitas com o médico do estudo;
- continuará a usar o(s) medicamento(s) conforme instruído pela equipe do estudo;

Utilizará estimulação elétrica contínua conforme instruído pela equipe do estudo;

- informará o médico do estudo ou equipe do estudo sobre qualquer alteração na sua saúde ou na forma como você se sente;
- informará o médico do estudo ou equipe do estudo se você quiser sair do estudo a qualquer momento. Se você sofrer alguma lesão, efeito desagradável, ou qualquer outra experiência incomum durante este estudo, entre em contato



imediatamente com os responsáveis pelo estudo (contatos fornecidos ao final deste termo). Você pode ligar a qualquer hora do dia ou da noite. É importante que você seja completamente verdadeiro com a equipe do estudo sobre seu histórico de saúde. Pode ser prejudicial para você ou para outras pessoas que estão recebendo a estimulação elétrica se você não for verdadeiro com a equipe do estudo. Você não deve participar deste estudo se você não cumprir com todos os requerimentos.

Por favor, leia abaixo o item chamado Procedimentos do Estudo e Informações sobre Amostras Coletadas Durante este Estudo. Isto lhe dará informações sobre o que significará para você participar do estudo. Se todos os exames, testes e procedimentos mostrarem que você pode estar no estudo, e você optar por participar no estudo, você precisará dos seguintes exames e procedimentos, que são parte do seu cuidado padrão para transtorno depressivo maior:

- exames laboratoriais
- avaliação de sua saúde mental
- visitas ao médico para exames físicos

Os exames e procedimentos de cuidado padrão listados acima estão sendo feitos com mais frequência porque você está neste estudo.

Os seguintes exames e procedimentos estão sendo feitos apenas porque você está neste estudo:

- preenchimento de questionários
- implante de dispositivo de estimulação elétrica abaixo da pele

Depois de concluir sua participação neste estudo, se for considerado pelo seu médico do estudo que o tratamento administrado a você foi benéfico e deve ser continuado, será fornecida a você, sem nenhum custo, a possibilidade de continuar o uso da estimulação elétrica. O estudo tem 1 ano de seguimento e a vida útil da bateria varia entre 4 e 5 anos. Se o senhor(a) optar por continuar com a estimulação ativa, o senhor(a) será avaliado(a) pelos neurocirurgiões a cada 6 meses, para verificação da vida útil da bateria e checagem da estimulação. Após a exaustão da bateria e com melhora dos sintomas depressivos, uma nova bateria será oferecida ao senhor(a). O senhor(a) não terá nenhum custo com a bateria ou com a internação e cirurgia. Por ocasião do término do estudo ou exaustão da bateria será oferecida a cirurgia para remoção do sistema de estimulação.

Desta forma, estamos seguindo todas as regulamentações nacionais (resoluções nº 196/96, 251/97 e 404/2008 do Conselho Nacional de Saúde) relacionadas ao acesso ao tratamento pós-estudo.

Procedimentos do Estudo e Informações sobre Amostras Coletadas Durante este Estudo

O cronograma planejado de visitas e procedimentos/atividades do estudo está abaixo. O tempo entre as visitas pode ser diferente do que está listado neste quadro, porém não é esperado. Esteja ciente de que o médico do estudo ou a equipe do estudo pode precisar fazer procedimentos diferentes em visitas



diferentes, ou você pode ter visitas extras se o médico do estudo achar que isto é necessário para verificar sua saúde.

Pergunte ao médico do estudo ou equipe do estudo quanto tempo suas visitas durarão.

Procedimentos/Atividades do Estudo

Semana 0 – Visita 1	Triagem
Semana 1 – Visita 2	Consentimento e dados de base
Semana 2 – Visita 3	Pré-operatório
Semana 3 – Visita 4	Visita de randomização e realização da cirurgia
Semana 5 – Visita 5	Início da estimulação elétrica
Semana 6 – Visita 6	Visita para acompanhar a estimulação elétrica
Semana 7 – Visita 7	Visitas de acompanhamento de segurança e eficácia
Semana 9 – Visita 8	Visitas de acompanhamento de segurança e eficácia
Semana 11 – visita 9	Visitas de acompanhamento de segurança e eficácia
Semana 13 – Visita 10	Visitas de acompanhamento de segurança e eficácia
Semana 15 – Visita 11	Visitas de acompanhamento de segurança e eficácia
Semana 17 – Visita 12	Visitas de acompanhamento de segurança e eficácia E início da estimulação ativa nos pacientes que estavam sob estimulação placebo e não responderam ao efeito placebo
Semana 18 – Visita 13	Visita de segurança apenas para os pacientes que estavam no grupo placebo e que migraram para a estimulação ativa.
Semana 19 – Visita 14	Visitas de acompanhamento de segurança e eficácia
Semana 21 – Visita 15	Visitas de acompanhamento de segurança e eficácia
Semana 23 – Visita 16	Visitas de acompanhamento de segurança e eficácia
Semana 25 – Visita 17	Visitas de acompanhamento de segurança e eficácia
Semana 27 – Visita 18	Visitas de acompanhamento de segurança e eficácia
Semana 29 – visita 19 -	Fim da fase randomizada. Todos os demais pacientes que estavam sob estimulação placebo passam a receber estimulação ativa
Semana 30 – Visita 20	Visita de segurança: acompanhamento dos pacientes que passaram a receber estimulação ativa
Semana 31 – Visita 21	Visita de segurança: acompanhamento dos pacientes que passaram a receber estimulação ativa

Semanas 33, 37, 41, 45 e 49 (visitas 22 a 26)	Visitas de acompanhamento de segurança e eficácia
Semana 53 – Visita 27	Visita final do estudo



Todas as amostras coletadas para exames laboratoriais serão destruídas dentro do prazo planejado, a menos que leis, regulamentações ou normas internacionais de certificação de laboratórios exijam um período de retenção maior.

O que é um Questionário de Avaliação da Saúde?

Ao longo do estudo, uma forma de o médico do estudo ou equipe do estudo aprender sobre sua saúde física, mental e emocional é lhe fazer perguntas e solicitar que você preencha questionários. (Algumas visitas incluem vários questionários). Serão feitas perguntas sobre:

- sua fadiga (cansaço) e como a fadiga afeta você (incluindo suas tarefas diárias, relacionamentos, satisfação com a vida, atividades sociais, cuidado com você mesmo e trabalho/escola)
- sua motivação, estado de alerta, energia, humor
- sua memória e pensamentos
- seu sono, apetite e peso
- qualquer pensamento de morte/suicidas que você tenha tido
- outras questões sobre sua saúde física, mental e emocional

Amostras estão sendo coletadas?

Amostras de sangue serão coletadas para realizar exames padrão. O médico ou enfermeiro colherá seu sangue ao colocar uma agulha dentro de uma veia em seu braço. Isto causará um pequeno furo, ou “punção”. As amostras de sangue serão coletadas para realizar os seguintes exames:

- exames bioquímicos (para ter certeza de que as substâncias em seu sangue estão dentro da faixa normal)
- exame de hematologia (para ter certeza de que os níveis de diferentes tipos de células sanguíneas em seu sangue estejam normais)
- testes de gravidez para mulheres (para ver se você está ou não grávida).

Estes testes ajudarão o médico a decidir se você pode participar deste estudo, ou para acompanhar sua saúde durante o estudo. Alguns resultados de exames de sangue que não forem normais podem fazer com que você pare sua participação neste estudo. Você será avisado pelo médico se alguns dos resultados não forem normais.

Amostras de sangue coletadas para exames laboratoriais especificados serão destruídas dentro de 60 dias da confirmação dos resultados dos exames, a menos que leis, regulamentações ou normas internacionais de certificação de laboratórios peçam um período de retenção maior.

Informações Sobre a Coleta de Amostras



Este estudo terá exames de sangue no intuito de certificarem sua saúde geral na fase pré-operatória. Se você participar deste estudo, amostras de sangue serão colhidas de você através de uma picada de agulha.

Você pode ser retirado do estudo se o médico decidir que é o melhor. Os resultados destes exames serão mantidos em sigilo. Serão revelados apenas conforme exigido por lei.

O que acontece se eu quiser sair do estudo?

A sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Você pode decidir não participar ou pode deixar o estudo a qualquer momento, sem penalidades ou perda de benefícios que você já possuía. Sua decisão não afetará o cuidado médico ao qual você tem direito. Informe o médico do estudo se você está pensando em parar ou decidir parar. Caso você decida interromper sua participação do estudo, terá a opção de permanecer com o dispositivo implementado ou solicitar a retirada do mesmo, garantido todo o acompanhamento até a totalidade de sua segurança referente ao procedimento. Sua participação no estudo também pode ser interrompida pelo médico do estudo ou pelo Patrocinador sem a sua autorização. Se isso ocorrer, pode ser devido a uma reação adversa que você tenha tido por causa do tratamento do estudo ou novas informações sobre a segurança ou eficácia do dispositivo em estudo.

O Comitê de Ética que aprovou este estudo nesta instituição será informado sobre sua descontinuação do estudo. Os motivos para interrupção da sua participação no estudo também podem incluir:

- se a participação se tornar prejudicial à sua saúde;
- se você não seguir as instruções do médico do estudo ou membros da equipe; ou
- se o estudo for interrompido.

O estudo pode ser descontinuado apenas depois da análise dos motivos da descontinuação pelo Comitê de Ética que o aprovou, a menos que os motivos de segurança em relação ao uso do dispositivo em estudo exijam interrupção imediata. Se você decidir não participar mais deste estudo, um dos membros da equipe do estudo conversará com você sobre qualquer alteração médica devido à sua decisão que podem ser causadas pela interrupção dos procedimentos usados neste estudo. Você não terá qualquer perda ou diminuição em seus direitos garantidos por lei ao decidir não participar do estudo, incluindo o direito de buscar por indenização e assistência completa por danos resultantes da sua participação no estudo.

Quais efeitos colaterais ou riscos eu posso esperar por estar no estudo?

Pode haver riscos envolvidos na sua participação no estudo.

Os riscos possíveis incluem o fato que o implante dos eletrodos, bem como do gerador, podem causar algum sangramento ou infecção local. Na tentativa de diminuir o risco de infecção, os participantes receberão antibióticos durante e



após a cirurgia. Outro risco possível é de deslocamento do eletrodo da posição acima do nervo, abaixo da pele ou a fratura dos cabos. Se alguma dessas complicações ocorrerem, uma nova cirurgia poderá ser necessária.

A estimulação elétrica pode causar algum formigamento ou pequeno desconforto doloroso no local dos eletrodos. É importante notar que após a estimulação ser ligada, ninguém será dispensado da consulta se estiver experimentando alguma sensação dolorosa ou desconfortável.

Gravidez e Lactação

Você não deve receber a estimulação elétrica se estiver grávida, se puder engravidar nos 12 meses do estudo ou se estiver amamentando. Métodos adequados de prevenção da gravidez serão orientados e fornecidos aos participantes do estudo no início e durante o estudo. Caso alguma paciente fique grávida durante a condução do estudo, a estimulação elétrica será desligada e a paciente será acompanhada até o final do seguimento do estudo. Quando a criança nascer, será oferecida a retirada do sistema de estimulação.

Riscos dos Procedimentos

Exames de Sangue

Para a maioria das pessoas, punções com agulhas para coletas de sangue não causam qualquer problema sério. Entretanto, podem causar sangramento, hematoma, desconforto, infecções e/ou dor no local da punção ou tontura.

Outros Riscos

O aparelho de estimulação do nervo implantado **não permite que exames de ressonância nuclear magnética** sejam realizados enquanto o (a) senhor(a) tiver o sistema implantado. É possível realizar alguns tipos de ressonância de cabeça apenas, mas isso terá sempre de ser verificado com os investigadores do estudo e, no caso de ser possível, o(a) senhor(a) terá de ter o aparelho desligado antes da realização do exame de ressonância pela equipe de pesquisa.

Aeroportos, cassinos, bancos e lojas podem ter sensores de segurança que poderiam desligar seu estimulador. Por isso, o(a) senhor(a) deverá evitar passar por esses detectores sempre que possível. Caso suspeite que seu estimulador foi desligado poderá nos visitar e iremos checar se foi desligado e re-ligaremos o estimulador.

Quais são os Riscos Reprodutivos

Se você engravidar durante o estudo, o procedimento em estudo pode envolver riscos que são atualmente desconhecidos para um embrião, feto ou recém-nascido. Se você for mulher e ainda puder engravidar, ou se você é homem e há a possibilidade de sua parceira engravidar durante o estudo, você



deve escolher com seu médico do estudo um método de controle de natalidade a ser usado durante o estudo. Você precisará usar este método anticoncepcional para que você ou sua parceira não engravide durante o estudo e depois de terminar o estudo, caso opte por continuar em estimulação. O Patrocinador do estudo, Hospital do Coração, pagará as despesas relacionadas ao método de controle de natalidade (anticoncepcionais orais para participantes do sexo feminino e preservativos para participantes do sexo masculino).

Métodos de controle de natalidade para este estudo incluem:

- contraceptivos orais;
- um método de barreira confiável [diafragma com gel contraceptivo; capuz cervical com gel contraceptivo; preservativos com espermicida; dispositivos intrauterinos];
- parceiro com vasectomia, ou
- abstinência

O método contraceptivo que você usa deve ser aprovado por seu médico do estudo. Pode haver riscos desconhecidos ao embrião, feto ou bebê. Se você é mulher, e seguir as instruções do seu médico do estudo durante o estudo, e engravidar, você e seu médico do estudo decidirão a melhor conduta para o seu caso.

Há benefícios em participar do estudo?

É possível que com a estimulação elétrica ocorra melhora dos sintomas de depressão além da melhora obtida apenas com uso da medicação. O tratamento medicamentoso associado à psicoterapia é atualmente a principal terapia padronizada contra a depressão. Entretanto, muitos pacientes desistem do tratamento, mesmo com ajuda de suporte psicológico. Chega a 70% o número dos pacientes que não respondem à medicação depois de múltiplas combinações. Neste sentido, uma alternativa que seja segura e eficaz é altamente desejável. As informações sobre sua saúde e os resultados dos exames realizados neste estudo estarão disponíveis para você e seu médico, sempre que solicitado ou indicado.

Você pode ou não ser beneficiado por estar neste estudo. É possível que você melhore, fique na mesma ou piore. Se você participar deste estudo, outras pessoas na mesma situação que você que respondem parcialmente ao tratamento com medicamentos podem ser ajudadas.

Que outras escolhas eu tenho se eu não participar deste estudo?

Você não precisa participar deste estudo para ser tratado para a sua condição. Existem outras medicações usadas para tratar sua doença, podendo incluir alguma que você tenha tomado antes de entrar no estudo.

Suas outras opções podem incluir:

- Receber tratamento para seu transtorno depressivo sem estar em um estudo



- Participar de outro estudo
- Não receber tratamento

Seu médico do estudo discutirá as opções de tratamento com você.

Quais são os custos de participar deste estudo?

Enquanto você estiver no estudo, você ainda precisará de cuidado médico regular. Você (e/ou o responsável por pagar seus serviços de saúde) ainda terá que pagar pelos custos de seu cuidado médico regular que não for parte deste estudo.

Todos os seus gastos com despesas relacionadas a este estudo serão ressarcidos. O hospital do Coração, patrocinador deste estudo, ressarcirá as despesas com: transporte, estacionamento e alimentação, relacionados à sua participação neste estudo. Se você sair antes que o estudo termine, o ressarcimento das despesas será referente à parte do estudo que você completou.

O que acontece se eu for prejudicado por ter participado deste estudo?

Se você sofrer qualquer dano resultando da sua participação neste estudo, o Hospital do Coração fornecerá assistência completa e pagará pelas despesas relacionadas a esta lesão.

O Hospital do Coração é responsável pelo tratamento de quaisquer eventos adversos que o(a) senhor(a) venha a sofrer durante a condução do estudo, até a completa resolução do evento. Isto significa que o(a) senhor(a) não terá nenhum gasto decorrente de sua participação na pesquisa e que os gastos referentes ao tratamento destes eventos serão cobertos em sua totalidade pelo Hospital do Coração.

Caso o(a) senhor(a) apresente piora do quadro depressivo que justifique internação hospitalar, a mesma se dará na unidade de psiquiatria do Hospital das Clínicas. O estudo é responsável pelos custos dessa eventual internação.

Além disso, esclarecemos que a qualquer momento você poderá entrar em contato com seu médico do estudo e sua equipe através dos contatos abaixo, ou pessoalmente no centro de pesquisa, independente dos dias e horários das visitas do estudo.

Quem está pagando por esta pesquisa?

O patrocinador está pagando o médico do estudo e/ou Hospital do Coração – Associação do Sanatório Sírio pelo trabalho neste estudo.

Quem devo contatar se houver uma emergência ou se eu tiver dúvidas?

Se você tiver qualquer dúvida sobre o estudo ou sobre seus direitos, por favor, contate a coordenadora do estudo do Hospital do Coração, Anna Maria Buehler, nos telefones 11 - 3053 - 6611 ramal 8209 em horário comercial e no 11- 999-604-002 nos demais horários.

Você também deve contatá-lo por qualquer um dos seguintes motivos:



- se você tiver qualquer dúvida sobre este estudo ou sua participação nele;
- se você sentir que foi lesado ou teve uma reação ruim, ou qualquer outro evento de saúde anormal; ou se você tiver dúvidas, preocupações ou queixas sobre o estudo de pesquisa.

Para situações que caracterizam urgência ou emergência, você deve procurar a outra Instituição que também está participando do estudo e que será responsável pelos casos de internação de emergência: Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas (HC), através do contato com a Srta. Nayara no telefone 985112277 ou diretamente no HC, no endereço Rua Ovídio Pires de Campos 785, CEAPESQ 3o andar sala 12.

Minhas informações médicas serão mantidas em sigilo?

Suas informações médicas pessoais serão manuseadas pelo médico do estudo e sua equipe de forma confidencial. As leis brasileiras serão seguidas em relação ao acesso às suas informações médicas pessoais.

Assinaturas

Para participar deste estudo, você deve assinar e datar pessoalmente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Seu representante legal assinará para você caso você não possa ler e assinar este documento. Neste caso, você colocará sua impressão digital no campo de assinatura do paciente.

Esse termo de consentimento será elaborado em duas vias, todas as folhas deverão ser rubricadas pelo participante e pesquisador, datadas e assinadas de próprios punhos na ocasião do consentimento. Uma via será entregue ao senhor (a) e a outra será arquivada pelo pesquisador responsável.

Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, você confirma que:

- Você leu (ou alguém leu para você) todas as informações neste documento, e você teve tempo para pensar sobre elas.
- Todas as suas dúvidas foram respondidas adequadamente.
- Você concorda voluntariamente em participar deste estudo, seguir os procedimentos do estudo e fornecer as informações necessárias ao médico do estudo, enfermeiros ou outro membro da equipe médica, conforme solicitado.
- Você é livre para sair do estudo a qualquer momento.
- Você recebeu uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Paciente e/ou Representante Legal

Nome do paciente: _____

Iniciais do paciente: _____ Número do paciente: _____

Assinatura do paciente: _____



Data (ddmmaa): ____/____/____

(O paciente deve assinar e datar pessoalmente)

Nome do Representante Legal: _____

Relação com o paciente: _____

Assinatura do Representante Legal: _____

Data (ddmmaa): ____/____/____

(O Representante Legal deve assinar e datar pessoalmente)

Pessoa que realizou a entrevista do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome da pessoa que realizou a entrevista do Termo de Consentimento Livre e esclarecido: _____

Assinatura da pessoa que realizou a entrevista do Termo de Consentimento Livre e esclarecido: _____

Data (ddmmaa): ____/____/____

(A pessoa que realizou a entrevista do Termo de Consentimento Livre e esclarecido deve assinar e datar pessoalmente)

No caso de um paciente que não pode ler ou escrever, a assinatura de uma testemunha imparcial a este processo deve ser obtida. É recomendado que as assinaturas de duas testemunhas imparciais sejam obtidas.

Testemunha

Nome da Testemunha: _____

Assinatura da Testemunha: _____

Data (ddmmaa): ____/____/____

(A testemunha deve assinar e datar pessoalmente)

Testemunha

Nome da Testemunha*: _____

Assinatura da Testemunha: _____

Data (ddmmaa): ____/____/____

(A testemunha deve assinar e datar pessoalmente)

8.5 Appendix E – Structured Interview Guide for Depression Rating Scale Hamilton Structured Interview Guide For The Hamilton Depression Rating Scale (Sigh-D)



Visita nº _____ Data: ____/____/____

Nº de Registro no Estudo: _____ Nome do Paciente: _____

Nome do entrevistador: _____ Especialidade: _____

Guia da Entrevista Estruturada para Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton Structured Interview Guide For The Hamilton Depression Rating Scale (Sigh-D)

Entrevistador:

A primeira questão para cada item deve ser feita exatamente como está escrita. Frequentemente essa pergunta irá extrair informações sobre a gravidade e a frequência de um sintoma, suficientes para se avaliar o item com segurança. Questões adicionais são fornecidas, todavia, caso seja necessário maior exploração ou clarificação de um sintoma. As questões especificadas devem ser usadas até haver informação suficiente para se avaliar o item com segurança. Em alguns casos, você pode ter de adicionar suas próprias perguntas para obter as informações necessárias.

Notas:

Período de tempo:

Embora as perguntas indiquem que as avaliações devem se basear nas condições do paciente na última semana, alguns investigadores podem desejar, como uma medida de mudança, basear suas avaliações nos últimos dois ou três dias; desse modo, as perguntas devem ser precedidas por "Nos últimos dois dias...".

Item perda de peso:

Recomenda-se que este item seja avaliado positivamente sempre que o paciente tenha perdido peso em relação ao seu peso habitual (i.e., antes do episódio depressivo atual), a não ser que ele tenha começado a readquirir o peso perdido. No entanto, uma vez que o paciente comece a ganhar peso, mesmo que ainda esteja abaixo de seu peso habitual, ele não deve ser avaliado positivamente nesse item.

Referente ao funcionamento habitual:

Muitas das perguntas da entrevista referem-se ao funcionamento habitual do paciente. Em alguns casos quando, por exemplo, o paciente apresenta distímia ou transtorno afetivo sazonal, o referencial deve ser a última vez em que esteve bem (ou seja, nem deprimido, nem eufórico) por pelo menos algumas semanas.



Introdução: Gostaria de lhe fazer algumas perguntas sobre a última semana. Como você tem se sentido desde a última (dia da semana)? Se paciente ambulatorial: Você tem trabalhado? Se não: Especifique por que não?

1. Como tem estado seu humor na última semana?

- Você tem se sentido para baixo ou deprimido?
 Triste?
 Sem esperança?
 Na última semana, com que frequência você se sentiu (utilize a palavra referida pelo paciente)?
 Todos os dias?
 O dia inteiro?
 Você tem chorado?

Humor depressivo (tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)

- 0 ausente
 1 sentimentos relatados somente se perguntados
 2 sentimentos relatados espontaneamente, com palavras
 3 comunica os sentimentos não com palavras, mas com expressão facial, postura, voz e tendência ao choro
 4 o paciente comunica quase que exclusivamente esses sentimentos, tanto em seu relato verbal como na comunicação não-verbal

Se pontuou de 1 a 4, pergunte: **Há quanto tempo você tem se sentido desta maneira?**

2. Você tem se sentido especialmente autocrítico nesta última semana, sentindo que fez coisas erradas ou decepcionou outras pessoas? SE SIM:

- Quais foram esses pensamentos?
 Você tem se sentido culpado em relação a coisas que fez ou não fez?
 Você tem pensado que, de alguma forma, você é responsável pela sua depressão?
 Você sente que está sendo punido ficando doente?

Sentimentos de culpa:

- 0 ausente
 1 auto-recriminação, acha que decepcionou outras pessoas
 2 idéias de culpa ou ruminções de erros ou ações pecaminosas (más) no passado
 3 paciente acha que a doença atual é uma punição (castigo). Delírio de culpa
 4 ouve vezes que o acusam ou denunciam e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras

3. Nessa última semana, você teve pensamentos de que não vale a pena viver ou que você estaria melhor morto?

- Ou pensamentos de se machucar ou até de se matar? SE SIM:
 Que você tem pensado sobre isso?
 Você já se machucou?

Suicídio:

- 0 ausente
 1 acha que não vale a pena viver
 2 deseja estar morto ou pensa em uma possível morte para si
 3 idéias ou atitudes suicidas
 4 tentativas de suicídio



4. Como tem sido seu sono na última semana?

Você teve alguma dificuldade em iniciar o sono? Após se deitar, quanto tempo leva para conseguir dormir?
Em quantas noites nesta última semana você teve problemas para iniciar o sono?

Insônia inicial:

- 0 sem dificuldades para iniciar o sono
- 1 queixa de dificuldade ocasional para iniciar o sono, ou seja, mais que meia hora
- 2 queixa de dificuldade para iniciar o sono todas as noites

5. Durante essa última semana, você tem acordado no meio da noite? SE SIM:

Você sai da cama? O que você faz? (somente vai ao banheiro?)
Quando volta para a cama, você volta a dormir logo?
Você sente que seu sono é agitado ou perturbado em algumas noites?

Insônia intermediária:

- 0 sem dificuldade
- 1 queixa de agitação e perturbação durante a noite
- 2 acorda durante a noite – qualquer saída da cama (exceto por motivos de necessidade fisiológica)

6. A que horas você tem acordado pela manhã na última semana? SE CEDO:

Acorda com despertador ou sozinho?
A que horas você normalmente acordava (ou seja, antes de ficar deprimido)?

Insônia tardia:

- 0 sem dificuldade
- 1 acorda durante a madrugada, mas volta a dormir
- 2 não consegue voltar a dormir se levantar da cama durante a noite

7. Como você tem passado seu tempo na última semana (quando não está no trabalho)?

Você se sente interessado em fazer (essas atividades) ou você tem de se forçar?
Você parou de fazer atividades que costumava fazer? SE SIM: Por quê?
Há alguma coisa que você aguarda ansiosamente?
(no seguimento): Seu interesse voltou ao normal?

Trabalho e atividades:

- 0 sem dificuldades
- 1 pensamentos e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza, relacionados a atividades, trabalho ou passatempos
- 2 perda de interesse em atividades, passatempos ou trabalho, quer relatado diretamente pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão ou vacilação (sente que precisa se esforçar para o trabalho ou outras atividades)
- 3 diminuição no tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, o paciente ocupa-se por menos de três horas por dia em atividades (trabalho hospitalar ou passatempos) com exceção das tarefas rotineiras da enfermagem
- 4 parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, sem atividades, com exceção das tarefas rotineiras da enfermagem, ou se não consegue realizá-las sem ajuda.



8. Avaliação baseada na observação durante a entrevista:

Retardo (lentificação do pensamento e da fala, dificuldade de concentração, diminuição da atividade motora):

- 0 pensamentos e fala normais
- 1 lentificação discreta à entrevista
- 2 lentificação óbvia durante à entrevista
- 3 entrevista difícil
- 4 estupor completo

9. Avaliação baseada na observação durante a entrevista:

Agitação:

- 0 nenhuma
- 1 inquietação
- 2 mexe as mãos, cabelos etc.
- 3 movimentar-se bastante, não consegue permanecer sentado durante a entrevista
- 4 retorce as mãos, róí as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios

10. Você tem se sentido especialmente tenso ou irritado nesta última semana?

Você tem estado preocupado com coisas pouco importantes com as quais normalmente não se preocuparia?

SE SIM: Como com o quê, por exemplo?

Ansiedade psíquica:

- 0 sem dificuldade
- 1 tensão e irritabilidade subjetivas
- 2 preocupa-se com trivialidades
- 3 atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala
- 4 paciente expressa medo sem ser perguntado

11. Na última semana, você sofreu de alguns dos seguintes sintomas físicos?

Leia a lista, parando após cada sintoma para resposta.

O quanto esses sintomas o incomodaram na última semana? Quão intensos foram? Quanto tempo ou com que freqüência os teve?

Nota: não considerar se claramente relacionados à medicação (por exemplo, boca seca e imipramina)

Ansiedade - somática:

Concomitantes fisiológicos da ansiedade, como:

GI: boca seca, flatulência, indigestão, diarréias, cólicas, eructações

CV: palpitação, cefaléias

Respiratórios: hiperventilação, suspiros

Ter de urinar freqüentemente

Sudorese

- 0 ausente
- 1 duvidoso ou trivial: sintomas menores, relatados quando questionados
- 2 leve: paciente descreve espontaneamente os sintomas, que não são acentuados ou incapacitantes
- 3 moderado: mais do que 2 sintomas e com maior freqüência. São acompanhados de estresse subjetivo e prejudicam o funcionamento normal
- 4 grave: numerosos sintomas, persistentes e incapacitantes na maior parte do tempo, ou ataques de pânico quase diariamente.



12. Como tem estado seu apetite nesta última semana? (Como se compara ao seu apetite habitual?)

Você tem tido que se força a comer?
As outras pessoas têm insistir para você comer?

Sintomas gastrointestinais – somáticos:

- 0 nenhum
- 1 perda de apetite, mas come sem necessidade de insistência
- 2 dificuldade para comer se não insistirem

13. Como tem estado sua “energia” nesta última semana?

Você se sente cansado o tempo todo?
Nesta última semana, você teve dor nas costas, dor de cabeça ou dor muscular?
Nesta última semana, você tem sentido um peso nos membros, nas costas ou na cabeça?

Sintomas somáticos gerais:

- 0 nenhum
- 1 peso em membros, costas ou cabeça; dor nas costas, na cabeça ou nos músculos. Perda de energia e fadigabilidade
- 2 qualquer sintoma bem caracterizado e nítido

14. Como tem estado seu interesse por sexo nesta semana? (não estou lhe perguntando sobre seu desempenho, mas sobre seu interesse por sexo- o quanto você tem pensado nisso?)

Houve alguma mudança em seu interesse por sexo (em relação à época em que você não estava deprimido)?
Isso é algo em que você tem pensado muito? Se não: isso é pouco habitual para você?

Sintomas Genitais – (como perda de libido, distúrbios menstruais):

- 0 ausentes
- 1 leves ou infrequentes: perda de libido, desempenho sexual prejudicado
- 2 óbvio e graves: perda completa do interesse sexual

15. Na última semana, o quanto seus pensamentos têm focalizado na sua saúde física ou no funcionamento de seu corpo (comparado ao seu pensamento habitual)

Você se queixa muito de sintomas físicos?
Você tem-se deparado com situações em que você pede ajuda para fazer coisas que poderia fazer sozinho?
SE SIM: Como o quê, por exemplo? Com que frequência isso tem ocorrido?

Hipocondria:

- 0 ausente
- 1 auto-observação aumentada (com relação ao corpo)
- 2 preocupação com a saúde
- 3 queixas frequentes, pedidos de ajuda etc.
- 4 delírios hipocondríacos



16. Você perdeu algum peso desde que essa (DEPRESSÃO) começou?

SE SIM: Quanto?

SE INCERTO: Você acha que suas roupas estão mais folgadas?

No Seguimento: Você voltou a ganhar peso?

Perda de Peso (desde o início da doença ou da última avaliação)

0 sem perda de peso ou perda de peso NÃO causada pela doença atual

1 perda de peso provavelmente causada pela doença atual. Perda de menos de meio quilo

2 perda de peso definitivamente causada pela doença atual. Perda de meio quilo ou mais

17. Avaliação baseada na observação

Crítica (Conseqüência da doença):

0 reconhece estar deprimido e doente OU não estar deprimido no momento

1 reconhece estar, mas atribui a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a um vírus, à necessidade -de descanso etc.

2 nega estar doente

Escore total HAM-D – 17 itens

Pontuação Total: _____

9 REFERENCES

9 REFERENCES

1. Aaronson ST, Sears P, Ruvuna F, Bunker M, Conway CR, Dougherty DD, et al. A 5-year observational study of patients with treatment-resistant depression treated with vagus nerve stimulation or treatment as usual: comparison of response, remission, and suicidality. *Am J Psychiatry*. 2017 Jul 1;174(7):640-648. Erratum in: *Am J Psychiatry*. 2017 Sep 1;174(9):907.
2. Abbott CC, Jones T, Lemke NT, Gallegos P, McClintock SM, Mayer AR, et al. Hippocampal structural and functional changes associated with electroconvulsive therapy response. *Transl Psychiatry*. 2014 Nov 18;4(11):e483.
3. Amos TB, Tandon N, Lefebvre P, Pilon D, Kamstra RL, Pivneva I, et al. Direct and indirect cost burden and change of employment status in treatment-resistant depression: a matched-cohort study using a US Commercial Claims Database. *J Clin Psychiatry*. 2018 Mar/Apr;79(2):17m11725.
4. Baez LM, Heller AS. Impact of age at onset on the phenomenology of depression in treatment-seeking adults in the STAR*D trial. *J Affect Disord*. 2020 Feb 1;262:381-388.
5. Bailey P, Bremer F. A sensory cortical representation of the vagus nerve: with a note on the effects of low blood pressure on the cortical electrogram. *J Neurophysiol*. 1938;1:405-12.
6. Barbosa DAN, de Oliveira-Souza R, Monte Santo F, de Oliveira Faria AC, Gorgulho AA, et al. The hypothalamus at the crossroads of psychopathology and neurosurgery. *Neurosurg Focus*. 2017 Sep;43(3):E15.
7. Barkhoudarian G, Klochkov T, Sedrak M, Frew A, Gorgulho A, Behnke E, et al. A role of diffusion tensor imaging in movement disorder surgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010 Dec;152(12):2089-95.
8. Bathla G, Hegde AN. The trigeminal nerve: an illustrated review of its imaging anatomy and pathology. *Clin Radiol*. 2013 Feb;68(2):203-13.
9. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961 Jun;4:561-71.
10. Beckstead RM, Norgren R. An autoradiographic examination of the central distribution of the trigeminal, facial, glossopharyngeal, and vagal nerves in the monkey. *J Comp Neurol*. 1979 Apr 1;184(3):455-72.

11. Ben-Menachem E, Hamberger A, Hedner T, Hammond EJ, Uthman BM, Slater J, Treig T, Stefan H, Ramsay RE, Wernicke J, et al. Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. *Epilepsy Res.* 1995 Mar;20(3):221-7.
12. Bergfeld IO, Mantione M, Hoogendoorn ML, Ruhé HG, Notten P, van Laarhoven J, Visser I, Figeo M, de Kwaasteniet BP, Horst F, Schene AH, van den Munckhof P, Beute G, Schuurman R, Denys D, et al. Deep brain stimulation of the ventral anterior limb of the internal capsule for treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2016 May 1;73(5):456-64.
13. Berlim MT, Turecki G. What is the meaning of treatment resistant/refractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2007 Nov;17(11):696-707.
14. Bewernick BH, Kayser S, Sturm V, Schlaepfer TE. Long-term effects of nucleus accumbens deep brain stimulation in treatment-resistant depression: evidence for sustained efficacy. *Neuropsychopharmacology.* 2012 Aug;37(9):1975-85.
15. Bina RW, Palsma RS, Weinand ME, Kasoff WS. Peripheral nerve stimulation for refractory trigeminal pain: recent single-institution case series with long-term follow-up and review of the literature. *Neuromodulation.* 2020 Aug;23(6):796-804.
16. Birnbaum HG, Kessler RC, Kelley D, Ben-Hamadi R, Joish VN, Greenberg PE. Employer burden of mild, moderate, and severe major depressive disorder: mental health services utilization and costs, and work performance. *Depress Anxiety.* 2010;27(1):78-89.
17. Boehringer A, Tost H, Haddad L, Lederbogen F, Wüst S, Schwarz E, Meyer-Lindenberg A. Neural correlates of the cortisol awakening response in humans. *Neuropsychopharmacology.* 2015 Aug;40(9):2278-85.
18. Bohning DE, Lomarev MP, Denslow S, Nahas Z, Shastri A, George MS. Feasibility of vagus nerve stimulation-synchronized blood oxygenation level-dependent functional MRI. *Invest Radiol.* 2001 Aug;36(8):470-9.
19. Bragin EO, Yeliseeva ZV, Vasilenko GF, Meizerov EE, Chuvin BT, Durinyan RA. Cortical projections to the periaqueductal grey in the cat: a retrograde horseradish peroxidase study. *Neurosci Lett.* 1984 Oct 12;51(2):271-5.
20. Bregman T, Diwan M, Nobrega JN, Hamani C. Supraorbital stimulation does not induce an antidepressant-like response in rats. *Brain Stimul.* 2014 Mar-Apr;7(2):301-3.
21. Brown JA, Preul MC. Trigeminal depressor response during percutaneous microcompression of the trigeminal ganglion for trigeminal neuralgia. *Neurosurgery.* 1988 Dec;23(6):745-8.

22. Brown P. Abnormal oscillatory synchronisation in the motor system leads to impaired movement. *Curr Opin Neurobiol.* 2007 Dec;17(6):656-64.
23. Brunoni AR, Carracedo A, Amigo OM, Pellicer AL, Talib L, Carvalho AF, et al. Association of BDNF, HTR2A, TPH1, SLC6A4, and COMT polymorphisms with tDCS and escitalopram efficacy: ancillary analysis of a double-blind, placebo-controlled trial. *Braz J Psychiatry.* 2020 Apr;42(2):128-135.
24. Brunoni AR, Moffa AH, Sampaio-Junior B, Borrione L, Moreno ML, Fernandes RA, et al, Benseñor IM; ELECT-TDCS Investigators. Trial of electrical direct-current therapy versus escitalopram for depression. *N Engl J Med.* 2017 Jun 29;376(26):2523-2533.
25. Buntrock C, Ebert DD, Lehr D, Smit F, Riper H, Berking M, Cuijpers P. Effect of a web-based guided self-help intervention for prevention of major depression in adults with subthreshold depression: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016 May 3;315(17):1854-63.
26. Burchiel KJ, Slavin KV. On the natural history of trigeminal neuralgia. *Neurosurgery.* 2000 Jan;46(1):152-4; discussion 154-5.
27. Bushnell MC, Duncan GH, Hofbauer RK, Ha B, Chen JI, Carrier B. Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex? *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 Jul 6;96(14):7705-9.
28. Bushnell MC, Duncan GH. Sensory and affective aspects of pain perception: is medial thalamus restricted to emotional issues? *Exp Brain Res.* 1989;78(2):415-8.
29. Canales JZ, Cordás TA, Fiquer JT, Cavalcante AF, Moreno RA. Posture and body image in individuals with major depressive disorder: a controlled study. *Braz J Psychiatry.* 2010 Dec;32(4):375-80.
30. Cerletti U. Old and new information about electroshock. *Am J Psychiatry.* 1950 Aug;107(2):87-94.
31. Chase MH, Nakamura Y, Clemente CD, Sterman MB. Afferent vagal stimulation: neurographic correlates of induced EEG synchronization and desynchronization. *Brain Res.* 1967;5:236-249.
32. Chen CY, Luo CF, Hsu YC, Chen JF, Day YJ. Comparison of the effects of atropine and labetalol on trigeminocardiac reflex-induced hemodynamic alterations during percutaneous microballoon compression of the trigeminal ganglion. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2012 Dec;50(4):153-8.
33. Choi KS, Riva-Posse P, Gross RE, Mayberg HS. Mapping the "Depression Switch" during intraoperative testing of subcallosal cingulate deep brain stimulation. *JAMA Neurol.* 2015 Nov;72(11):1252-60.

34. Chowdhury T, Schaller B. Chronic trigemino-cardiac reflex: an underestimated truth. *Front Neurol*. 2017 Jan 30;8:22.
35. Commons KG, Cholanians AB, Babb JA, Ehlinger DG. The rodent forced swim test measures stress-coping strategy, not depression-like behavior. *ACS Chem Neurosci*. 2017 May 17;8(5):955-60.
36. Conway CR, George MS, Sackeim HA. Toward an evidence-based, operational definition of treatment-resistant depression: when enough is enough. *JAMA Psychiatry*. 2017 Jan 1;74(1):9-10.
37. Cook IA, Schrader LM, Degiorgio CM, Miller PR, Maremont ER, Leuchter AF. Trigeminal nerve stimulation in major depressive disorder: acute outcomes in an open pilot study. *Epilepsy Behav*. 2013 Aug;28(2):221-6.
38. Çöpur M, Çöpur S. Trigeminal nerve stimulation: a recently approved treatment approach in attention deficit hyperactivity disorder. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*. 2021 57:101.
39. Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E, Vinkers CH, Cipriani A, Furukawa TA. A network meta-analysis of the effects of psychotherapies, pharmacotherapies and their combination in the treatment of adult depression. *World Psychiatry*. 2020 Feb;19(1):92-107.
40. Cuijpers P, Quero S, Dowrick C, Arroll B. Psychological treatment of depression in primary care: recent developments. *Curr Psychiatry Rep*. 2019 Nov 23;21(12):129.
41. Cuijpers P, Schuurmans J. Self-help interventions for anxiety disorders: an overview. *Curr Psychiatry Rep*. 2007 Aug;9(4):284-90.
42. Cuijpers P, Vogelzangs N, Twisk J, Kleiboer A, Li J, Penninx BW. Comprehensive meta-analysis of excess mortality in depression in the general community versus patients with specific illnesses. *Am J Psychiatry*. 2014 Apr;171(4):453-62.
43. Cury RG, Galhardoni R, Fonoff ET, Perez Lloret S, dos Santos Ghilardi MG, Barbosa ER, et al. Sensory abnormalities and pain in Parkinson disease and its modulation by treatment of motor symptoms. *Eur J Pain*. 2016 Feb;20(2):151-65.
44. de Andrade EM, Ghilardi MG, Cury RG, Barbosa ER, Fuentes R, Teixeira MJ, et al. Spinal cord stimulation for Parkinson's disease: a systematic review. *Neurosurg Rev*. 2016 Jan;39(1):27-35; discussion 35.
45. de Salles A, Gorgulho A. Influence of the brain function through the peripheral nerves. *Surg Neurol Int*. 2012;3(Suppl 4):S245-6.
46. de Salles AA, Bittar GT Jr. Thalamic pain syndrome: anatomic and metabolic correlation. *Surg Neurol*. 1994 Feb;41(2):147-51.

47. de Salles AA. Role of stereotaxis in the treatment of cerebral palsy. *J Child Neurol.* 1996 Nov;11 Suppl 1:S43-50.
48. DeGiorgio CM, Soss J, Cook IA, Markovic D, Gornbein J, Murray D, et al. Randomized controlled trial of trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Neurology.* 2013 Feb 26;80(9):786-91.
49. Dini H, Sendi MSE, Sui J, Fu Z, Espinoza R, Narr KL, et al. Dynamic functional connectivity predicts treatment response to electroconvulsive therapy in major depressive disorder. *Front Hum Neurosci.* 2021 Jul 6;15:689488.
50. Doan L, Manders T, Wang J. Neuroplasticity underlying the comorbidity of pain and depression. *Neural Plast.* 2015;2015:504691.
51. Dodrill CB, Morris GL. Effects of vagal nerve stimulation on cognition and quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2001 Feb;2(1):46-53.
52. Dorow M, Löbner M, Pabst A, Stein J, Riedel-Heller SG. Preferences for depression treatment including internet-based interventions: results from a large sample of primary care patients. *Front Psychiatry.* 2018 May 17;9:181.
53. Dorr AE, Debonnel G. Effect of vagus nerve stimulation on serotonergic and noradrenergic transmission. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006 Aug;318(2):890-8.
54. Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL, Howland RH, Bhati MT, O'Reardon JP, et al. A Randomized sham-controlled trial of deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for chronic treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* 2015 Aug 15;78(4):240-8.
55. Dreimüller N, Wagner S, Engel A, Braus DF, Roll SC, Elsner S, et al. Predictors of the effectiveness of an early medication change strategy in patients with major depressive disorder. *BMC Psychiatry.* 2019 Jan 14;19(1):24.
56. Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res.* 2000 Dec;42(2-3):203-10.
57. Ellis JA, Mejia Munne JC, Winfree CJ. Trigeminal branch stimulation for the treatment of intractable craniofacial pain. *J Neurosurg.* 2015 Jul;123(1):283-8.
58. Endicott J, Nee J, Harrison W, Blumenthal R. Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: a new measure. *Psychopharmacol Bull.* 1993;29(2):321-6. PMID: 8290681.
59. Esposito CM, Buoli M. The biological face of melancholia: Are there any reliable biomarkers for this depression subtype? *J Affect Disord.* 2020 Apr 1;266:802-809.

60. Fabbri C, Kasper S, Kautzky A, Bartova L, Dold M, Zohar J, et al. Genome-wide association study of treatment-resistance in depression and meta-analysis of three independent samples. *Br J Psychiatry*. 2019 Jan;214(1):36-41.
61. Falola MI, Limdi N, Shelton RC. Clinical and genetic predictors of delayed remission after multiple levels of antidepressant treatment: toward early identification of depressed individuals for advanced care options. *J Clin Psychiatry*. 2017 Nov/Dec;78(9):e1291-e1298.
62. Fava M, Rush AJ. Current status of augmentation and combination treatments for major depressive disorder: a literature review and a proposal for a novel approach to improve practice. *Psychother Psychosom*. 2006;75(3):139-53.
63. Fenoy AJ, Schulz P, Selvaraj S, Burrows C, Spiker D, Cao B, et al. Deep brain stimulation of the medial forebrain bundle: Distinctive responses in resistant depression. *J Affect Disord*. 2016 Oct;203:143-151.
64. Fink M. Convulsive therapy: a review of the first 55 years. *J Affect Disord*. 2001 Mar;63(1-3):1-15.
65. Fornage M, Debette S, Bis JC, Schmidt H, Ikram MA, Dufouil C, et al. Genome-wide association studies of cerebral white matter lesion burden: the CHARGE consortium. *Ann Neurol*. 2011 Jun;69(6):928-39.
66. Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A. Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. *Depress Anxiety*. 2006;23(8):482-4.
67. Fregni F, El-Hagrassy MM, Pacheco-Barrios K, Carvalho S, Leite J, Simis M, Brunelin J, et al. Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2021 Apr 21;24(4):256-313.
68. Frodl T, Meisenzahl EM, Zetsche T, Höhne T, Banac S, Schorr C, et al. Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry*. 2004 Apr;65(4):492-9.
69. Fu CH, Steiner H, Costafreda SG. Predictive neural biomarkers of clinical response in depression: a meta-analysis of functional and structural neuroimaging studies of pharmacological and psychological therapies. *Neurobiol Dis*. 2013 Apr; 52:75-83.
70. Fumal A, Laureys S, Di Clemente L, Boly M, Bohotin V, Vandenheede M, et al. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain*. 2006 Feb;129(Pt 2):543-50.

71. Ganchrow D. Intratrigeminal and thalamic projections of nucleus caudalis in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*): a degeneration and autoradiographic study. *J Comp Neurol*. 1978 Mar 15;178(2):281-312.
72. Garnaat SL, Yuan S, Wang H, Philip NS, Carpenter LL. Updates on transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2018 Sep;41(3):419-431.
73. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1789-1858. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jun 22;393(10190):e44.
74. Gelenberg A, Freeman M, Markowitz J, Rosenbaum J, Thase M, Trivedi M, et al. American Psychiatric Association practice guidelines for the treatment of patients with major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 2010;167:9-118.
75. Generoso MB, Taiar IT, Garrocini LP, Bernardon R, Cordeiro Q, Uchida RR, Shiozawa P, et al. Effect of a 10-day transcutaneous trigeminal nerve stimulation (TNS) protocol for depression amelioration: A randomized, double blind, and sham-controlled phase II clinical trial. *Epilepsy Behav*. 2019 Jun;95:39-42.
76. George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 May;67(5):507-16.
77. George MS, Lisanby SH, Sackeim HA. Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Apr;56(4):300-11.
78. Gold PW, Chrousos GP. Melancholic and atypical subtypes of depression represent distinct pathophysiological entities: CRH, neural circuits, and the diathesis for anxiety and depression. *Mol Psychiatry*. 2013 Jun;18(6):632-4.
79. Goldbloom DS, Gratzler D. Barriers to brain stimulation therapies for treatment-resistant depression: beyond cost effectiveness. *Can J Psychiatry*. 2020 Mar;65(3):193-5.
80. Gorgulho A. Radiation mechanisms of pain control in classical trigeminal neuralgia. *Surg Neurol Int*. 2012;3(Suppl 1):S17-25.
81. Gorgulho A, Juillard C, Uslan DZ, Tajik K, Aurasteh P, Behnke E, et al. Infection following deep brain stimulator implantation performed in the conventional versus magnetic resonance imaging-equipped operating room. *J Neurosurg*. 2009 Feb;110(2):239-46.

82. Gorgulho AA, Fernandes F, Damiani LP, Barbosa DAN, Cury A, Lasagno CM, et al. Double blinded randomized trial of subcutaneous trigeminal nerve stimulation as adjuvant treatment for major unipolar depressive disorder. *Neurosurgery*. 2019 Nov 1;85(5):717-728.
83. Gorgulho AA, Fernandes F, Lasagno C, Bueno P, Damian L, Berwanger O, et al. Technical aspects of ophthalmic nerve stimulation device implantation for treatment of drug-resistant major unipolar depression. *Neurosurgery*. Submitted 2021.
84. Hadjipavlou G, Dunckley P, Behrens TE, Tracey I. Determining anatomical connectivities between cortical and brainstem pain processing regions in humans: a diffusion tensor imaging study in healthy controls. *Pain*. 2006 Jul;123(1-2):169-78.
85. Haq AU, Sitzmann AF, Goldman ML, Maixner DF, Mickey BJ. Response of depression to electroconvulsive therapy: a meta-analysis of clinical predictors. *J Clin Psychiatry*. 2015 Oct;76(10):1374-84.
86. Harden CL, Pulver MC, Ravdin LD, Nikolov B, Halper JP, Labar DR. A pilot study of mood in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsy Behav*. 2000 Apr;1(2):93-99.
87. Hariz MI, Shamsgovara P, Johansson F, Hariz G, Fodstad H. Tolerance and tremor rebound following long-term chronic thalamic stimulation for Parkinsonian and essential tremor. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1999;72(2-4):208-18.
88. Healy D. Antidepressants and sexual dysfunction: a history. *J R Soc Med*. 2020 Apr;113(4):133-135.
89. Henssen DJ, Kurt E, Kozicz T, van Dongen R, Bartels RH, van Cappellen van Walsum AM. New insights in trigeminal anatomy: a double orofacial tract for nociceptive input. *Front Neuroanat*. 2016 May 10;10:53.
90. Hermida AP, Glass OM, Shafi H, McDonald WM. Electroconvulsive therapy in depression: current practice and future direction. *Psychiatr Clin North Am*. 2018 Sep;41(3):341-353.
91. Hoertel N, Blanco C, Oquendo MA, Wall MM, Olfson M, Falissard B, et al. A comprehensive model of predictors of persistence and recurrence in adults with major depression: Results from a national 3-year prospective study. *J Psychiatr Res*. 2017 Dec;95:19-27.
92. Hollander E, Berman JA, Husain MM, Sofer U, Stein A, Adler S, et al. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial. *World Psychiatry*. 2015 Feb;14(1):64-73.

93. Holtzheimer PE, Husain MM, Lisanby SH, Taylor SF, Whitworth LA, McClintock S, et al. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a multisite, randomised, sham-controlled trial. *Lancet Psychiatry*. 2017 Nov;4(11):839-849.
94. Huang T, Lin SH, Malewicz NM, Zhang Y, Zhang Y, Goulding M, et al. Identifying the pathways required for coping behaviours associated with sustained pain. *Nature*. 2019 Jan;565(7737):86-90.
95. Jacquin MF, Semba K, Egger MD, Rhoades RW. Organization of HRP-labeled trigeminal mandibular primary afferent neurons in the rat. *J Comp Neurol*. 1983 Apr 20;215(4):397-420.
96. Jakobs M, Schuh-Hofer S, Unterberg A, Ahmadi R. Subcutaneous trigeminal nerve field stimulation for refractory facial pain. *J Vis Exp*. 2017 May 10;(123):55408.
97. Jean A. Le noyau du faisceau solitaire: aspects neuroanatomiques, neurochimiques et fonctionnels (The nucleus tractus solitarius: neuroanatomic, neurochemical and functional aspects). *Arch Int Physiol Biochim Biophys*. 1991 Sep;99(5):A3-52.
98. Jelovac A, Kolshus E, McLoughlin DM. Relapse following successful electroconvulsive therapy for major depression: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2013 Nov;38(12):2467-74.
99. Jiang Z, Harati S, Crowell A, Mayberg HS, Nemati S, Clifford GD. Classifying major depressive disorder and response to deep brain stimulation over time by analyzing facial expressions. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2021 Feb;68(2):664-672.
100. Jiménez F, Velasco F, Salin-Pascual R, Hernández JA, Velasco M, Criales JL, et al. A patient with a resistant major depression disorder treated with deep brain stimulation in the inferior thalamic peduncle. *Neurosurgery*. 2005 Sep;57(3):585-93; discussion 585-93.
101. Johnson MD, Burchiel KJ. Peripheral stimulation for treatment of trigeminal postherpetic neuralgia and trigeminal posttraumatic neuropathic pain: a pilot study. *Neurosurgery*. 2004 Jul;55(1):135-41; discussion 141-2.
102. Johnston KM, Powell LC, Anderson IM, Szabo S, Cline S. The burden of treatment-resistant depression: A systematic review of the economic and quality of life literature. *J Affect Disord*. 2019 Jan 1;242:195-210.
103. Kang SG, Cho SE. Neuroimaging biomarkers for predicting treatment response and recurrence of major depressive disorder. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 20;21(6):2148.

104. Keightley ML, Winocur G, Graham SJ, Mayberg HS, Hevenor SJ, Grady CL. An fMRI study investigating cognitive modulation of brain regions associated with emotional processing of visual stimuli. *Neuropsychologia*. 2003;41(5):585-96.
105. Keller MB, McCullough JP, Klein DN, Arnow B, Dunner DL, Gelenberg AJ, et al. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med*. 2000 May 18;342(20):1462-70. Erratum in: *N Engl J Med*. 2001 Jul 19;345(3):232.
106. Kenshalo DR Jr, Chudler EH, Anton F, Dubner R. SI nociceptive neurons participate in the encoding process by which monkeys perceive the intensity of noxious thermal stimulation. *Brain Res*. 1988 Jun 28;454(1-2):378-82.
107. Klerman GL, Cole JO. Clinical pharmacology of imipramine and related antidepressant compounds. *Pharmacol Rev*. 1965 Jun;17:101-41.
108. Krahl SE, Clark KB. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a review of central mechanisms. *Surg Neurol Int*. 2012;3(Suppl 4):S255-9.
109. Kratschmer F. Über reflexe von der nasenschleimhaut auf athmung und kreislauf. *Sber Akad Wiss Wien*. 1870;62:147-70.
110. Laakso A, Vilkmann H, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, Syvälahti E, et al. Sex differences in striatal presynaptic dopamine synthesis capacity in healthy subjects. *Biol Psychiatry*. 2002 Oct 1;52(7):759-63.
111. Lanska DJ, J. L. Corning and vagal nerve stimulation for seizures in the 1880s. *Neurology*. 2002 Feb 12;58(3):452-9.
112. Lee MW, De Salles AA, Frighetto L, Torres R, Behnke E, Bronstein JM. Deep brain stimulation in intraoperative MRI environment - comparison of imaging techniques and electrode fixation methods. *Minim Invasive Neurosurg*. 2005 Feb;48(1):1-6.
113. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*. 2014 Nov;125(11):2150-206.
114. Lefaucheur JP, Antal A, Ahdab R, Ciampi de Andrade D, Fregni F, Khedr EM, et al. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) to relieve pain. *Brain Stimul*. 2008 Oct;1(4):337-44.
115. Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol*. 2017 Jan;128(1):56-92.

116. Lefaucheur JP. Neurophysiology of cortical stimulation. *Int Rev Neurobiol*. 2012;107:57-85.
117. Lener MS, Iosifescu DV. In pursuit of neuroimaging biomarkers to guide treatment selection in major depressive disorder: a review of the literature. *Ann N Y Acad Sci*. 2015 May;1344:50-65.
118. Leonard K, Masatu MC. Outpatient process quality evaluation and the Hawthorne Effect. *Soc Sci Med*. 2006 Nov;63(9):2330-40.
119. Levkovitz Y, Isserles M, Padberg F, Lisanby SH, Bystritsky A, Xia G, et al. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial. *World Psychiatry*. 2015 Feb;14(1):64-73.
120. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1987;334:1-100.
121. López-Muñoz F, Alamo C. Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. *Curr Pharm Des*. 2009;15(14):1563-86.
122. Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, Hamani C, Craddock RC, Kennedy SH. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2008 Sep 15;64(6):461-7.
123. Luber BM, Davis S, Bernhardt E, Neacsu A, Kwapil L, Lisanby SH, et al. Using neuroimaging to individualize TMS treatment for depression: Toward a new paradigm for imaging-guided intervention. *Neuroimage*. 2017 Mar 1;148:1-7.
124. Lusk N, Meck WH, Yin HH. Mediodorsal thalamus contributes to the timing of instrumental actions. *J Neurosci*. 2020 Aug 12;40(33):6379-88.
125. Machado MO, Veronese N, Sanches M, Stubbs B, Koyanagi A, Thompson T, et al. The association of depression and all-cause and cause-specific mortality: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *BMC Med*. 2018 Jul 20;16(1):112.
126. Magis D, Bruno MA, Fumal A, Gérardy PY, Hustinx R, Laureys S, et al. Central modulation in cluster headache patients treated with occipital nerve stimulation: an FDG-PET study. *BMC Neurol*. 2011 Feb 24;11:25.
127. Magis D, D'Ostilio K, Thibaut A, De Pasqua V, Gerard P, Hustinx R, et al. Cerebral metabolism before and after external trigeminal nerve stimulation in episodic migraine. *Cephalalgia*. 2017 Aug;37(9):881-891.

128. Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium, Ripke S, Wray NR, Lewis CM, Hamilton SP, Weissman MM, et al. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2013 Apr;18(4):497-511.
129. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018 Nov 24;392(10161):2299-312.
130. Malone DA Jr, Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL, Friehs GM, Eskandar EN, et al. Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2009 Feb 15;65(4):267-75.
131. Mason BL, Davidov A, Minhajuddin A, Trivedi MH. Focusing on insomnia symptoms to better understand depression: A STAR*D report. *J Affect Disord*. 2020 Jan 1;260:183-186.
132. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*. 2005 Mar 3;45(5):651-60.
133. McCarney R, Warner J, Iliffe S, van Haselen R, Griffin M, Fisher P. The Hawthorne Effect: a randomised, controlled trial. *BMC Med Res Methodol*. 2007 Jul 3;7:30.
134. McClintock SM, Husain MM, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Trivedi MH, et al. Residual symptoms in depressed outpatients who respond by 50% but do not remit to antidepressant medication. *J Clin Psychopharmacol*. 2011 Apr;31(2):180-6. Erratum in: *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Dec;33(6):765.
135. McGirr A, Berlim MT, Bond DJ, Neufeld NH, Chan PY, Yatham LN, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of adjunctive ketamine in electroconvulsive therapy: efficacy and tolerability. *J Psychiatr Res*. 2015 Mar;62:23-30. Erratum in: *J Psychiatr Res*. 2015 Sep;68:74-5.
136. McGough JJ, Loo SK, Sturm A, Cowen J, Leuchter AF, Cook IA. An eight-week, open-trial, pilot feasibility study of trigeminal nerve stimulation in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Stimul*. 2015 Mar-Apr;8(2):299-304.
137. McGough JJ, Sturm A, Cowen J, Tung K, Salgari GC, Leuchter AF, et al. Double-blind, sham-controlled, pilot study of trigeminal nerve stimulation for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2019 Apr;58(4):403-411.e3.
138. McMahon JT, Tora MS, Bentley JN, Texakalidis P, Campbell MA, Keifer OP Jr, et al. Percutaneous trigeminal nerve stimulation for persistent idiopathic facial pain: a case series. *World Neurosurg*. 2019 Jun;126:e1379-e1386.

139. Medeiros GC, Rush AJ, Jha M, Carmody T, Furman JL, Czysz AH, et al. Positive and negative valence systems in major depression have distinct clinical features, response to antidepressants, and relationships with immunomarkers. *Depress Anxiety*. 2020 Aug;37(8):771-83.
140. Meuwly C, Chowdhury T, Sandu N, Golanov E, Erne P, Rosemann T, et al. Definition and diagnosis of the trigeminocardiac reflex: a grounded theory approach for an update. *Front Neurol*. 2017 Oct 9;8:533.
141. Meuwly C, Golanov E, Chowdhury T, Erne P, Schaller B. Trigeminal cardiac reflex: new thinking model about the definition based on a literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Feb;94(5):e484.
142. Mogilner AY. Peripheral nerve stimulation for facial pain using conventional devices: technique and complication avoidance. *Prog Neurol Surg*. 2020;35:68-74.
143. Mrazek DA, Hornberger JC, Altar CA, Degtiar I. A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996-2013. *Psychiatr Serv*. 2014 Aug 1;65(8):977-87.
144. Munro CA, McCaul ME, Wong DF, Oswald LM, Zhou Y, Brasic J, et al. Sex differences in striatal dopamine release in healthy adults. *Biol Psychiatry*. 2006 May 15;59(10):966-74.
145. Nie Z, Vairavan S, Narayan VA, Ye J, Li QS. Predictive modeling of treatment resistant depression using data from STAR*D and an independent clinical study. *PLoS One*. 2018 Jun 7;13(6):e0197268.
146. Nitsche MA, Müller-Dahlhaus F, Paulus W, Ziemann U. The pharmacology of neuroplasticity induced by non-invasive brain stimulation: building models for the clinical use of CNS active drugs. *J Physiol*. 2012 Oct 1;590(19):4641-62.
147. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2007 Dec 1;62(11):1208-16.
148. Omelchenko N, Sesack SR. Periaqueductal gray afferents synapse onto dopamine and GABA neurons in the rat ventral tegmental area. *J Neurosci Res*. 2010 Apr;88(5):981-91.
149. Ong WY, Stohler CS, Herr DR. Role of the prefrontal cortex in pain processing. *Mol Neurobiol*. 2019 Feb;56(2):1137-66.
150. Palm U, Hasan A, Strube W, Padberg F. tDCS for the treatment of depression: a comprehensive review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2016 Dec;266(8):681-94.

151. Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Kerr J, Barocka A. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med*. 1995 Nov;25(6):1171-80.
152. Perera T, George MS, Grammer G, Janicak PG, Pascual-Leone A, Wirecki TS. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimul*. 2016 May-Jun;9(3):336-46.
153. Perlis RH. A clinical risk stratification tool for predicting treatment resistance in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2013 Jul 1;74(1):7-14.
154. Pintor L, Torres X, Navarro V, Matrai S, Gastó C. Is the type of remission after a major depressive episode an important risk factor to relapses in a 4-year follow up? *J Affect Disord*. 2004 Oct 15;82(2):291-6.
155. Potkin SG, Ford JM. Widespread cortical dysfunction in schizophrenia: the FBIRN imaging consortium. *Schizophr Bull*. 2009 Jan;35(1):15-8.
156. Puerta MY, Galhardoni R, Teixeira MJ, de Siqueira JTT, de Siqueira SRDT. Chronic facial pain: different comorbidities and characteristics between neuropathic and nonneuropathic conditions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2020 Sep;130(3):273-82.
157. Qin Q, Wang Y. Recurrent trigeminocardiac reflex in percutaneous balloon compression for trigeminal neuralgia: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Oct 30;99(44):e22467.
158. R Core Team (2021). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available from: <https://www.R-project.org/>.
159. Reutfors J, Andersson TM, Brenner P, Brandt L, DiBernardo A, Li G, et al. Mortality in treatment-resistant unipolar depression: A register-based cohort study in Sweden. *J Affect Disord*. 2018 Oct 1;238:674-9.
160. Reynolds DV. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science*. 1969 Apr 25;164(3878):444-5.
161. Riva-Posse P, Choi KS, Holtzheimer PE, Crowell AL, Garlow SJ, Rajendra JK, et al. A connectomic approach for subcallosal cingulate deep brain stimulation surgery: prospective targeting in treatment-resistant depression. *Mol Psychiatry*. 2018 Apr;23(4):843-9.
162. Riva-Posse P, Choi KS, Holtzheimer PE, McIntyre CC, Gross RE, Chaturvedi A, et al. Defining critical white matter pathways mediating successful subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2014 Dec 15;76(12):963-9.

163. Rotheneichner P, Lange S, O'Sullivan A, Marschallinger J, Zaunmair P, Geretsegger C, et al. Hippocampal neurogenesis and antidepressive therapy: shocking relations. *Neural Plast.* 2014;2014:723915.
164. Rush AJ, Carmody TJ, Reimitz PE. The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS): clinician (IDS-C) and self-report (IDSSR) ratings of depressive symptoms. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2000, 9:45-59.
165. Rush AJ, Gullion CM, Basco MR, Jarrett RB, Trivedi MH. The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS): psychometric properties. *Psychol Med.* 1996 May;26(3):477-86.
166. Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB, George MS, Brannan SK, Davis SM, et al. Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *Biol Psychiatry.* 2005 Sep 1;58(5):355-63.
167. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry.* 2006 Nov;163(11):1905-17.
168. Russo A, Tessitore A, Esposito F, Di Nardo F, Silvestro M, Trojsi F, De Micco R, et al. Functional changes of the perigenual part of the anterior cingulate cortex after external trigeminal neurostimulation in migraine patients. *Front Neurol.* 2017 Jun 15;8:282.
169. Sackeim HA, Aaronson ST, Bunker MT, Conway CR, Demitrack MA, George MS, et al. The assessment of resistance to antidepressant treatment: Rationale for the Antidepressant Treatment History Form: Short Form (ATHF-SF). *J Psychiatr Res.* 2019 Jun; 113:125-36.
170. Sackeim HA. Modern electroconvulsive therapy: vastly improved yet greatly underused. *JAMA Psychiatry.* 2017 Aug 1;74(8):779-80.
171. Sankar T, Chakravarty MM, Jawa N, Li SX, Giacobbe P, Kennedy SH, et al. Neuroanatomical predictors of response to subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *J Psychiatry Neurosci.* 2020 Jan 1;45(1):45-54.
172. Sartorius A, Kiening KL, Kirsch P, von Gall CC, Haberkorn U, Unterberg AW, et al. Remission of major depression under deep brain stimulation of the lateral habenula in a therapy-refractory patient. *Biol Psychiatry.* 2010 Jan 15;67(2):e9-e11.
173. Schaller B, Probst R, Strebel S, Gratzl O. Trigemino-cardiac reflex during surgery in the cerebellopontine angle. *J Neurosurg.* 1999 Feb;90(2):215-20.
174. Schlaepfer TE, Bewernick BH, Kayser S, Hurlmann R, Coenen VA. Deep brain stimulation of the human reward system for major depression--rationale, outcomes and outlook. *Neuropsychopharmacology.* 2014 May;39(6):1303-14.

175. Schlaepfer TE, Bewernick BH, Kayser S, Mädler B, Coenen VA. Rapid effects of deep brain stimulation for treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry*. 2013 Jun 15;73(12):1204-12.
176. Schoenen J, Coppola G. Efficacy and mode of action of external trigeminal neurostimulation in migraine. *Expert Rev Neurother*. 2018 Jul;18(7):545-555.
177. Schrader LM, Cook IA, Miller PR, Maremont ER, DeGiorgio CM. Trigeminal nerve stimulation in major depressive disorder: first proof of concept in an open pilot trial. *Epilepsy Behav*. 2011 Nov;22(3):475-8.
178. Sharan A, Huh B, Narouze S, Trentman T, Mogilner A, Vaisman J, et al. Analysis of adverse events in the management of chronic migraine by peripheral nerve stimulation. *Neuromodulation*. 2015 Jun;18(4):305-12; discussion 312.
179. Shelden CH. Depolarization in the treatment of trigeminal neuralgia. Evaluation of compression and electrical methods; clinical concept of neurophysiological mechanisms. In: Pain (Knighton and Dumke). Boston: Little, Brown; 1966. p. 373-86.
180. Shih LC, LaFaver K, Lim C, Papavassiliou E, Tarsy D. Loss of benefit in VIM thalamic deep brain stimulation (DBS) for essential tremor (ET): how prevalent is it? *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 Jul;19(7):676-9.
181. Shiozawa P, Cordeiro Q, Cho HJ, Trevizol AP, Brietzke E. A critical review of trials of transcranial direct current stimulation and trigeminal nerve stimulation for depression: the issue of treatment-emergent mania. *Trends Psychiatry Psychother*. 2017 Jan-Mar;39(1):48-53.
182. Shiozawa P, da Silva ME, Netto GT, Taiar I, Cordeiro Q. Effect of a 10-day trigeminal nerve stimulation (TNS) protocol for treating major depressive disorder: a phase II, sham-controlled, randomized clinical trial. *Epilepsy Behav*. 2015 Mar;44:23-6.
183. Shiozawa P, Duailibi MS, da Silva ME, Cordeiro Q. Trigeminal nerve stimulation (TNS) protocol for treating major depression: an open-label proof-of-concept trial. *Epilepsy Behav*. 2014 Oct;39:6-9.
184. Slade EP, Jahn DR, Regenold WT, Case BG. Association of electroconvulsive therapy with psychiatric readmissions in US Hospitals. *JAMA Psychiatry*. 2017 Aug 1;74(8):798-804.
185. Slavin KV, Colpan ME, Munawar N, Wess C, Nersesyan H. Trigeminal and occipital peripheral nerve stimulation for craniofacial pain: a single-institution experience and review of the literature. *Neurosurg Focus*. 2006 Dec 15;21(6):E5.
186. Slavin KV. History of peripheral nerve stimulation. *Prog Neurol Surg*. 2011a;24:1-15.

187. Slavin KV. Technical aspects of peripheral nerve stimulation: hardware and complications. *Prog Neurol Surg.* 2011b;24:189-202.
188. Song Y, Shen X, Mu X, Mao N, Wang B. A study on BOLD fMRI of the brain basic activities of MDD and the first-degree relatives. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2020 Mar 31:1-9.
189. Sramek JJ, Murphy MF, Cutler NR. Sex differences in the psychopharmacological treatment of depression. *Dialogues Clin Neurosci.* 2016 Dec;18(4):447-457.
190. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2000 Oct;157(10):1552-62.
191. Tavares DF, dos Santos CGR, Valiengo LDCL, Klein I, Borrione L, Forte PM, et al. Efficacy, safety, and tolerability of theta-burst stimulation in mixed depression: design, rationale, and objectives of a randomized, double-blinded, sham-controlled trial. *Front Psychiatry.* 2020 May 15;11:435.
192. Terry RS, Tarver WB, Zabara J. The implantable neurocybernetic prosthesis system. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1991 Jan;14(1):86-93.
193. Texakalidis P, Tora MS, Anthony CL, Greven A, McMahon JT, Nagarajan P, et al. Peripheral trigeminal branch stimulation for refractory facial pain: a single-center experience. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020 Jul;194:105819.
194. Thase ME. Treatment-resistant depression: prevalence, risk factors, and treatment strategies. *J Clin Psychiatry.* 2011 May;72(5):e18.
195. Thiriez C, Gurruchaga JM, Goujon C, Fénelon G, Palfi S. Spinal stimulation for movement disorders. *Neurotherapeutics.* 2014 Jul;11(3):543-52.
196. Thompson PM, Stein JL, Medland SE, Hibar DP, Vasquez AA, Renteria ME, et al. The ENIGMA Consortium: large-scale collaborative analyses of neuroimaging and genetic data. *Brain Imaging Behav.* 2014 Jun;8(2):153-82.
197. Tisch S, Limousin P. Neurophysiological insights in dystonia and its response to deep brain stimulation treatment. *Exp Brain Res.* 2020 Aug;238(7-8):1645-57.
198. Tørring N, Sanghani SN, Petrides G, Kellner CH, Østergaard SD. The mortality rate of electroconvulsive therapy: a systematic review and pooled analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2017 May;135(5):388-97.
199. Trevizol AP, Shiozawa P, Cook IA, Sato IA, dos Santos Guimarães FB, Diniz BS, Lowenthal R, et al. Trigeminal Nerve Stimulation (TNS) for major depressive disorder in the elderly: an open label proof-of-concept trial. *Brain Stimul.* 2016 Jan-Feb;9(1):146-7.

200. UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003 Mar 8;361(9360):799-808.
201. Vaisman A, Bannerman G, Matelski J, Tinckam K, Hota SS. Out of sight, out of mind: a prospective observational study to estimate the duration of the Hawthorne effect on hand hygiene events. *BMJ Qual Saf*. 2020 Nov;29(11):932-8.
202. van der Wal JM, Bergfeld IO, Lok A, Mantione M, Figeo M, Notten P, et al. Long-term deep brain stimulation of the ventral anterior limb of the internal capsule for treatment-resistant depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Feb;91(2):189-95.
203. van Diermen L, van den Aamele S, Kamperman AM, Sabbe BCG, Vermeulen T, Schrijvers D, et al. Prediction of electroconvulsive therapy response and remission in major depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2018 Feb;212(2):71-80. Erratum in: *Br J Psychiatry*. 2018 May;212(5):322.
204. Vecchio E, Gentile E, Franco G, Ricci K, de Tommaso M. Effects of external trigeminal nerve stimulation (eTNS) on laser evoked cortical potentials (LEP): A pilot study in migraine patients and controls. *Cephalalgia*. 2018 Jun;38(7):1245-56.
205. Voelker R. Trigeminal Nerve Stimulator for ADHD. *JAMA*. 2019 Jun 4;321(21):2066.
206. Wall PD, Sweet WH. Temporary abolition of pain in man. *Science*. 1967 Jan 6;155(3758):108-9.
207. Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR. The STAR*D Project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep*. 2007 Dec;9(6):449-59.
208. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992 Jun;30(6):473-83.
209. Weiner RL, Reed KL. Peripheral neurostimulation for control of intractable occipital neuralgia. *Neuromodulation*. 1999 Jul;2(3):217-21.
210. Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 Aug;45(8):742-7.
211. Williams LS, Jones WJ, Shen J, Robinson RL, Weinberger M, Kroenke K. Prevalence and impact of depression and pain in neurology outpatients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Nov;74(11):1587-9.

212. Wilson S, Vaidyanathan U, Miller MB, McGue M, Iacono WG. Premorbid risk factors for major depressive disorder: are they associated with early onset and recurrent course? *Dev Psychopathol*. 2014 Nov;26(4 Pt 2):1477-93.
213. Wimmer VC, Bruno RM, de Kock CP, Kuner T, Sakmann B. Dimensions of a projection column and architecture of VPM and POm axons in rat vibrissal cortex. *Cereb Cortex*. 2010 Oct;20(10):2265-76.
214. Wong DT, Horng JS, Bymaster FP, Hauser KL, Molloy BB. A selective inhibitor of serotonin uptake: Lilly 110140, 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-N-methyl-3-phenylpropylamine. *Life Sci*. 1974 Aug 1;15(3):471-9.
215. World Health Organization. *Depression and other common mental disorders: global health estimates*. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
216. Wray NR, Pergadia ML, Blackwood DH, Penninx BW, Gordon SD, Nyholt DR, et al. Genome-wide association study of major depressive disorder: new results, meta-analysis, and lessons learned. *Mol Psychiatry*. 2012 Jan;17(1):36-48.
217. Zabara J. Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. *Epilepsia*. 1992 Nov-Dec;33(6):1005-12.
218. Zanchetti A, Wang SC, Moruzzi G. The effect of vagal afferent stimulation on the EEG pattern of the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1952 Aug;4(3):357-61.
219. Zerari-Mailly F, Buisseret P, Buisseret-Delmas C, Nosjean A. Trigemino-solitarii-facial pathway in rats. *J Comp Neurol*. 2005 Jun 27;487(2):176-89.
220. Zibetti M, Moro E, Krishna V, Sammartino F, Picillo M, Munhoz RP, et al. Low-frequency subthalamic stimulation in parkinson's disease: long-term outcome and predictors. *Brain Stimul*. 2016 Sep-Oct;9(5):774-9.
221. Zobel A, Joe A, Freymann N, Clusmann H, Schramm J, Reinhardt M, et al. Changes in regional cerebral blood flow by therapeutic vagus nerve stimulation in depression: an exploratory approach. *Psychiatry Res*. 2005 Aug 30;139(3):165-79.

10 ADDENDUM

10.1 Addendum A – Depressive Symptomatology Inventory (IDS)



Visita n° _____ Data: ____/____/____

Nº de Registro no Estudo: _____ Nome do Paciente: _____

Nome do entrevistador: _____ Especialidade: _____

INVENTÁRIO DE SINTOMATOLOGIA DEPRESSIVA (IDS)

Faça um círculo na resposta de cada item que melhor descreva seu paciente nos últimos 7 dias.

1. Insônia Inicial:

- 0 Nunca levou mais do que 30 minutos para dormir.
- 1 Levou pelo menos 30 minutos para dormir, em menos da metade dos dias.
- 2 Levou pelo menos 30 minutos para dormir, mais da metade dos dias.
- 3 Levou mais do que 60 minutos para dormir, mais da metade dos dias

2. Insônia Intermediária:

- 0 Não acorda à noite.
- 1 Sono leve e agitado com poucos despertares.
- 2 Acorda pelo menos uma vez por noite, mas volta a dormir facilmente.
- 3 Acorda mais do que uma vez por noite e se mantém acordado por 20 minutos ou mais, mais que a metade das vezes.

3. Insônia Terminal:

- 0 Menos da metade das vezes, acorda não mais do que 30 minutos antes do necessário.
- 1 Mais da metade das vezes, acorda mais do que 30 minutos antes do necessário.
- 2 Acorda pelo menos uma hora antes do necessário, mais que a metade das vezes.
- 3 Acorda pelo menos duas horas antes do necessário, mais que a metade das vezes.

4. Hipersonia:

- 0 Dorme não mais do que 7-8 horas por noite, sem cochilos durante o dia.
- 1 Dorme não mais do que 10 horas num período de 24 horas (incluindo cochilos durante o dia).
- 2 Dorme não mais do que 12 horas num período de 24 horas (incluindo cochilos durante o dia).
- 3 Dorme mais do que 12 horas num período de 24 horas (incluindo cochilos durante o dia).

5. Humor (Triste):

- 0 Não me sinto triste.
- 1 Me sinto triste menos de 4 dias na semana.
- 2 Me sinto triste mais que 4 dias na semana.
- 3 Me sinto triste quase o tempo todo.

6. Irritabilidade

- 0 Não se sente irritável.
- 1 Sente-se irritável menos que a metade do tempo.
- 2 Sente-se irritável mais da metade do tempo.
- 3 Sente-se extremamente irritável praticamente o tempo todo.



7. Humor (Ansioso):

- 0 Não se sente ansioso ou tenso.
- 1 Sente-se ansioso/tenso menos da metade do tempo.
- 2 Sente-se ansioso/tenso mais da metade do tempo.
- 3 Sente-se extremamente ansioso/tenso praticamente o tempo todo.

8. Reatividade do Humor:

- 0 O humor melhora para um nível normal e permanece assim por várias horas quando ocorrem acontecimentos bons.
- 1 O humor melhora mas não se sente no seu normal quando ocorrem bons acontecimentos.
- 2 O humor melhora apenas um pouco com alguns acontecimentos selecionados e extremamente desejados.
- 3 O humor não melhora de forma alguma, mesmo quando acontecimentos muito bons e desejados ocorrem.

9. Variação do Humor:

- 0 Não nota uma relação regular entre alteração de humor e hora do dia.
- 1 A alteração do humor se relaciona freqüentemente à hora do dia devido a circunstâncias ambientais.
- 2 Na maior parte da semana, o humor parece mais relacionado à hora do dia do que a acontecimentos.
- 3 O humor fica, clara e previsivelmente, melhor ou pior em um horário fixo diário.

9A. O humor fica tipicamente pior de MANHÃ, à TARDE ou à NOITE?
(FAZER UM CÍRCULO EM UMA ALTERNATIVA).

9B. A variação do humor é atribuída ao ambiente pelo paciente? SIM ou NÃO
(FAZER UM CÍRCULO EM UMA ALTERNATIVA).

10. Qualidade do Humor:

- 0 O humor não fica perturbado ou é praticamente idêntico a sentimentos associados com a perda de uma pessoa querida.
- 1 O humor é muito parecido com a tristeza devida à perda de uma pessoa querida, embora possa não ter explicação, pode estar associado com mais ansiedade ou ser muito mais intenso.
- 2 Menos que a metade do tempo, o humor é qualitativamente distinto da tristeza devida à perda de uma pessoa querida e, portanto, difícil de explicar para os outros.
- 3 O humor é qualitativamente distinto da tristeza devida à perda de uma pessoa querida quase o tempo todo.

PREENCHA O ITEM 11 OU 12 (NÃO AMBOS)

11. Apetite (Diminuído):

- 0 Sem mudanças quanto ao apetite habitual.
- 1 Come com menor freqüência e/ou em menores quantidades do que o habitual.
- 2 Come muito menos do que o habitual e apenas com um esforço pessoal.
- 3 Come raramente num período de 24 horas e apenas com um esforço pessoal extremo ou com persuasão de outros.

12. Apetite (Aumentado):

- 0 Sem mudanças quanto ao apetite habitual.
- 1 Sente necessidade de comer mais freqüentemente do que o habitual.
- 2 Regularmente come com mais freqüência e/ou em maiores quantidades do que o habitual.
- 3 Sente compulsão por comer demais nas refeições e entre elas.



PREENCHER O ITEM 13 OU O 14 (NÃO AMBOS)

13. Peso (Diminuição) Nas Duas Últimas Semanas:

-
- 0 Não houve mudança no peso.
 - 1 Sente como se tivesse havido uma pequena perda de peso.
 - 2 Perdeu 1 quilo ou mais.
 - 3 Perdeu 2,5 quilos ou mais.

14. Peso (Aumento) Nas Duas Últimas Semanas:

-
- 0 Não houve mudança no peso.
 - 1 Sente como se tivesse havido um pequeno aumento no peso.
 - 2 O peso aumentou 1 quilo ou mais.
 - 3 O peso aumentou 2,5 quilos ou mais.

15. Concentração/Tomar Decisões:

-
- 0 Nenhuma mudança na capacidade usual de concentrar-se e decidir.
 - 1 Ocasionalmente sente-se indeciso ou nota que a atenção flutua com frequência.
 - 2 Esforça-se a maior parte do tempo para focalizar a atenção ou tomar decisões.
 - 3 Não consegue se concentrar o suficiente para ler ou tomar até mesmo pequenas decisões.

16. Visão (si Mesmo):

-
- 0 Considera-se tão importante e merecedor quanto os outros.
 - 1 Recrimina-se mais do que o habitual.
 - 2 Acredita muito que causa problemas para os outros.
 - 3 Rumina sobre pequenos e grandes defeitos em si mesmo.

17. Visão (Futuro):

-
- 0 Vê o futuro com o otimismo habitual.
 - 1 Ocasionalmente tem uma visão pessimista que pode ser dissipada por influência de outros ou de acontecimentos.
 - 2 Bastante pessimista quanto ao futuro próximo.
 - 3 Não vê esperança para si/situação em momento algum no futuro.

18. Ideação Suicida:

-
- 0 Não pensa em suicídio ou morte.
 - 1 Sente a vida vazia ou que não vale a pena viver.
 - 2 Pensa em suicídio/morte várias vezes por semana e durante vários minutos.
 - 3 Pensa em suicídio/morte profundamente, várias vezes por dia, ou fez planos específicos ou tentou suicídio.

19. Envolvimento / Interesse geral:

-
- 0 Não há mudanças no nível habitual de interesse em outras pessoas ou atividades.
 - 1 Nota uma redução em interesses ou atividades.
 - 2 Mantém apenas um ou dois dos interesses antigos.
 - 3 Praticamente não tem interesse nenhum nas atividades a que se dedicava anteriormente



20. Nível de Energia/Fatigabilidade:

- 0 Não há mudanças no nível habitual de energia.
- 1 Cansa-se mais facilmente que o habitual.
- 2 Faz esforços significativos para iniciar ou manter as atividades diárias habituais.
- 3 Incapaz de desempenhar a maioria das atividades diárias devido à falta de energia.

21. Capacidade de Prazer/Apreciação (excluir atividades sexuais):

- 0 Participa e obtém uma sensação habitual de apreciação nas atividades prazerosas.
- 1 Não sente a apreciação habitual nas atividades prazerosas.
- 2 Raramente tem prazer em qualquer atividade.
- 3 É incapaz de registrar qualquer sensação de prazer/apreciação em alguma coisa.

22. Interesse Sexual:

- 0 Tem tido o interesse habitual ou obtém o prazer habitual no sexo.
- 1 Tem quase o mesmo interesse habitual ou obtém algum prazer no sexo.
- 2 Tem pouco desejo ou raramente obtém prazer no sexo.
- 3 Não tem absolutamente nenhum interesse ou não obtém prazer no sexo.

23. Lentidão Psicomotora:

- 0 Velocidade normal do pensamento, da gesticulação e da fala.
- 1 O paciente nota seu pensamento mais lento e a modulação da voz diminuída.
- 2 Leva vários segundos para responder à maioria das perguntas; relata pensamento lentificado.
- 3 Não responde à maioria das perguntas sem um encorajamento forte.

24. Agitação Psicomotora:

- 0 Sem aceleração ou desorganização no pensamento ou na gesticulação.
- 1 Irrequieto, torce as mãos e muda de posição com frequência.
- 2 Descreve impulsos de movimentar-se e demonstra inquietação motora.
- 3 Incapaz de manter-se sentado. Anda de um lado para o outro com ou sem permissão.

25. Dores:

- 0 Afirma não haver sensação de peso ou dores nos braços e pernas.
- 1 Queixa-se de dores de cabeça, abdominais, nas costas ou nas articulações que são intermitentes mas não incapacitantes.
- 2 Queixa-se que as dores acima estão presentes a maior parte do tempo.
- 3 Prejuízo funcional decorrente das dores acima.

26. Outros sintomas corporais:

- 0 Não relata palpitações, tremores, visão turva, zumbido ou aumento na sudorese, falta de ar, ondas de frio ou calor, dor no peito.
- 1 Os sintomas acima são leves e apenas intermitentes.
- 2 Os sintomas acima são moderados e presentes mais da metade do tempo.
- 3 Os sintomas acima resultam em prejuízos funcionais.



27. Sintomas Fóbicos/de Pânico:

- 0 Não tem nem episódios de pânico nem sintomas fóbicos.
- 1 Tem episódios de pânico brandos ou fobias que não costumam alterar ou incapacitar o comportamento.
- 2 Tem episódios de pânico significativos ou fobias que mudam o comportamento, mas não incapacitam.
- 3 Tem episódios de pânico incapacitantes pelo menos uma vez por semana ou fobias graves que conduzem a um comportamento de evitação completa e regular.

28. Gastrointestinal:

- 0 Não tem mudanças nos hábitos intestinais.
- 1 Tem constipação intermitente e/ou diarreia branda.
- 2 Tem diarreia e/ou constipação a maior parte do tempo que não traz prejuízo funcional.
- 3 Tem presença intermitente de constipação e/ou diarreia que requer tratamento ou causa prejuízo funcional.

29. Sensibilidade Interpessoal:

- 0 Não se sente facilmente rejeitado, menosprezado, criticado ou magoado por outros, de forma alguma.
- 1 Ocasionalmente sente-se rejeitado, menosprezado, magoado ou criticado por outros.
- 2 Sente-se freqüentemente rejeitado, menosprezado, magoado ou criticado por outros, mas com apenas leves efeitos no funcionamento social/ocupacional.
- 3 Sente-se freqüentemente rejeitado, menosprezado criticado ou magoado por outros, resultando em funcionamento social/ocupacional prejudicado.

30. Inércia/Energia Física:

- 0 Não experimenta a sensação física de peso e a sensação de estar sem energia física.
- 1 Ocasionalmente experimenta períodos de sentir-se fisicamente pesado e sem energia física, mas sem um efeito negativo no trabalho, na escola ou no nível de atividade.
- 2 Sente-se fisicamente pesado (sem energia física) mais da metade do tempo.
- 3 Sente-se fisicamente pesado (sem energia física) a maior parte do tempo, várias horas por dia, vários dias por semana.

Pontuação total: _____

10.2 Addendum B – Questionnaire on Satisfaction, Income and Quality of Life



Visita n° _____ Data: ____/____/____

N° de Registro no Estudo: _____ Nome do Paciente: _____

Nome do entrevistador: _____ Especialidade: _____

QUESTIONÁRIO SOBRE SATISFAÇÃO, PROVEITO E QUALIDADE DE VIDA SAÚDE FÍSICA / ATIVIDADES

Levando em consideração sua saúde física, na última semana, quanto tempo você:

	Nem um pouco ou nunca	Raramente	Às vezes	Muitas vezes ou a maior parte do tempo	Frequentemente
1. Se sentiu completamente livre de dores ou desconforto?	1	2	3	4	5
2. Se sentiu descansado?	1	2	3	4	5
3. Se sentiu com energia, disposição?	1	2	3	4	5
5. Se sentiu com excelente saúde física?	1	2	3	4	5
6. Se sentiu, pelo menos, com muito boa saúde física?	1	2	3	4	5
7. Se sentiu livre de preocupações com sua saúde física?	1	2	3	4	5
8. Sentiu ter dormido o suficiente?	1	2	3	4	5
9. Sentiu capaz de estar ativo fisicamente quando necessário?	1	2	3	4	5
10. Sentiu capaz de estar ativo fisicamente quando necessário?	1	2	3	4	5
11. Sentiu-se bem ágil?	1	2	3	4	5



	Nem um pouco ou nunca	Raramente	Às vezes	Muitas vezes ou a maior parte do tempo	Frequentemente
12. Sentiu que sua memória estava funcionando bem?	1	2	3	4	5
13. Sentiu-se bem fisicamente?	1	2	3	4	5
14. Sentiu-se cheio de vigor e vitalidade?	1	2	3	4	5
15. Esteve livre de problemas visuais?	1	2	3	4	5
16. Se sentiu com excelente saúde física?	1	2	3	4	5





SENTIMENTOS

Na última semana, quanto tempo você:

	Nem um pouco ou nunca	Raramente	Às vezes	Muitas vezes ou a maior parte do tempo	Frequentemente
Teve clareza de idéias?	1	2	3	4	5
Se sentiu satisfeito com sua vida?	1	2	3	4	5
Se sentiu bem com sua aparência?	1	2	3	4	5
Se sentiu feliz ou alegre?	1	2	3	4	5
Se sentiu independente?	1	2	3	4	5
Se sentiu contente?	1	2	3	4	5
Se sentiu capaz de se comunicar com os outros?	1	2	3	4	5
Se sentiu interessado em cuidar de sua aparência (cabelo, roupas) e higiene pessoal (tomar banho, se vestir)?	1	2	3	4	5
Se sentiu capaz de tomar decisões?	1	2	3	4	5
Se sentiu tranqüilo?	1	2	3	4	5
Se sentiu de bem com a vida?	1	2	3	4	5
Se sentiu capaz de se deslocar para realizar tarefas, quando necessário (caminhar, dirigir, pegar ônibus, trem ou outros)?	1	2	3	4	5
Se sentiu capaz de cuidar de si mesmo?	1	2	3	4	5
Se sentiu capaz de lidar com os problemas de sua vida?	1	2	3	4	5



QUESTIONÁRIO SOBRE SATISFAÇÃO, PROVEITO E QUALIDADE DE VIDA

- Tem um trabalho? **SIM** **NÃO**
Trabalha por conta própria? **SIM** **NÃO**
Realiza trabalho voluntário? **SIM** **NÃO**

Se **SIM** para qualquer uma das 3 perguntas **COMPLETAR ESTA SEÇÃO**
Se **NÃO** para as 3 perguntas escreva a razão e pule para **PÁGINA 4**

- Muito mal fisicamente? **SIM** **NÃO**
Muito aborrecido emocionalmente? **SIM** **NÃO**
Aposentado? **SIM** **NÃO**

Outro:





TRABALHO

Na última semana, com que frequência você:

	Nem um pouco ou nunca	Raramente	Às vezes	Muitas vezes ou a maior parte do tempo	Frequentemente
Gostou de trabalhar?	1	2	3	4	5
Resolveu os problemas de trabalho ou tratou desses sem se estressar desnecessariamente?	1	2	3	4	5
Pensou claramente sobre o trabalho?	1	2	3	4	5
Tem sido decisivo ou tomou decisões no trabalho quando necessário?	1	2	3	4	5
Terminou o que queria fazer?	1	2	3	4	5
Esteve satisfeito com suas conquistas no trabalho?	1	2	3	4	5
Trabalhou bem?	1	2	3	4	5
Esteve interessado em seu trabalho?	1	2	3	4	5
Trabalhou cuidadosamente?	1	2	3	4	5
Manteve em dia o trabalho esperado?	1	2	3	4	5
Tomou conta de seu trabalho sozinho quando necessário?	1	2	3	4	5
Comunicou-se e interagiu facilmente com os outros enquanto trabalhava?	1	2	3	4	5
Concentrou-se no trabalho?	1	2	3	4	5



QUESTIONÁRIO SOBRE SATISFAÇÃO, PROVEITO E QUALIDADE DE VIDA

Você é responsável por qualquer tarefa/ afazeres domésticos?
(Ex.: limpeza, compras, lavar louça, comprar ou preparar comida para si ou para outras pessoas, etc.)

SIM **NÃO**

Se **SIM** completar **ESTA SEÇÃO**

Se **NÃO** escreva a razão e pule para **PÁGINA 5**

Muito mal fisicamente? **SIM** **NÃO**

Muito aborrecido emocionalmente? **SIM** **NÃO**

Aposentado? **SIM** **NÃO**

Outro:





TAREFAS DOMÉSTICAS

Na última semana, com que frequência você:

	Nem um pouco ou nunca	Raramente	Às vezes	Muitas vezes ou a maior parte do tempo	Frequentemente
Manteve seu quarto/apartamento/casa arrumada de maneira satisfatória para você?	1	2	3	4	5
Pagou as contas e fez o serviço de banco de maneira satisfatória para você?	1	2	3	4	5
Comprou comida ou outros itens para casa de maneira satisfatória para você?	1	2	3	4	5
Preparou ou obteve comida de maneira satisfatória para você?	1	2	3	4	5
Cuidou da limpeza das roupas e da casa de maneira satisfatória para você?	1	2	3	4	5
Sentiu-se realizado (a) em relação aos afazeres domésticos?	1	2	3	4	5
Concentrou-se e pensou claramente sobre quais atividades domésticas precisavam ser feitas?	1	2	3	4	5
Resolveu problemas domésticos ou lidou com estes sem se estressar desnecessariamente?	1	2	3	4	5
Foi decisivo ou tomou decisões, quando necessário, em relação aos afazeres domésticos?	1	2	3	4	5
Fez reparos ou cuidou da manutenção da casa quando necessário?	1	2	3	4	5



QUESTIONÁRIO SOBRE SATISFAÇÃO, PROVEITO E QUALIDADE DE VIDA

Você tem participado de algum curso, aula, ou envolvido em qualquer tipo de trabalho de curso, estudos na escola ou universidade durante a semana passada?

SIM **NÃO**

Se **SIM** completar **ESTA SEÇÃO**

Se **NÃO** escreva a razão e pule para **PÁGINA 6**

Muito mal fisicamente? **SIM** **NÃO**

Muito aborrecido emocionalmente? **SIM** **NÃO**

Aposentado? **SIM** **NÃO**

Outro:





TRABALHO DE ESCOLA / CURSO
Na última semana, quantas vezes você...

	Nem um pouco ou nunca	Raramente	Às vezes	Muitas vezes ou a maior parte do tempo	Frequentemente
Gostou dos trabalhos de curso/aula?	1	2	3	4	5
Esperou ansiosamente pelo início de suas atividades de curso/aula?	1	2	3	4	5
Lidou com os trabalhos de curso/aula sem se estressar desnecessariamente?	1	2	3	4	5
Pensou claramente os trabalhos de curso/aula?	1	2	3	4	5
Tem sido decisivo nos trabalhos de curso/aula quando necessário?	1	2	3	4	5
Se sentiu satisfeito com as realizações/conquistas em seus trabalhos de curso/aula?	1	2	3	4	5
Se sentiu satisfeito com as realizações/conquistas em seus trabalhos de curso/aula?	1	2	3	4	5
Sentiu interesse nos seus trabalhos de curso/aula?	1	2	3	4	5
Se concentrou em seus trabalhos de curso/aula?	1	2	3	4	5
Se sentiu bem realizando seus trabalhos de curso/aula?	1	2	3	4	5



QUESTIONÁRIO SOBRE SATISFAÇÃO, PROVEITO E QUALIDADE DE VIDA

As questões seguintes se referem a atividades de lazer, como assistir TV, ler jornais ou revistas, cultivar plantas ou fazer jardinagem, passatempos, ida a museus, cinema ou eventos esportivos, etc.

ATIVIDADES DE LAZER

Na última semana, quantas vezes você..

	Nem um pouco ou nunca	Raramente	Às vezes	Muitas vezes ou a maior parte do tempo	Frequentemente
Quando teve tempo, com que frequência usou esse tempo para alguma atividade de lazer?	1	2	3	4	5
Com que frequência você desfruta de atividades de lazer?	1	2	3	4	5
Com que frequência você espera com expectativa as atividades de lazer antes mesmo de vivenciá-las?	1	2	3	4	5
Com que frequência você se concentra e presta atenção em suas atividades de lazer?	1	2	3	4	5
Se surge algum problema nas suas atividades de lazer, com que frequência você o resolve ou lida com ele sem se estressar desnecessariamente?	1	2	3	4	5
Com que frequência você mantém o interesse nas atividades de lazer?	1	2	3	4	5
Quando teve tempo, com que frequência usou esse tempo para alguma atividade de lazer?	1	2	3	4	5
Com que frequência você desfruta de atividades de lazer?	1	2	3	4	5
Com que frequência você espera com expectativa as atividades de lazer antes mesmo de vivenciá-las?	1	2	3	4	5
Com que frequência você se concentra e presta atenção em suas atividades de lazer?	1	2	3	4	5
Se surge algum problema nas suas atividades de lazer, com que frequência você o resolve ou lida com ele sem se estressar desnecessariamente?	1	2	3	4	5



QUESTIONÁRIO SOBRE SATISFAÇÃO, PROVEITO E QUALIDADE DE VIDA

RELAÇÕES SOCIAIS

Na última semana, quantas vezes você...

	Nem um pouco ou nunca	Raramente	Às vezes	Muitas vezes ou a maior parte do tempo	Frequentemente
Se diverti conversando ou estando entre amigos ou parentes?	1	2	3	4	5
Esperou com expectativa por estar entre amigos e parentes?	1	2	3	4	5
Planejou atividades futuras com amigos ou parentes?	1	2	3	4	5
Se diverti conversando com colegas de trabalho ou vizinhos?	1	2	3	4	5
Se interessou pelos problemas de outras pessoas?	1	2	3	4	5
Sentiu afeição por uma ou mais pessoas?	1	2	3	4	5
Se deu bem com outras pessoas?	1	2	3	4	5
Se diverti ou ri com outras pessoas?	1	2	3	4	5
Esteve presente quando seus amigos ou parentes precisaram? respondeu às necessidades de amigos ou parentes?	1	2	3	4	5

Suas medicações? (se você NÃO faz uso de medicamento, marque aqui e deixe o item em branco).



QUESTIONÁRIO SOBRE SATISFAÇÃO, PROVEITO E QUALIDADE DE VIDA

ATIVIDADES GERAIS

Levando todas as seções em consideração, na última semana, qual a sua satisfação em relação a:

	Nem um pouco ou nunca	Raramente	Às vezes	Muitas vezes ou a maior parte do tempo	Frequentemente
Sua saúde física?	1	2	3	4	5
Seu humor?	1	2	3	4	5
Seu trabalho?	1	2	3	4	5
Suas atividades domésticas?	1	2	3	4	5
Suas relações sociais?	1	2	3	4	5
Suas relações familiares?	1	2	3	4	5
Suas atividades de lazer?	1	2	3	4	5
Sua capacidade de cumprir tarefas diárias?	1	2	3	4	5
Sua conduta, interesse e/ou desempenho sexuais?	1	2	3	4	5
Sua situação econômica?	1	2	3	4	5
Sua situação de moradia/habitação?	1	2	3	4	5
Sua habilidade em se movimentar fisicamente sem sentir tontura ou vertigem?	1	2	3	4	5
Sua visão em relação a habilidades na realização de trabalhos ou passatempos?	1	2	3	4	5
Sua sensação de total bem-estar?	1	2	3	4	5
Como você avaliaria sua satisfação e seu contentamento em relação a sua vida, durante a última semana?	1	2	3	4	5

Pontuação total: _____

10.3 Addendum C – Beck Depression Inventory - BDI II



Visita n° _____ Data: ____/____/____

Nº de Registro no Estudo: _____ Nome do Paciente: _____

Nome do entrevistador: _____ Especialidade: _____

INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK – BDI II

Existem 21 questões, as quais você deverá responder com um X considerando como você se sentiu nas duas últimas semanas. Não existem respostas certas ou erradas. Qualquer dúvida, pergunte ao psicólogo do estudo.

1. Tristeza

- 0 Não me sinto triste
- 1 Eu me sinto triste grande parte do tempo
- 2 Estou sempre triste e não consigo sair disto
- 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar

2. Pessimismo

- 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro
- 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro
- 2 Não espero que as coisas dêem certo pra mim
- 3 Acho o futuro sem esperanças e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar

3. Fracasso passado

- 0 Não me sinto um fracasso
- 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum
- 2 Quando olho pra trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos
- 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso

4. Perda de prazer

- 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes
- 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes
- 2 Não encontro um prazer real em mais nada
- 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo

5. Sentimentos de culpa

- 0 Não me sinto especialmente culpado
- 1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo
- 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo
- 3 Eu me sinto sempre culpado



6. Sentimento de punição

- 0 Não acho que esteja sendo punido
- 1 Sinto que posso ser punido
- 2 Acredito que vou ser punido
- 3 Acho que estou sendo punido

7. Auto estima

- 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo
- 1 Estou decepcionado comigo mesmo
- 2 Estou enojado de mim
- 3 Eu me odeio

8. Autocrítica

- 0 Não me critico nem me culpo mais do que o habitual
- 1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros
- 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas
- 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece

9. Pensamentos ou desejos suicidas

- 0 Não tenho quaisquer ideias de me matar
- 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria
- 2 Gostaria de me matar
- 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade

10. Choro

- 0 Não choro mais que o habitual
- 1 Choro mais agora do que costumava
- 2 Agora, choro o tempo todo
- 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o quera

11. Agitação

- 0 Não sou mais inquieto ou agitado do que antes
- 1 Me sinto mais agitado ou inquieto do que antes
- 2 Me sinto tão inquieto ou agitado que é difícil ficar parado
- 3 Estou tão inquieto ou agitado que tenho que estar sempre mexendo ou fazendo alguma coisa.



12. Perda de interesse

- 0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas ou pelas minhas atividades
- 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas ou coisas do que costumava estar
- 2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas ou coisas
- 3 É difícil me interessar por alguma

13. Indecisão

- 0 Tomo decisões tão bem quanto antes
- 1 Acho mais difícil tomar decisões agora do que antes
- 2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes
- 3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões

14. Desvalorização

- 0 Não me sinto sem valor
- 1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem utilidade
- 2 Eu me sinto com menos valor quando me comparo com outras pessoas
- 3 Me sinto completamente sem valor

15. Falta de energia

- 0 Tenho tanta energia como sempre tive antes
- 1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa
- 2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa
- 3 Não tenho energia suficiente pra nada

16. Alterações no padrão de sono

- 0 Consigo dormir tão bem como o habitual
- 1a Durmo um pouco mais do que o habitual
- 1b Durmo pouco menos do que o habitual
- 2a Durmo muito mais do que o habitual
- 2b Durmo muito menos do que o habitual
- 3a Durmo a maior parte do dia
- 3b Acordo 1 ou 2 horas mais cedo e não consigo dormir

17. Irritabilidade

- 0 Não estou mais irritado do que o habitual
- 1 Estou mais irritado do que o habitual
- 2 Estou muito mais irritado do que o habitual
- 3 Fico irritado o tempo todo



18. Alterações no apetite

- 0 Não percebi nenhuma mudança no meu apetite
- 1a Meu apetite está um pouco menor que o habitual
- 1b Meu apetite está um pouco maior que o habitual
- 2a Meu apetite está muito menor do que antes
- 2b Meu apetite está muito maior do que antes
- 3a Não tenho nenhum apetite
- 3b Quero comer o tempo todo

19. Dificuldade de concentração

- 0 Posso me concentrar tão bem quanto antes
- 1 Não posso me concentrar tão bem quanto habitualmente
- 2 É muito difícil manter a concentração em alguma coisa por muito tempo
- 3 Eu acho que não consigo me concentrar em nada

20. Cansaço ou fadiga

- 0 Não estou mais cansado(a) ou fadigado(a) do que o habitual
- 1 Fico cansado(a) ou fadigado(a) mais facilmente do que o habitual
- 2 eu me sinto muito cansado(a) ou fadigado(a) para fazer muitas das coisas que costumava fazer
- 3 Eu me sinto muito cansado(a) ou fadigado(a) para fazer a maioria das coisas que costumava fazer

21. Perda de interesse por sexo

- 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo
- 1 Estou menos interessado por sexo do que costumava
- 2 Estou muito menos interessado por sexo agora
- 3 Perdi completamente o interesse por sexo

Pontuação total: _____



Visita nº _____ Data: ____/____/____
 Nº de Registro no Estudo: _____ Nome do Paciente: _____
 Nome do entrevistador: _____ Especialidade: _____

QUESTIONÁRIO SOBRE SATISFAÇÃO, PROVEITO E QUALIDADE DE VIDA
 SAÚDE FÍSICA / ATIVIDADES

Levando em consideração sua saúde física, na última semana, quanto tempo você:

	Nem um pouco ou nunca	Raramente	Às vezes	Muitas vezes ou a maior parte do tempo	Frequentemente
1. Se sentiu completamente livre de dores ou desconforto?	1	2	3	4	5
2. Se sentiu descansado?	1	2	3	4	5
3. Se sentiu com energia, disposição?	1	2	3	4	5
5. Se sentiu com excelente saúde física?	1	2	3	4	5
6. Se sentiu, pelo menos, com muito boa saúde física?	1	2	3	4	5
7. Se sentiu livre de preocupações com sua saúde física?	1	2	3	4	5
8. Sentiu ter dormido o suficiente?	1	2	3	4	5
9. Sentiu capaz de estar ativo fisicamente quando necessário?	1	2	3	4	5
10. Sentiu capaz de estar ativo fisicamente quando necessário?	1	2	3	4	5
11. Sentiu-se bem ágil?	1	2	3	4	5



	Nem um pouco ou nunca	Raramente	Às vezes	Muitas vezes ou a maior parte do tempo	Frequentemente
12. Sentiu que sua memória estava funcionando bem?	1	2	3	4	5
13. Sentiu-se bem fisicamente?	1	2	3	4	5
14. Sentiu-se cheio de vigor e vitalidade?	1	2	3	4	5
15. Esteve livre de problemas visuais?	1	2	3	4	5
16. Se sentiu com excelente saúde física?	1	2	3	4	5





SENTIMENTOS

Na última semana, quanto tempo você:

	Nem um pouco ou nunca	Raramente	Às vezes	Muitas vezes ou a maior parte do tempo	Frequentemente
Teve clareza de idéias?	1	2	3	4	5
Se sentiu satisfeito com sua vida?	1	2	3	4	5
Se sentiu bem com sua aparência?	1	2	3	4	5
Se sentiu feliz ou alegre?	1	2	3	4	5
Se sentiu independente?	1	2	3	4	5
Se sentiu contente?	1	2	3	4	5
Se sentiu capaz de se comunicar com os outros?	1	2	3	4	5
Se sentiu interessado em cuidar de sua aparência (cabelo, roupas) e higiene pessoal (tomar banho, se vestir)?	1	2	3	4	5
Se sentiu capaz de tomar decisões?	1	2	3	4	5
Se sentiu tranqüilo?	1	2	3	4	5
Se sentiu de bem com a vida?	1	2	3	4	5
Se sentiu capaz de se deslocar para realizar tarefas, quando necessário (caminhar, dirigir, pegar ônibus, trem ou outros)?	1	2	3	4	5
Se sentiu capaz de cuidar de si mesmo?	1	2	3	4	5
Se sentiu capaz de lidar com os problemas de sua vida?	1	2	3	4	5



QUESTIONÁRIO SOBRE SATISFAÇÃO, PROVEITO E QUALIDADE DE VIDA

- Tem um trabalho? **SIM** **NÃO**
Trabalha por conta própria? **SIM** **NÃO**
Realiza trabalho voluntário? **SIM** **NÃO**

Se **SIM** para qualquer uma das 3 perguntas **COMPLETAR ESTA SEÇÃO**
Se **NÃO** para as 3 perguntas escreva a razão e pule para **PÁGINA 4**

- Muito mal fisicamente? **SIM** **NÃO**
Muito aborrecido emocionalmente? **SIM** **NÃO**
Aposentado? **SIM** **NÃO**

Outro:





TRABALHO
Na última semana, com que frequência você:

	Nem um pouco ou nunca	Raramente	Às vezes	Muitas vezes ou a maior parte do tempo	Frequentemente
Gostou de trabalhar?	1	2	3	4	5
Resolveu os problemas de trabalho ou tratou desses sem se estressar desnecessariamente?	1	2	3	4	5
Pensou claramente sobre o trabalho?	1	2	3	4	5
Tem sido decisivo ou tomou decisões no trabalho quando necessário?	1	2	3	4	5
Terminou o que queria fazer?	1	2	3	4	5
Esteve satisfeito com suas conquistas no trabalho?	1	2	3	4	5
Trabalhou bem?	1	2	3	4	5
Esteve interessado em seu trabalho?	1	2	3	4	5
Trabalhou cuidadosamente?	1	2	3	4	5
Manteve em dia o trabalho esperado?	1	2	3	4	5
Tomou conta de seu trabalho sozinho quando necessário?	1	2	3	4	5
Comunicou-se e interagiu facilmente com os outros enquanto trabalhava?	1	2	3	4	5
Concentrou-se no trabalho?	1	2	3	4	5



QUESTIONÁRIO SOBRE SATISFAÇÃO, PROVEITO E QUALIDADE DE VIDA

Você é responsável por qualquer tarefa/ afazeres domésticos?
(Ex.: limpeza, compras, lavar louça, comprar ou preparar comida para si ou para outras pessoas, etc.)

SIM **NÃO**

Se **SIM** completar **ESTA SEÇÃO**

Se **NÃO** escreva a razão e pule para **PÁGINA 5**

Muito mal fisicamente? **SIM** **NÃO**

Muito aborrecido emocionalmente? **SIM** **NÃO**

Aposentado? **SIM** **NÃO**

Outro:





TAREFAS DOMÉSTICAS
 Na última semana, com que frequência você:

	Nem um pouco ou nunca	Raramente	Às vezes	Muitas vezes ou a maior parte do tempo	Frequentemente
Manteve seu quarto/apartamento/casa arrumada de maneira satisfatória para você?	1	2	3	4	5
Pagou as contas e fez o serviço de banco de maneira satisfatória para você?	1	2	3	4	5
Comprou comida ou outros itens para casa de maneira satisfatória para você?	1	2	3	4	5
Preparou ou obteve comida de maneira satisfatória para você?	1	2	3	4	5
Cuidou da limpeza das roupas e da casa de maneira satisfatória para você?	1	2	3	4	5
Sentiu-se realizado (a) em relação aos afazeres domésticos?	1	2	3	4	5
Concentrou-se e pensou claramente sobre quais atividades domésticas precisavam ser feitas?	1	2	3	4	5
Resolveu problemas domésticos ou lidou com estes sem se estressar desnecessariamente?	1	2	3	4	5
Foi decisivo ou tomou decisões, quando necessário, em relação aos afazeres domésticos?	1	2	3	4	5
Fez reparos ou cuidou da manutenção da casa quando necessário?	1	2	3	4	5



QUESTIONÁRIO SOBRE SATISFAÇÃO, PROVEITO E QUALIDADE DE VIDA

Você tem participado de algum curso, aula, ou envolvido em qualquer tipo de trabalho de curso, estudos na escola ou universidade durante a semana passada?

SIM **NÃO**

Se **SIM** completar **ESTA SEÇÃO**

Se **NÃO** escreva a razão e pule para **PÁGINA 6**

Muito mal fisicamente? **SIM** **NÃO**

Muito aborrecido emocionalmente? **SIM** **NÃO**

Aposentado? **SIM** **NÃO**

Outro:





TRABALHO DE ESCOLA / CURSO
Na última semana, quantas vezes você...

	Nem um pouco ou nunca	Raramente	Às vezes	Muitas vezes ou a maior parte do tempo	Frequentemente
Gostou dos trabalhos de curso/aula?	1	2	3	4	5
Esperou ansiosamente pelo início de suas atividades de curso/aula?	1	2	3	4	5
Lidou com os trabalhos de curso/aula sem se estressar desnecessariamente?	1	2	3	4	5
Pensou claramente os trabalhos de curso/aula?	1	2	3	4	5
Tem sido decisivo nos trabalhos de curso/aula quando necessário?	1	2	3	4	5
Se sentiu satisfeito com as realizações/conquistas em seus trabalhos de curso/aula?	1	2	3	4	5
Se sentiu satisfeito com as realizações/conquistas em seus trabalhos de curso/aula?	1	2	3	4	5
Sentiu interesse nos seus trabalhos de curso/aula?	1	2	3	4	5
Se concentrou em seus trabalhos de curso/aula?	1	2	3	4	5
Se sentiu bem realizando seus trabalhos de curso/aula?	1	2	3	4	5



QUESTIONÁRIO SOBRE SATISFAÇÃO, PROVEITO E QUALIDADE DE VIDA

As questões seguintes se referem a atividades de lazer, como assistir TV, ler jornais ou revistas, cultivar plantas ou fazer jardinagem, passatempos, ida a museus, cinema ou eventos esportivos, etc.

ATIVIDADES DE LAZER

Na última semana, quantas vezes você..

	Nem um pouco ou nunca	Raramente	Às vezes	Muitas vezes ou a maior parte do tempo	Frequentemente
Quando teve tempo, com que frequência usou esse tempo para alguma atividade de lazer?	1	2	3	4	5
Com que frequência você desfruta de atividades de lazer?	1	2	3	4	5
Com que frequência você espera com expectativa as atividades de lazer antes mesmo de vivenciá-las?	1	2	3	4	5
Com que frequência você se concentra e presta atenção em suas atividades de lazer?	1	2	3	4	5
Se surge algum problema nas suas atividades de lazer, com que frequência você o resolve ou lida com ele sem se estressar desnecessariamente?	1	2	3	4	5
Com que frequência você mantém o interesse nas atividades de lazer?	1	2	3	4	5
Quando teve tempo, com que frequência usou esse tempo para alguma atividade de lazer?	1	2	3	4	5
Com que frequência você desfruta de atividades de lazer?	1	2	3	4	5
Com que frequência você espera com expectativa as atividades de lazer antes mesmo de vivenciá-las?	1	2	3	4	5
Com que frequência você se concentra e presta atenção em suas atividades de lazer?	1	2	3	4	5
Se surge algum problema nas suas atividades de lazer, com que frequência você o resolve ou lida com ele sem se estressar desnecessariamente?	1	2	3	4	5



QUESTIONÁRIO SOBRE SATISFAÇÃO, PROVEITO E QUALIDADE DE VIDA

RELAÇÕES SOCIAIS

Na última semana, quantas vezes você...

	Nem um pouco ou nunca	Raramente	Às vezes	Muitas vezes ou a maior parte do tempo	Frequentemente
Se diverti conversando ou estando entre amigos ou parentes?	1	2	3	4	5
Esperou com expectativa por estar entre amigos e parentes?	1	2	3	4	5
Planejou atividades futuras com amigos ou parentes?	1	2	3	4	5
Se diverti conversando com colegas de trabalho ou vizinhos?	1	2	3	4	5
Se interessou pelos problemas de outras pessoas?	1	2	3	4	5
Sentiu afeição por uma ou mais pessoas?	1	2	3	4	5
Se deu bem com outras pessoas?	1	2	3	4	5
Se diverti ou ri com outras pessoas?	1	2	3	4	5
Esteve presente quando seus amigos ou parentes precisaram? respondeu às necessidades de amigos ou parentes?	1	2	3	4	5

Suas medicações? (se você NÃO faz uso de medicamento, marque aqui e deixe o item em branco).



QUESTIONÁRIO SOBRE SATISFAÇÃO, PROVEITO E QUALIDADE DE VIDA

ATIVIDADES GERAIS

Levando todas as seções em consideração, na última semana, qual a sua satisfação em relação a:

	Nem um pouco ou nunca	Raramente	Às vezes	Muitas vezes ou a maior parte do tempo	Frequentemente
Sua saúde física?	1	2	3	4	5
Seu humor?	1	2	3	4	5
Seu trabalho?	1	2	3	4	5
Suas atividades domésticas?	1	2	3	4	5
Suas relações sociais?	1	2	3	4	5
Suas relações familiares?	1	2	3	4	5
Suas atividades de lazer?	1	2	3	4	5
Sua capacidade de cumprir tarefas diárias?	1	2	3	4	5
Sua conduta, interesse e/ou desempenho sexuais?	1	2	3	4	5
Sua situação econômica?	1	2	3	4	5
Sua situação de moradia/habitação?	1	2	3	4	5
Sua habilidade em se movimentar fisicamente sem sentir tontura ou vertigem?	1	2	3	4	5
Sua visão em relação a habilidades na realização de trabalhos ou passatempos?	1	2	3	4	5
Sua sensação de total bem-estar?	1	2	3	4	5
Como você avaliaria sua satisfação e seu contentamento em relação a sua vida, durante a última semana?	1	2	3	4	5

Pontuação total: _____



Visita nº _____ Data: ____/____/____

Nº de Registro no Estudo: _____ Nome do Paciente: _____

Nome do entrevistador: _____ Especialidade: _____

QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA – SF-36

Instruções: Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor, tente responder o melhor que puder.

	1 = EXCELENTE	2 = MUITO BOA	3 = BOA	4 = RUIM	5 = MUITO RUIM
1 – Em geral você diria que sua saúde é:					
	1 = MUITO MELHOR	2 = UM POUCO MELHOR	3 = QUASE A MESMA	4 = UM POUCO PIOR	5 = MUITO PIOR
2 – Comparado há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?					

3 – Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?	1 = SIM, DIFICULTA MUITO	2 = SIM, DIFICULTA POUCO	3 = NÃO, NÃO DIFICULTA DE MODO ALGUM
a) Atividades rigorosas que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos			
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa			
c) Levantar ou carregar mantimentos			
d) Subir vários lances de escada			
e) Subir um lance de escada			
f) Curvar-se, ajoelhar-se, dobrar-se			
g) Andar mais de 1 quilômetro			
h) Andar vários quarteirões			
i) Andar um quarteirão			
j) Tomar banho ou vestir-se			

Continuação...



4 – Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade regular como consequência de sua saúde física?	1 = SIM	2 = NÃO
a) Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?		
b) Realizou menos tarefas do que gostaria?		
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades?		
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades? Ex.: Necessitou de um esforço extra		
5 – Durante as últimas 4 semanas você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com outra atividade diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?	1 = SIM	2 = NÃO
a) Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?		
b) Realizou menos tarefas do que gostaria?		
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?		

6 – Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais em relação a família, amigos ou em grupo?	1 = DE FORMA NENHUMA	2 = LIGEIRAMENTE	3 = MODERADAMENTE	4 = BASTANTE	5 = EXTREMAMENTE

7 – Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?	1 = NENHUMA	2 = MUITO LEVE	3 = LEVE	4 = MODERADA	5 = GRAVE	6 = MUITO GRAVE

8 – Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo trabalho dentro de casa)?	1 = DE FORMA NENHUMA	2 = LIGEIRAMENTE	3 = MODERADAMENTE	4 = BASTANTE	5 = EXTREMAMENTE



9 – Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor, dê a resposta que mais se aproxime de maneira como se sente em relação às últimas 4 semanas

	1 = TODO TEMPO	2 = A MAIOR PARTE DO TEMPO	3 = UMA BOA PARTE DO TEMPO	4 = ALGUMA PARTE DO TEMPO	5 = UMA PEQUENA PARTE DO TEMPO	6 = NUNCA
a) Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, de vontade, de força?						
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa nervosa?						
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?						
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?						
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?						
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?						
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?						
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?						
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?						



10 – Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)	1 = TODO TEMPO	2 = A MAIOR PARTE DO TEMPO	3 = ALGUMA PARTE DO TEMPO	4 = UMA PEQUENA PARTE DO TEMPO	5 = NENHUMA PARTE DO TEMPO
11 – O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?	1 = DEFINITIVAMENTE VERDADEIRO	2 = A MAIORIA DAS VEZES VERDADEIRO	3 = NÃO SEI	4 = A MAIORIA DAS VEZES FALSO	5 = DEFINITIVAMENTE FALSO
	a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas				
	b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço				
	c) Eu acho que a minha saúde vai piorar				
	d) Minha saúde é excelente				

Resultado final:

- 1) Capacidade funcional: _____
- 2) Limitação por aspectos físicos: _____
- 3) Dor: _____
- 4) Estado geral da saúde: _____
- 5) Vitalidade: _____
- 6) Aspectos sociais: _____
- 7) Limitação por aspectos emocionais: _____
- 8) Saúde mental: _____



Visita n° ____ Data: ____/____/____

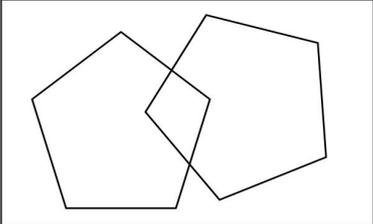
Nº de Registro no Estudo: _____ Nome do Paciente: _____

Nome do entrevistador: _____ Especialidade: _____

MINI-MENTAL

I – ORIENTAÇÃO	NOTA
“Vou agora fazer-lhe algumas perguntas. A maior parte delas são fáceis. Tente responder o melhor que for capaz” (Dar um ponto para cada resposta correta)	
1 – Em que ano estamos?	
2 – Em que mês estamos?	
3 – Em que dia do mês estamos?	
4 – Em que estação do ano estamos?	
5 – Em que dia da semana estamos?	
6 – Em que país estamos?	
7 – Em que Distrito vive?	
8 – Em que terra vive (ou vivia até aqui)?	
9 – Como se chama este sítio (esta casa) onde estamos?	
10 – Em que andar estamos?	
II – RETENÇÃO	NOTA
“Vou dizer-lhe três palavras. Queria que as repetisse e que procurasse decorá-las porque dentro de alguns minutos vou pedir-lhe que me diga essas três palavras”. As palavras são: PERA GATO BOLA Repita as três palavras. (Dar um ponto para cada resposta correta)	
PERA	
GATO	
BOLA	
III – ATENÇÃO E CÁLCULO	NOTA
“Agora peço-lhe que me diga quantos são 30 menos 3 e que ao número encontrado volte a subtrair 3 até eu dizer para parar” (Dar um ponto para cada resposta correta. Parar ao fim de 5 respostas. Se fizer um erro na subtração, mas continuando a subtrair corretamente a partir do erro, conta-se como único erro)	
30	
27	
24	
21	
18	



“IV – EVOCAÇÃO	NOTA
Agora veja se me consegue dizer quais foram as três palavras que lhe pedi a pouco para repetir. (Dar um ponto para cada resposta correta)	
PERA	
GATO	
BOLA	
V – LINGUAGEM	NOTA
(Dar um ponto para cada resposta correta)	
a) Mostrar um relógio de pulso. “Como se chama isto?”	
b) Mostrar um lápis. “Como se chama isto?”	
c) Repetir a frase: “O rato rói a rolha”	
d) “Vou dar-lhe uma folha de papel. Quando eu lhe entregar o papel pegue nele com sua mão direita, dobre-o ao meio e coloque-o no chão. (Dar um ponto para cada tarefa executada. A pontuação máxima é de 3 pontos)	
• Pega no papel com a mão direita	
• Dobra o papel ao meio	
• Coloca o papel no chão	
e) “Leia e cumpra o que diz neste cartão” Mostrar cartão com as frase: “ FECHER OS OLHOS ” Se o sujeito for analfabeto o examinador deverá ler-lhe a frase. (Dar um ponto pela realização correta)	
f) “Escreva uma frase” (A frase deve ter sujeito, verbo e ter sentido para ser pontuada com 1 ponto. Erros gramaticais ou troca de letras não contam como erros)	
g) “Copie o desenho que lhe vou mostrar”. (Mostrar um desenho num cartão. Os ângulos devem estar presentes e 2 deles devem estar intersectados para pontuar 1 ponto. Tremor e erros de rotação não são valorizados)	
	
SCORE	CLASSIFICAÇÃO
27 – 30	Efetivamente normal
20 – 26	Disfunção cognitiva
10 – 19	Disfunção cognitiva moderada a severa
< 10	Disfunção cognitiva muito severa

NOTA TOTAL: _____ / 30

- Nota:** Considera-se com defeito cognitivo:
- Analfabetos <= 15 pontos
 - 1 a 11 anos de escolaridade <= 22
 - Com escolaridade superior a 11 anos <= 27
- Pontuação final:** _____



Visita nº _____ Data: ____/____/____

Nº de Registro no Estudo: _____ Nome do Paciente: _____

Nome do entrevistador: _____ Especialidade: _____

INVENTÁRIO DE SINTOMATOLOGIA DEPRESSIVA (IDS)

Faça um círculo na resposta de cada item que melhor descreva seu paciente nos últimos 7 dias.

1. Insônia Inicial:

- 0 Nunca levou mais do que 30 minutos para dormir.
- 1 Levou pelo menos 30 minutos para dormir, em menos da metade dos dias.
- 2 Levou pelo menos 30 minutos para dormir, mais da metade dos dias.
- 3 Levou mais do que 60 minutos para dormir, mais da metade dos dias

2. Insônia Intermediária:

- 0 Não acorda à noite.
- 1 Sono leve e agitado com poucos despertares.
- 2 Acorda pelo menos uma vez por noite, mas volta a dormir facilmente.
- 3 Acorda mais do que uma vez por noite e se mantém acordado por 20 minutos ou mais, mais que a metade das vezes.

3. Insônia Terminal:

- 0 Menos da metade das vezes, acorda não mais do que 30 minutos antes do necessário.
- 1 Mais da metade das vezes, acorda mais do que 30 minutos antes do necessário.
- 2 Acorda pelo menos uma hora antes do necessário, mais que a metade das vezes.
- 3 Acorda pelo menos duas horas antes do necessário, mais que a metade das vezes.

4. Hipersonia:

- 0 Dorme não mais do que 7-8 horas por noite, sem cochilos durante o dia.
- 1 Dorme não mais do que 10 horas num período de 24 horas (incluindo cochilos durante o dia).
- 2 Dorme não mais do que 12 horas num período de 24 horas (incluindo cochilos durante o dia).
- 3 Dorme mais do que 12 horas num período de 24 horas (incluindo cochilos durante o dia).

5. Humor (Triste):

- 0 Não me sinto triste.
- 1 Me sinto triste menos de 4 dias na semana.
- 2 Me sinto triste mais que 4 dias na semana.
- 3 Me sinto triste quase o tempo todo.

6. Irritabilidade

- 0 Não se sente irritável.
- 1 Sente-se irritável menos que a metade do tempo.
- 2 Sente-se irritável mais da metade do tempo.
- 3 Sente-se extremamente irritável praticamente o tempo todo.



7. Humor (Ansioso):

- 0 Não se sente ansioso ou tenso.
- 1 Sente-se ansioso/tenso menos da metade do tempo.
- 2 Sente-se ansioso/tenso mais da metade do tempo.
- 3 Sente-se extremamente ansioso/tenso praticamente o tempo todo.

8. Reatividade do Humor:

- 0 O humor melhora para um nível normal e permanece assim por várias horas quando ocorrem acontecimentos bons.
- 1 O humor melhora mas não se sente no seu normal quando ocorrem bons acontecimentos.
- 2 O humor melhora apenas um pouco com alguns acontecimentos selecionados e extremamente desejados.
- 3 O humor não melhora de forma alguma, mesmo quando acontecimentos muito bons e desejados ocorrem.

9. Variação do Humor:

- 0 Não nota uma relação regular entre alteração de humor e hora do dia.
- 1 A alteração do humor se relaciona freqüentemente à hora do dia devido a circunstâncias ambientais.
- 2 Na maior parte da semana, o humor parece mais relacionado à hora do dia do que a acontecimentos.
- 3 O humor fica, clara e previsivelmente, melhor ou pior em um horário fixo diário.

9A. O humor fica tipicamente pior de MANHÃ, à TARDE ou à NOITE?

(FAZER UM CÍRCULO EM UMA ALTERNATIVA).

9B. A variação do humor é atribuída ao ambiente pelo paciente? SIM ou NÃO

(FAZER UM CÍRCULO EM UMA ALTERNATIVA).

10. Qualidade do Humor:

- 0 O humor não fica perturbado ou é praticamente idêntico a sentimentos associados com a perda de uma pessoa querida.
- 1 O humor é muito parecido com a tristeza devida à perda de uma pessoa querida, embora possa não ter explicação, pode estar associado com mais ansiedade ou ser muito mais intenso.
- 2 Menos que a metade do tempo, o humor é qualitativamente distinto da tristeza devida à perda de uma pessoa querida e, portanto, difícil de explicar para os outros.
- 3 O humor é qualitativamente distinto da tristeza devida à perda de uma pessoa querida quase o tempo todo.

PREENCHA O ITEM 11 OU 12 (NÃO AMBOS)

11. Apetite (Diminuído):

- 0 Sem mudanças quanto ao apetite habitual.
- 1 Come com menor freqüência e/ou em menores quantidades do que o habitual.
- 2 Come muito menos do que o habitual e apenas com um esforço pessoal.
- 3 Come raramente num período de 24 horas e apenas com um esforço pessoal extremo ou com persuasão de outros.

12. Apetite (Aumentado):

- 0 Sem mudanças quanto ao apetite habitual.
- 1 Sente necessidade de comer mais freqüentemente do que o habitual.
- 2 Regularmente come com mais freqüência e/ou em maiores quantidades do que o habitual.
- 3 Sente compulsão por comer demais nas refeições e entre elas.

**PREENCHER O ITEM 13 OU O 14 (NÃO AMBOS)****13. Peso (Diminuição) Nas Duas Últimas Semanas:**

- 0 Não houve mudança no peso.
- 1 Sente como se tivesse havido uma pequena perda de peso.
- 2 Perdeu 1 quilo ou mais.
- 3 Perdeu 2,5 quilos ou mais.

14. Peso (Aumento) Nas Duas Últimas Semanas:

- 0 Não houve mudança no peso.
- 1 Sente como se tivesse havido um pequeno aumento no peso.
- 2 O peso aumentou 1 quilo ou mais.
- 3 O peso aumentou 2,5 quilos ou mais.

15. Concentração/Tomar Decisões:

- 0 Nenhuma mudança na capacidade usual de concentrar-se e decidir.
- 1 Ocasionalmente sente-se indeciso ou nota que a atenção flutua com frequência.
- 2 Esforça-se a maior parte do tempo para focalizar a atenção ou tomar decisões.
- 3 Não consegue se concentrar o suficiente para ler ou tomar até mesmo pequenas decisões.

16. Visão (si Mesmo):

- 0 Considera-se tão importante e merecedor quanto os outros.
- 1 Recrimina-se mais do que o habitual.
- 2 Acredita muito que causa problemas para os outros.
- 3 Rumina sobre pequenos e grandes defeitos em si mesmo.

17. Visão (Futuro):

- 0 Vê o futuro com o otimismo habitual.
- 1 Ocasionalmente tem uma visão pessimista que pode ser dissipada por influência de outros ou de acontecimentos.
- 2 Bastante pessimista quanto ao futuro próximo.
- 3 Não vê esperança para si/situação em momento algum no futuro.

18. Ideação Suicida:

- 0 Não pensa em suicídio ou morte.
- 1 Sente a vida vazia ou que não vale a pena viver.
- 2 Pensa em suicídio/morte várias vezes por semana e durante vários minutos.
- 3 Pensa em suicídio/morte profundamente, várias vezes por dia, ou fez planos específicos ou tentou suicídio.

19. Envolvimento / Interesse geral:

- 0 Não há mudanças no nível habitual de interesse em outras pessoas ou atividades.
- 1 Nota uma redução em interesses ou atividades.
- 2 Mantém apenas um ou dois dos interesses antigos.
- 3 Praticamente não tem interesse nenhum nas atividades a que se dedicava anteriormente



20. Nível de Energia/Fatigabilidade:

- 0 Não há mudanças no nível habitual de energia.
- 1 Cansa-se mais facilmente que o habitual.
- 2 Faz esforços significativos para iniciar ou manter as atividades diárias habituais.
- 3 Incapaz de desempenhar a maioria das atividades diárias devido à falta de energia.

21. Capacidade de Prazer/Apreciação (excluir atividades sexuais):

- 0 Participa e obtém uma sensação habitual de apreciação nas atividades prazerosas.
- 1 Não sente a apreciação habitual nas atividades prazerosas.
- 2 Raramente tem prazer em qualquer atividade.
- 3 É incapaz de registrar qualquer sensação de prazer/apreciação em alguma coisa.

22. Interesse Sexual:

- 0 Tem tido o interesse habitual ou obtém o prazer habitual no sexo.
- 1 Tem quase o mesmo interesse habitual ou obtém algum prazer no sexo.
- 2 Tem pouco desejo ou raramente obtém prazer no sexo.
- 3 Não tem absolutamente nenhum interesse ou não obtém prazer no sexo.

23. Lentidão Psicomotora:

- 0 Velocidade normal do pensamento, da gesticulação e da fala.
- 1 O paciente nota seu pensamento mais lento e a modulação da voz diminuída.
- 2 Leva vários segundos para responder à maioria das perguntas; relata pensamento lentificado.
- 3 Não responde à maioria das perguntas sem um encorajamento forte.

24. Agitação Psicomotora:

- 0 Sem aceleração ou desorganização no pensamento ou na gesticulação.
- 1 Irrequieto, torce as mãos e muda de posição com frequência.
- 2 Descreve impulsos de movimentar-se e demonstra inquietação motora.
- 3 Incapaz de manter-se sentado. Anda de um lado para o outro com ou sem permissão.

25. Dores:

- 0 Afirma não haver sensação de peso ou dores nos braços e pernas.
- 1 Queixa-se de dores de cabeça, abdominais, nas costas ou nas articulações que são intermitentes mas não incapacitantes.
- 2 Queixa-se que as dores acima estão presentes a maior parte do tempo.
- 3 Prejuízo funcional decorrente das dores acima.

26. Outros sintomas corporais:

- 0 Não relata palpitações, tremores, visão turva, zumbido ou aumento na sudorese, falta de ar, ondas de frio ou calor, dor no peito.
- 1 Os sintomas acima são leves e apenas intermitentes.
- 2 Os sintomas acima são moderados e presentes mais da metade do tempo.
- 3 Os sintomas acima resultam em prejuízos funcionais.



27. Sintomas Fóbicos/de Pânico:

- 0 Não tem nem episódios de pânico nem sintomas fóbicos.
- 1 Tem episódios de pânico brandos ou fobias que não costumam alterar ou incapacitar o comportamento.
- 2 Tem episódios de pânico significativos ou fobias que mudam o comportamento, mas não incapacitam.
- 3 Tem episódios de pânico incapacitantes pelo menos uma vez por semana ou fobias graves que conduzem a um comportamento de evitação completa e regular.

28. Gastrointestinal:

- 0 Não tem mudanças nos hábitos intestinais.
- 1 Tem constipação intermitente e/ou diarreia branda.
- 2 Tem diarreia e/ou constipação a maior parte do tempo que não traz prejuízo funcional.
- 3 Tem presença intermitente de constipação e/ou diarreia que requer tratamento ou causa prejuízo funcional.

29. Sensibilidade Interpessoal:

- 0 Não se sente facilmente rejeitado, menosprezado, criticado ou magoado por outros, de forma alguma.
- 1 Ocasionalmente sente-se rejeitado, menosprezado, magoado ou criticado por outros.
- 2 Sente-se freqüentemente rejeitado, menosprezado, magoado ou criticado por outros, mas com apenas leves efeitos no funcionamento social/ocupacional.
- 3 Sente-se freqüentemente rejeitado, menosprezado criticado ou magoado por outros, resultando em funcionamento social/ocupacional prejudicado.

30. Inércia/Energia Física:

- 0 Não experimenta a sensação física de peso e a sensação de estar sem energia física.
- 1 Ocasionalmente experimenta períodos de sentir-se fisicamente pesado e sem energia física, mas sem um efeito negativo no trabalho, na escola ou no nível de atividade.
- 2 Sente-se fisicamente pesado (sem energia física) mais da metade do tempo.
- 3 Sente-se fisicamente pesado (sem energia física) a maior parte do tempo, várias horas por dia, vários dias por semana.

Pontuação total: _____



Visita nº _____ Data: ____/____/____

Nº de Registro no Estudo: _____ Nome do Paciente: _____

Nome do entrevistador: _____ Especialidade: _____

**Guia da Entrevista Estruturada para Escala de Avaliação de Depressão de
Hamilton Structured Interview Guide For The Hamilton Depression Rating Scale (Sigh-D)**

Entrevistador:

A primeira questão para cada item deve ser feita exatamente como está escrita. Frequentemente essa pergunta irá extrair informações sobre a gravidade e a frequência de um sintoma, suficientes para se avaliar o item com segurança. Questões adicionais são fornecidas, todavia, caso seja necessário maior exploração ou clarificação de um sintoma. As questões especificadas devem ser usadas até haver informação suficiente para se avaliar o item com segurança. Em alguns casos, você pode ter de adicionar suas próprias perguntas para obter as informações necessárias.

Notas:

Período de tempo:

Embora as perguntas indiquem que as avaliações devem se basear nas condições do paciente na última semana, alguns investigadores podem desejar, como uma medida de mudança, basear suas avaliações nos últimos dois ou três dias; desse modo, as perguntas devem ser precedidas por "Nos últimos dois dias...".

Item perda de peso:

Recomenda-se que este item seja avaliado positivamente sempre que o paciente tenha perdido peso em relação ao seu peso habitual (i.e., antes do episódio depressivo atual), a não ser que ele tenha começado a readquirir o peso perdido. No entanto, uma vez que o paciente comece a ganhar peso, mesmo que ainda esteja abaixo de seu peso habitual, ele não deve ser avaliado positivamente nesse item.

Referente ao funcionamento habitual:

Muitas das perguntas da entrevista referem-se ao funcionamento habitual do paciente. Em alguns casos quando, por exemplo, o paciente apresenta distímia ou transtorno afetivo sazonal, o referencial deve ser a última vez em que esteve bem (ou seja, nem deprimido, nem eufórico) por pelo menos algumas semanas.



Introdução: Gostaria de lhe fazer algumas perguntas sobre a última semana. Como você tem se sentido desde a última (dia da semana)? Se paciente ambulatorial: Você tem trabalhado? Se não: Especifique por que não?

1. Como tem estado seu humor na última semana?

Você tem se sentido para baixo ou deprimido?
 Triste?
 Sem esperança?
 Na última semana, com que frequência você se sentiu (utilize a palavra referida pelo paciente)?
 Todos os dias?
 O dia inteiro?
 Você tem chorado?

Humor depressivo (tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)

- 0 ausente
- 1 sentimentos relatados somente se perguntados
- 2 sentimentos relatados espontaneamente, com palavras
- 3 comunica os sentimentos não com palavras, mas com expressão facial, postura, voz e tendência ao choro
- 4 o paciente comunica quase que exclusivamente esses sentimentos, tanto em seu relato verbal como na comunicação não-verbal

Se pontuou de 1 a 4, pergunte: **Há quanto tempo você tem se sentido desta maneira?**

2. Você tem se sentido especialmente autocrítico nesta última semana, sentindo que fez coisas erradas ou decepcionou outras pessoas? SE SIM:

Quais foram esses pensamentos?
 Você tem se sentido culpado em relação a coisas que fez ou não fez?
 Você tem pensado que, de alguma forma, você é responsável pela sua depressão?
 Você sente que está sendo punido ficando doente?

Sentimentos de culpa:

- 0 ausente
- 1 auto-recriminação, acha que decepcionou outras pessoas
- 2 idéias de culpa ou rumações de erros ou ações pecaminosas (más) no passado
- 3 paciente acha que a doença atual é uma punição (castigo). Delírio de culpa
- 4 ouve vezes que o acusam ou denunciam e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras

3. Nessa última semana, você teve pensamentos de que não vale a pena viver ou que você estaria melhor morto?

Ou pensamentos de se machucar ou até de se matar? SE SIM:
 Que você tem pensado sobre isso?
 Você já se machucou?

Suicídio:

- 0 ausente
- 1 acha que não vale a pena viver
- 2 deseja estar morto ou pensa em uma possível morte para si
- 3 idéias ou atitudes suicidas
- 4 tentativas de suicídio



4. Como tem sido seu sono na última semana?

Você teve alguma dificuldade em iniciar o sono? Após se deitar, quanto tempo leva para conseguir dormir?
Em quantas noites nesta última semana você teve problemas para iniciar o sono?

Insônia inicial:

- 0 sem dificuldades para iniciar o sono
- 1 queixa de dificuldade ocasional para iniciar o sono, ou seja, mais que meia hora
- 2 queixa de dificuldade para iniciar o sono todas as noites

5. Durante essa última semana, você tem acordado no meio da noite? **SE SIM:**

Você sai da cama? O que você faz? (somente vai ao banheiro?)
Quando volta para a cama, você volta a dormir logo?
Você sente que seu sono é agitado ou perturbado em algumas noites?

Insônia intermediária:

- 0 sem dificuldade
- 1 queixa de agitação e perturbação durante a noite
- 2 acorda durante a noite – qualquer saída da cama (exceto por motivos de necessidade fisiológica)

6. A que horas você tem acordado pela manhã na última semana? SE CEDO:

Acorda com despertador ou sozinho?
A que horas você normalmente acordava (ou seja, antes de ficar deprimido)?

Insônia tardia:

- 0 sem dificuldade
- 1 acorda durante a madrugada, mas volta a dormir
- 2 não consegue voltar a dormir se levantar da cama durante a noite

7. Como você tem passado seu tempo na última semana (quando não está no trabalho)?

Você se sente interessado em fazer (essas atividades) ou você tem de se forçar?
Você parou de fazer atividades que costumava fazer? SE SIM: Por quê?
Há alguma coisa que você aguarda ansiosamente?
(no seguimento): Seu interesse voltou ao normal?

Trabalho e atividades:

- 0 sem dificuldades
- 1 pensamentos e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza, relacionados a atividades, trabalho ou passatempos
- 2 perda de interesse em atividades, passatempos ou trabalho, quer relatado diretamente pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão ou vacilação (sente que precisa se esforçar para o trabalho ou outras atividades)
- 3 diminuição no tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, o paciente ocupa-se por menos de três horas por dia em atividades (trabalho hospitalar ou passatempos) com exceção das tarefas rotineiras da enfermaria
- 4 parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, sem atividades, com exceção das tarefas rotineiras da enfermaria, ou se não consegue realizá-las sem ajuda.



8. Avaliação baseada na observação durante a entrevista:

Retardo (lentificação do pensamento e da fala, dificuldade de concentração, diminuição da atividade motora):

- 0 pensamentos e fala normais
- 1 lentificação discreta à entrevista
- 2 lentificação óbvia durante à entrevista
- 3 entrevista difícil
- 4 estupor completo

9. Avaliação baseada na observação durante a entrevista:

Agitação:

- 0 nenhuma
- 1 inquietação
- 2 mexe as mãos, cabelos etc.
- 3 movimentava-se bastante, não consegue permanecer sentado durante a entrevista
- 4 retorce as mãos, róí as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios

10. Você tem se sentido especialmente tenso ou irritado nesta última semana?

Você tem estado preocupado com coisas pouco importantes com as quais normalmente não se preocuparia?

SE SIM: Como com o quê, por exemplo?

Ansiedade psíquica:

- 0 sem dificuldade
- 1 tensão e irritabilidade subjetivas
- 2 preocupa-se com trivialidades
- 3 atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala
- 4 paciente expressa medo sem ser perguntado

11. Na última semana, você sofreu de alguns dos seguintes sintomas físicos?

Leia a lista, parando após cada sintoma para resposta.

O quanto esses sintomas o incomodaram na última semana? Quão intensos foram? Quanto tempo ou com que frequência os teve?

Nota: não considerar se claramente relacionados à medicação (por exemplo, boca seca e imipramina)

Ansiedade - somática:

Concomitantes fisiológicos da ansiedade, como:

GI: boca seca, flatulência, indigestão, diarreias, cólicas, eructações

CV: palpitação, cefaléias

Respiratórios: hiperventilação, suspiros

Ter de urinar freqüentemente

Sudorese

- 0 ausente
- 1 duvidoso ou trivial: sintomas menores, relatados quando questionados
- 2 leve: paciente descreve espontaneamente os sintomas, que não são acentuados ou incapacitantes
- 3 moderado: mais do que 2 sintomas e com maior freqüência. São acompanhados de estresse subjetivo e prejudicam o funcionamento normal
- 4 grave: numerosos sintomas, persistentes e incapacitantes na maior parte do tempo, ou ataques de pânico quase diariamente.



12. Como tem estado seu apetite nesta última semana? (Como se compara ao seu apetite habitual?)

Você tem tido que se força a comer?
As outras pessoas têm insistir para você comer?

Sintomas gastrointestinais – somáticos:

- 0 nenhum
- 1 perda de apetite, mas come sem necessidade de insistência
- 2 dificuldade para comer se não insistirem

13. Como tem estado sua “energia” nesta última semana?

Você se sente cansado o tempo todo?
Nesta última semana, você teve dor nas costas, dor de cabeça ou dor muscular?
Nesta última semana, você tem sentido um peso nos membros, nas costas ou na cabeça?

Sintomas somáticos gerais:

- 0 nenhum
- 1 peso em membros, costas ou cabeça; dor nas costas, na cabeça ou nos músculos. Perda de energia e fadigabilidade
- 2 qualquer sintoma bem caracterizado e nítido

14. Como tem estado seu interesse por sexo nesta semana? (não estou lhe perguntando sobre seu desempenho, mas sobre seu interesse por sexo- o quanto você tem pensado nisso?)

Houve alguma mudança em seu interesse por sexo (em relação à época em que você não estava deprimido)?
Isso é algo em que você tem pensado muito? Se não: isso é pouco habitual para você?

Sintomas Genitais – (como perda de libido, distúrbios menstruais):

- 0 ausentes
- 1 leves ou infrequentes: perda de libido, desempenho sexual prejudicado
- 2 óbvio e graves: perda completa do interesse sexual

15. Na última semana, o quanto seus pensamentos têm focalizado na sua saúde física ou no funcionamento de seu corpo (comparado ao seu pensamento habitual)

Você se queixa muito de sintomas físicos?
Você tem-se deparado com situações em que você pede ajuda para fazer coisas que poderia fazer sozinho?
SE SIM: Como o quê, por exemplo? Com que frequência isso tem ocorrido?

Hipocondria:

- 0 ausente
- 1 auto-observação aumentada (com relação ao corpo)
- 2 preocupação com a saúde
- 3 queixas frequentes, pedidos de ajuda etc.
- 4 delírios hipocondríacos



16. Você perdeu algum peso desde que essa (DEPRESSÃO) começou?

- SE SIM: Quanto?
- SE INCERTO: Você acha que suas roupas estão mais folgadas?
- No Seguimento: Você voltou a ganhar peso?

Perda de Peso (desde o início da doença ou da última avaliação)

- 0 sem perda de peso ou perda de peso NÃO causada pela doença atual
- 1 perda de peso provavelmente causada pela doença atual. Perda de menos de meio quilo
- 2 perda de peso definitivamente causada pela doença atual. Perda de meio quilo ou mais

17. Avaliação baseada na observação

Crítica (Consequência da doença):

- 0 reconhece estar deprimido e doente OU não estar deprimido no momento
- 1 reconhece estar, mas atribui a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a um vírus, à necessidade -de descanso etc.
- 2 nega estar doente

Escore total HAM-D – 17 itens

Pontuação Total: _____





Visita nº _____ Data: ____/____/____

Nº de Registro no Estudo: _____ Nome do Paciente: _____

Nome do entrevistador: _____ Especialidade: _____

ESCALA UKU DE EFEITOS COLATERAIS

1. Efeitos Colaterais Psíquicos

1.1 Dificuldade de Concentração

Dificuldade na capacidade para se concentrar, para assimilar idéias ou para manter atenção.

- 0 Dificuldade de concentração ausente ou duvidosa.
- 1 O paciente tem maior dificuldade em assimilar idéias, mas não há prejuízo na vida diária.
- 2 As dificuldades são suficientemente acentuadas para atrapalhar na vida diária.
- 3 As dificuldades para concentração são óbvias durante a entrevista.

1.2. Astenia/Lassidão/Aumento do Cansaço

A experiência do paciente de cansaço e falta de persistência. A avaliação é baseada no relato do paciente.

- 0 Cansaço ausente ou duvidoso.
- 1 O paciente se cansa mais facilmente que o normal, no entanto não precisa descansar por mais tempo que o habitual durante o dia.
- 2 Precisa descansar agora e durante o dia devido ao cansaço.
- 3 Precisa descansar a maior parte do dia devido ao cansaço.

1.3. Sonolência/Sedação

Capacidade diminuída de permanecer acordado durante o dia. Deve ser baseada em sinais clínicos durante a entrevista.

- 0 Sonolência ausente ou duvidosa.
- 1 Levemente sonolento, notado pela expressão facial.
- 2 Marcadamente sonolento. Boceja e tende a cair no sono quando há uma pausa na conversação.
- 3 Dificuldade em acordar o paciente e em mantê-lo acordado.

1.4. Dificuldades de Memória

Prejuízo de memória. A avaliação deve ser independente de qualquer dificuldade de concentração.

- 0 Alteração de memória ausente ou duvidosa.
- 1 Sensação subjetiva de redução leve da memória comparando com sua condição habitual, mas não interfere em seu funcionamento.
- 2 Falhas de memória que prejudicam o paciente ou sinais leves que são observados durante a entrevista.
- 3 O paciente mostra claros sinais de falta de memória durante a entrevista.

1.5. Depressão

Inclui expressões verbais e não verbais de tristeza, depressão, melancolia, desesperança, desamparo e até impulsos suicidas.

- 0 Humor neutro ou com elação.
- 1 O humor do paciente está um pouco mais triste e deprimido que o habitual, mas o paciente ainda acha que vale a pena viver.
- 2 O humor do paciente está claramente deprimido, incluindo expressões não verbais de desesperança e/ou desejo de morrer, mas não tem planos para cometer suicídio.
- 3 As expressões verbais e não verbais de desamparo e tristeza do paciente são grandes e/ou pode-se considerar altamente provável que ele planeje cometer suicídio.



1.6. Tensão/Inquietação

Incapacidade de relaxar e inquietação nervosa. Este item deve ser baseado na experiência do paciente e deve ser diferenciado de acatisia. (Item 2.6)

0 Tensão/ inquietação ausente ou duvidosa.

1 O paciente relata que está ligeiramente tenso ou inquieto, no entanto não atrapalha seu funcionamento.

2 Tensão ou inquietação considerável, mas não é intensa ou constante o suficiente para atrapalhar a vida diária do paciente.

3 O paciente sente tensão ou inquietação intensa o suficiente para atrapalhar sua vida diária.

1.7. Aumento da Duração do Sono

Deve ser baseado na média de sono das três últimas noites e comparado com o sono habitual antes da doença.

0 Aumento da duração do sono ausente ou duvidoso

1 Dorme, no máximo, duas horas a mais que o habitual.

2 Dorme de duas a três horas a mais que o habitual.

3 Dorme mais de três horas além do habitual.

1.8. Diminuição da Duração do Sono

Deve ser baseada na média de sono das três últimas noites e comparada com sono habitual antes da doença

0 Diminuição de sono ausente ou duvidosa.

1 Dorme, no máximo, duas horas menos que o habitual.

2 Dorme de duas a três horas menos que o habitual.

3 Dorme mais de três horas que o habitual.

1.9. Atividade Onírica

Deve ser avaliada independentemente do conteúdo dos sonhos e baseada na média das três últimas noites e comparada com o padrão habitual de sonhos.

0 Alteração nos sonhos ausente ou duvidosa.

1 Aumento discreto de sonhos, sem perturbar o sono.

2 Aumento de sonhos mais acentuado.

3 Aumento de sonhos muito acentuado.

1.10. Indiferença Emocional

Diminuição da empatia do paciente, levando à apatia.

0 Indiferença emocional ausente ou duvidosa.

1 Diminuição discreta da empatia do paciente.

2 Indiferença emocional óbvia.

3 Indiferença emocional acentuada de tal maneira que o paciente se comporta de modo apático em relação ao ambiente.



2. Efeitos Colaterais Neurológicos

2.1. Distonia

Formas agudas de distonia que se manifestam como contrações tônicas localizadas em um ou vários grupos musculares, principalmente na boca, na língua e/ou no pescoço. A avaliação deve ser baseada nos últimos três dias.

- 0 Distonia ausente ou duvidosa.
- 1 Espasmos leves e curtos na musculatura mandibular ou no pescoço.
- 2 Contrações mais acentuadas, de duração mais longa ou localização mais ampla.
- 3 Contrações importantes como crise oculógira ou opistótono.

2.2. Rigidez

Aumento do tônus muscular de maneira uniforme e generalizada. Observada como resistência passiva a movimentação dos membros. Os músculos em torno do joelho e cotovelo têm importância especial.

- 0 Rigidez ausente ou duvidosa.
- 1 Rigidez suave no pescoço, ombro e nas extremidades. Observando devido à resistência passiva a movimentação do cotovelo.
- 2 Rigidez média, observada devido à resistência passiva a movimentação do cotovelo.
- 3 Rigidez muito importante.

2.3. Hipocinesia/ Acinesia

Movimentos lentificados (bradicinesia), diminuição da expressão facial, diminuição do balanço dos braços, diminuição dos passos, podendo levar à parada de movimentação (acinesia).

- 0 Hipocinesia ausente ou duvidosa.
- 1 Movimentação ligeiramente reduzida, por exemplo, diminuição do balanço dos braços quando caminha ou diminuição da expressão facial.
- 2 Redução da mobilidade mais clara, como por exemplo caminhar lentamente.
- 3 Redução da mobilidade muito importante, incluindo acinesia. Por exemplo, facies parkinsoniana ou passos muito pequenos

2.4. Hipercinesia

Movimentos involuntários afetando, mais freqüentemente, a região oro-facial sob a forma de síndrome buco-língua-mastigatória. Mas, também são vistos em extremidades, principalmente nos dedos e, mais raramente na musculatura do corpo ou respiratória. Estão incluídas discinesias tardia e inicial.

- 0 Hipercinesia ausente ou duvidosa.
- 1 Hipercinesia discreta, apenas intermitente.
- 2 Hipercinesia moderada, durante a maior parte do tempo.
- 3 Hipercinesia grave, durante a maior parte do tempo, como por exemplo protusão da língua, abertura da boca, hipercinesia facial com ou sem movimentação de extremidades.

2.5. Tremor

Esse item inclui todo tipo de tremor.

- 0 Tremor ausente ou duvidoso.
- 1 Tremor leve que não prejudica o paciente.
- 2 Tremor claro, que prejudica o paciente, com amplitude menor que 3 cm.
- 3 Tremor claro, com amplitude maior que 3 cm e que não pode ser controlado pelo paciente.



2.6. Acatisia

Sensação subjetiva e sinais objetivos de inquietação muscular, principalmente em extremidades inferiores, o que torna difícil para o paciente ficar sentado. A avaliação é baseada nos sinais clínicos observados durante a entrevista e no relato do paciente.

0 Acatisia ausente ou duvidosa.

1 Acatisia leve, o paciente permanece quieto sem esforço.

2 Acatisia moderada, o paciente pode permanecer sentado com algum esforço.

3 Quando o paciente levanta seu pé várias vezes durante a entrevista por causa da acatisia.

2.7. Convulsões Epilépticas

Apenas crises tônico-clônicas generalizadas devem ser registradas.

0 Sem convulsões nos últimos seis meses.

1 Uma convulsão nos últimos seis meses.

2 Duas ou três convulsões nos últimos seis meses.

3 Mais de três convulsões nos últimos seis meses.

2.8. Parestesias

Sensações na pele de queimação, formigamento ou outras sensações desagradáveis.

0 Parestesia ausente ou duvidosa.

1 Parestesias leves que raramente incomodam o paciente.

2 Parestesias moderadas que incomodam claramente o paciente.

3 Parestesias graves que incomodam muito o paciente.

3. Efeitos Colaterais Autonômicos

3.1. Alteração da Acomodação Visual

Dificuldade em enxergar claro e preciso a distâncias próximas (com ou sem óculos), enquanto enxerga claramente a longas distâncias. Se o paciente usa lente bifocal, deve ser avaliado com o uso da lente para longe.

0 Sem dificuldade para ler um texto de jornal.

1 Consegue ler um texto de jornal, mas se cansa logo e afasta o papel para longe.

2 Não consegue ler um texto de jornal, mas ainda consegue ler letras maiores.

3 Consegue ler letras maiores, como uma manchete somente com ajuda de uma lente.

3.2. Aumento da Salivação

Salivação aumentada sem estímulo.

0 Aumento de salivação ausente ou duvidoso.

1 Salivação aumentada, mas sem incômodo.

2 Salivação aumentada que perturba, havendo necessidade de cuspir ou engolir saliva, sem perda involuntária de saliva pela boca.

3 Perda de saliva involuntária pela boca freqüente, talvez com alterações da fala.

3.3. Diminuição da Salivação/Sensação de Boca Seca

Secura da boca devido à diminuição de salivação. Pode resultar em aumento do consumo de água, mas deve ser diferenciado de sede.

0 Secura da boca ausente ou duvidosa.

1 Secura da boca leve que não perturba o paciente.

2 Secura da boca de leve a moderada que não perturba o paciente.

3 Secura da boca tão importante que atrapalha a vida diária do paciente.



3.4. Náuseas/Vômitos

Este item deve basear-se nos três últimos dias.

- 0 Náusea ausente ou duvidosa.
- 1 Náusea leve.
- 2 Náusea importante, sem vômitos.
- 3 Náusea com vômitos.

3.5. Diarréia

Aumento da frequência e/ou diminuição da consistência das fezes.

- 0 Diarréia ausente ou duvidosa.
- 1 Claramente presente, mas não perturba o trabalho e outras atividades.
- 2 Diarréia que incomoda, com necessidade de evacuações numerosas e inconvenientes.
- 3 Necessidade importante e imperativa que ameaça ou provoca incontinência, resultando em interrupção do trabalho ou outras atividades.

3.6. Constipação

Diminuição da frequência de evacuações ou aumento de consistência das fezes.

- 0 Constipação ausente ou duvidoso.
- 1 Constipação leve, mas suportável.
- 2 Constipação importante que incomoda o paciente.
- 3 Constipação muito acentuada.

3.7. Distúrbios da Micção

Sensação de dificuldade em iniciar e resistência à micção. deve basear-se nos últimos 3 meses.

- 0 Distúrbio da micção ausente ou duvidosa.
- 1 Claramente presente, mas suportável.
- 2 Jato fraco, com aumento considerável do tempo de micção, sensação de esvaziamento incompleto da bexiga.
- 3 Retenção de urina com volume residual grande e/ou atual retenção aguda ou ameaça dela.

3.8. Poliúria/Polidipsia

Aumento da produção de urina resultando em aumento da frequência de micção e em eliminação de quantidade abundante de urina em cada micção. Presença de aumento de consumo de líquido.

- 0 Ausente ou duvidosa.
- 1 Claramente presente, sem incômodo. Noctúria de no máximo 1 vez por noite.
- 2 Incômodo moderado, sede freqüente. Noctúria de 2 a 3 vezes por noite ou micção mais freqüente que 1 vez a cada 2 horas.
- 3 Incômodo importante devido à sede freqüente. Noctúria de pelo menos 4 vezes por noite ou micção uma vez por hora.

3.9. Tontura Ortostática

Sensação de fraqueza, visão escurecida, zumbido nos ouvidos, aumento da tendência para desmaiar quando muda da posição supina ou deitada para posição em pé.

- 0 Ausente ou duvidosa.
- 1 Claramente presente, mas não requer medidas especiais.
- 2 Incômoda, mas pode ser neutralizada com mudança lenta da posição supina ou sentado para posição em pé.
- 3 Ameaça de desmaio ou episódios de desmaio apesar de mudança de decúbito com cuidados. Tendência a permanecer com tontura enquanto permanecer de pé.



3.10. Palpitações/Taquicardia

Palpitação, sensação de batimentos cardíacos rápidos, fortes e/ou irregulares.

0 Ausente ou duvidosa.

1 Claramente presente, sem incomodar, crises curtas, ocasionais ou constantes.

2 Incômodo frequente ou palpitação freqüente que perturba o paciente ou atrapalha o sono, mas sem sintomas concomitantes.

3 Suspeita de taquicardia real devido à presença de sensação de fraqueza, necessidade de deitar, dispnéia, tendência para desmaiar e dor précordial.

3.11 Aumento da Tendência para Suar

Localizada em todo corpo, não apenas nas palmas ou sola dos pés.

0 Ausente ou duvidoso.

1 Claramente presente, mas leve. Por exemplo uma sudorese intensa após esforço considerável.

2 Incômodo importante, necessidade de troca freqüente de roupas, sudorese profusa após atividade moderada como, por exemplo, subir em escadas.

3 Sudorese profusa após atividade leve ou em repouso, o paciente está constantemente úmido, precisa trocar de roupa várias vezes durante o dia e a noite.

4. Outros Efeitos Colaterais

4.1. Eritema

O tipo de eritema é classificado em: a) morbiliforme, b) peteiquial, c) urticariforme, d) psoriático, e) não classificado.

0 Ausente ou duvidoso.

1 Localizado em menos de 5% da superfície cutânea.

2 Disseminado, mas ocupa menos de um terço da superfície cutânea.

3 Universal, isto é, ocupa mais de um terço da superfície cutânea.

4.2. Prurido

0 Ausente ou duvidoso.

1 Prurido leve.

2 Prurido acentuado, com marcas de arranhões, que incomoda o paciente.

3 Prurido grave que incomoda muito o paciente. Lesões cutâneas devido ao prurido.

4.3. Fotossensibilidade

Aumento da sensibilidade ao sol.

0 Ausente ou duvidoso .

1 Leve, mas sem incômodo.

2 Mais acentuada, com incômodo.

3 Tão acentuada que a suspensão da droga é necessária.

4.4. Aumento de Pigmentação

Aumento de pigmentação cutânea, geralmente localizada em regiões da pele que ficaram expostas ao sol.

0 Aumento de pigmentação nula ou duvidosa.

1 Aumento de pigmentação leve.

2 Pigmentação acentuada, generalizada ou localizada que preocupa o paciente mas, não é notada por outras pessoas.

3 Pigmentação tão acentuada que pode ser facilmente observada por outros.



4.5. Ganho De Peso

A avaliação deve ser baseada no último mês.

- 0 Ganho de peso nulo ou duvidoso.
- 1 Ganho de 1 a 2 kg.
- 2 Ganho de 3 a 4 kg.
- 3 Ganho de mais de 4 kg.

4.6. Perda de Peso

A avaliação deve ser baseada no último mês.

- 0 Perda de peso nula ou duvidosas
- 1 Perda de 1 a 2 kg.
- 2 Perda de 3 a 4 kg.
- 3 Perda de mais de 4 kg.

4.7. Menorragia

Hipermenorréia, polimenorréia ou metrorragia nos últimos 3 meses.

- 0 Aumento na frequência ou na intensidade do fluxo menstrual ausente ou duvidoso.
- 1 Hipermenorréia, isto é, o fluxo menstrual está mais intenso que o habitual, os intervalos são normais.
- 2 Polimenorréia, isto é, o fluxo menstrual ocorre mais freqüentemente e é mais intenso.
- 3 Metrorragia, isto é, intervalos e intensidade são irregulares. A perda de sangue é mais freqüente e mais intensa que o padrão habitual.

4.8. Amenorréia

Hipomenorréia, oligomenorréia ou amenorréia nos últimos 3 meses.

- 0 Redução na frequência ou intensidade do fluxo menstrual ausente ou duvidosa.
- 1 Hipomenorréia, isto é, fluxo menstrual menos intenso que o habitual, mas com intervalos normais.
- 2 Oligomenorréia, isto é, intervalos mais prolongados que o habitual, intensidade pode ser menor que o habitual.
- 3 Amenorréia, isto é, menstruação ausente por mais de 3 meses.

4.9. Galactorréia

Secreção de leite aumentada fora dos períodos de amamentação.

- 0 Sem galactorréia.
- 1 Galactorréia presente, mas em grau leve.
- 2 Galactorréia presente, em grau moderado, sentida como incômodo.
- 3 Galactorréia acentuada que incomoda muito.

4.10. Ginecomastia

Desenvolvimento excessivo de glândulas mamárias masculinas.

- 0 Sem ginecomastia.
- 1 Ginecomastia presente em grau leve se comparada ao estado habitual.
- 2 Ginecomastia claramente presente que incomoda somente quando o paciente está sem roupa.
- 3 Ginecomastia presente em grau grave que afeta a aparência do paciente, mesmo quando vestido.



4.11. Aumento do Desejo Sexual

Aumento do desejo para atividade sexual.

0 Ausente ou duvidoso.

1 Aumento leve que é sentido como natural pela parceira.

2 Aumento claro que provoca comentários e conversa com a parceira.

3 Aumento do desejo sexual tão grande que perturba o relacionamento com a parceira.

4.12. Diminuição do Desejo Sexual

Redução do desejo para atividade sexual.

0 Ausente ou duvidoso

1 O desejo para a atividade sexual está ligeiramente diminuído mas sem incomodar o paciente.

2 Há uma redução clara no desejo do paciente por atividades sexuais de maneira que isto se torna um problema para o paciente.

3 Desejo e interesse diminuíram tanto que relações sexuais ocorrem raramente ou inexistem.

4.13. Disfunção Erétil

Dificuldade. em atingir ou manter uma ereção.

0 Ausente ou duvidosa.

1 Diminuição leve da capacidade para atingir ou manter uma ereção.

2 Alteração significativa na capacidade do paciente para manter uma ereção.

3 O paciente raramente ou nunca consegue manter uma ereção.

4.14. Disfunção Ejaculatória

Disfunção na capacidade do paciente em controlar a ejaculação.

0 Ausente ou duvidosa.

1 É mais difícil que o habitual,mas, não perturba o paciente.

2 Há uma alteração significativa na capacidade para controlar a ejaculação de tal maneira que isso se torna um problema para o paciente.

3 A capacidade para controlar a ejaculação está tão alterada que isto se tornou um problema importante nas relações sexuais dessa maneira influencia sua experiência do orgasmo.

4.15. Disfunção orgástica

Dificuldade em obter e experienciar um orgasmo satisfatório.

0 Ausente ou duvidosa.

1 Obter um orgasmo é mais difícil que o habitual e/ ou há pequena alteração na experiência do orgasmo.

2 O paciente relata alteração clara na capacidade para obter um orgasmo e/ou na experiência do orgasmo. Essa alteração atinge um grau que incomoda o paciente.

3 Quando o paciente raramente ou nunca obtém um orgasmo e/ou a experiência do orgasmo está marcadamente reduzida.

4.16. Secura Vaginal

Sensação de secura na vagina com estimulação sexual.

0 Ausente ou duvidosa.

1 Secura vaginal leve com estimulação sexual.

2 Secura vaginal moderada com estimulação sexual.

3 Secura vaginal grave que torna o coito difícil ou torna necessário o uso de lubrificantes.



4.17. Cefaléia

A cefaléia é classificada em a) cefaléia tipo tensão, b) enxaqueca, c) outras formas de cefaléia.

0 Ausente ou duvidosa.

1 Cefaléia leve.

2 Cefaléia moderada com incômodo, mas que não interfere na vida diária do paciente.

3 Cefaléia acentuada que interfere na vida diária do paciente.

4.18. Dependência Física

Aparecimento de sintomas vegetativos e/ou somáticos após a descontinuação da droga em questão, baseado nos 3 últimos meses. Pode ser avaliado somente quando se tentou interromper o uso da droga.

0 Nada sugere dependência física .

1 Após a interrupção há sintomas vegetativos leves como taquicardia e sudorese.

2 Após a interrupção há sintomas vegetativos moderados a graves, ansiedade e inquietação.

3 Após a interrupção, há sintomas vegetativos graves, ansiedade, inquietação e/ou convulsões.

4.19. Dependência Psíquica

Dependência psíquica é definida como um forte desejo de continuar usando a droga devido aos seus efeitos psíquicos (ou pelos efeitos que pensa que tem), quando estes efeitos são vistos pelo médico como indesejáveis ou desnecessários. A avaliação deve ser baseada nos 3 últimos meses.

0 Ausente ou duvidosa.

1 Dependência psíquica leve mas não séria.

2 Dependência psíquica clara mas sem complicações médicas ou sociais.

3 Dependência psíquica acentuada, com desejo compulsório de continuar usando a droga a qualquer custo. O uso da droga deve ter provocado complicações médicas ou sociais.



Efeitos Colaterais	Sintomas	Não Aval.						Relação Causal		
		9	0	1	2	3	imp	pos	prb	
1.1	Dificuldade de concentração									
1.2	Astenia/lassidão/cansaço									
1.3	Sonolência/sedação									
1.4	Dificuldade de memória									
1.5	Depressão									
1.6	Tensão/inquietação									
1.7	Aumento da duração do sono									
1.8	Diminuição da duração do sono									
1.9	Aumento da atividade onírica									
1.10	Indiferença emocional									
2.1	Distonia									
2.2	Rigidez									
2.3	Hipocinesia/ acinesia									
2.4	Hipercinesia									
2.5	Tremor									
2.6	Acatísia									
2.7	Convulsões epilépticas									
2.8	Parestesias									
3.1	Alteração da acomodação visual									
3.2	Aumento da salivação									
3.3	Diminuição da salivação									
3.4	Náuseas/ vômitos									
3.5	Diarréia									
3.6	Constipação									
3.7	Distúrbios da micção									
3.8	Poliúria/ polidipsia									
3.9	Tontura ortostática									
3.10	Palpitações/ taquicardia									
3.11	Aumento da tendência para suar									
4.1	Eritema									
4.1.a	Eritema morbiliforme									
4.1.b	Eritema petequial									



4.1.c	Eritema urticariforme								
4.1.d	Eritema psoriático								
4.1.e	Eritema não classificado								
4.2	Prurido								
4.3	Fotossensibilidade								
4.4	Aumento de pigmentação								
4.5	Ganho de peso								
4.6	Perda de peso								
4.7	Menorragia								
4.8	Amenorréia								
4.9	Galactorréia								
4.10	Ginecomastia								
4.11	Aumento da desejo sexual								
4.12	Diminuição da desejo sexual								
4.13	Disfunção erétil								
4.14	Disfunção ejaculatória								
4.15	Disfunção orgástica								
4.16	Secura vaginal								
4.17	Cefaléia								
4.17.a	Tipo tensão								
4.17.b	Enxaqueca								
4.17.c	Outras formas								
4.18	Dependência física								
4.19	Dependência psíquica								

Resultado Final: _____