

RENATA DE MELO FELIPE DA SILVA

**Estimulação elétrica por corrente contínua no tratamento do transtorno
obsessivo-compulsivo: um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e
controlado com placebo**

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

Programa de Psiquiatria
Orientadora: Profa. Dra. Roseli Gedanke Shavitt
Coorientador: Prof. Dr. André Russowsky Brunoni

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

Silva, Renata de Melo Felipe da
Estimulação elétrica por corrente contínua no
tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo : um
ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado
com placebo / Renata de Melo Felipe da Silva. --
São Paulo, 2021.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Psiquiatria.
Orientadora: Roseli Gedanke Shavitt.
Coorientador: André Russowsky Brunoni.

Descritores: 1.Transtorno obsessivo-compulsivo
2.Comportamento obsessivo 3.Ensaio clínico 4.Ensaio
clínico controlado randomizado 5.Estimulação elétrica
6.Antidepressivos

USP/FM/DBD-080/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Marinaldo e Raimunda
Aos meus irmãos, Felipe e Vanessa
Ao meu companheiro, Celso

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha orientadora Profa. Roseli Gedanke Shavitt, por sua disponibilidade, compreensão e auxílio em todas as etapas deste trabalho. Obrigada por ter me conduzido e ajudado de forma tão sábia nos caminhos da academia.

Agradeço também ao meu coorientador Prof. André Brunoni, que fez parte do meu primeiro contato com o Instituto de Psiquiatria quando eu era residente e que felizmente me proporcionou a oportunidade de retornar para fazer o doutorado sob sua orientação. Não tenho como mensurar a sorte de tê-lo como coorientador e de aprender tanto.

Ao Prof. Eurípedes Constantino Miguel, que generosamente me auxiliou e me abriu portas na ciência e na vida profissional, e ao Prof. Ygor Ferrão, que me incentivou a prosseguir na pesquisa científica desde a residência médica.

À banca de qualificação, composta pelo Dr. Moacyr Rosa, Dr. Alexandro Loch e Dr. Orestes Forlenza, que contribuíram para o amadurecimento deste trabalho.

Aos meus colegas do PROTOC, que certamente contribuíram com este estudo e possibilitaram que o trabalho com ciência e pesquisa fosse ainda mais animador: Alice de Mathis, Antônio Carlos Lopes, Carolina Cappi, Guaraci Requena, Idalina Shimoda, Juliana Belo Diniz, Marcelo Hoexter, Marcelo Batistuzzo, Maria Cecília Toledo e Sonia Borcato.

Agradeço especialmente à enfermeira Marinês Alves Joaquim, psicólogo Ivanil Moraes e enfermeira Rosa Rios por estarem lado a lado no cuidado e assistência aos pacientes do estudo.

Ao Dr. Daniel Costa, que se tornou um amigo neste período e que me ajudou na ciência, no trabalho e na vida.

Às secretárias de pós-graduação Eliza Fukushima e Isabel Ataíde, pelo empenho e auxílio.

À Dra Cristina Galvão de Oliveira e ao Dr. Júlio Coelho, da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, por me possibilitarem a oportunidade de trabalho, aprendizado e por toda a amizade.

Agradeço aos pacientes que participaram do estudo e que generosamente contribuíram para que mais este passo fosse dado no entendimento do Transtorno Obsessivo-Compulsivo.

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*

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas	
Lista de tabelas	
Lista de figuras	
Resumo	
Abstract	
INTRODUÇÃO	1
Transtorno Obsessivo-Compulsivo: conceitos, principais sintomas e comorbidades ..	2
Tratamento do Transtorno Obsessivo-Compulsivo	5
Estimulação Elétrica Transcraniana	8
Aspectos gerais	8
Aplicações da ETCC para o tratamento do Transtorno Obsessivo-Compulsivo	9
OBJETIVOS E HIPÓTESE	17
Objetivo primário	18
Objetivos secundários.....	18
Hipóteses	19
MÉTODOS	20
Visão geral.....	21
Desenho do estudo	21
Participantes	22
Intervenção.....	24
Avaliações.....	25
Desfechos.....	29
Análise estatística.....	29
Cálculo do tamanho amostral	29
Variáveis contínuas.....	30
Variáveis categóricas	30
Regressão Linear	31
RESULTADOS	32
Participantes	33
Recrutamento	34
Desfecho primário.....	37

Desfechos secundários	40
Eventos adversos.....	40
Sintomas depressivos e ansiosos	42
Proporção de respondedores nos grupos ativo e placebo	45
Resultados das análises exploratórias: correlação entre resposta clínica e outras variáveis	45
<i>DISCUSSÃO.....</i>	46
Desfecho primário.....	47
Desfechos secundários	49
Perspectivas	51
Limitações do estudo.....	54
<i>CONCLUSÃO</i>	55
<i>ANEXOS.....</i>	57
Anexo 1- Mudanças do estudo em relação ao projeto original	58
Anexo 2- Termo de consentimento livre e esclarecido.....	59
Anexo 3 - Artigos publicados	63
Anexo 4 - Apresentação em congresso.....	64
<i>REFERÊNCIAS.....</i>	65

LISTA DE ABREVIATURAS

BAI: Inventário de Ansiedade de Beck (*Beck Anxiety Inventory*)

BDI: Inventário de Depressão de Beck (*Beck Depression Inventory*)

CONSORT: Recomendações padronizadas para reportar ensaios clínicos (*Consolidated Standards of Reporting Trials*)

CPFDL: córtex pré-frontal dorsolateral

DSM-V: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais, quarta edição

DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais, quinta edição

EEG: eletroencefalograma

EMT: estimulação magnética transcraniana

EPR: exposição e prevenção de respostas

ETCC: estimulação elétrica transcraniana

FAPESP: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

FDA: Agência Federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos (*Food and Drugs Administration*)

HC-FMUSP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

ISRS: inibidor seletivo da recaptura de serotonina

PROTOD: Programa Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo do Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

SAFTEE: Escala para avaliação sistemática de efeitos emergentes de tratamento (*Systematic Assessment for Treatment Emergent Effects*).

SIN: Serviço Interdisciplinar de Neuromodulação do Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

TCC: terapia cognitivo-comportamental

TOC: transtorno obsessivo-compulsivo

Y-BOCS: Escala Yale-Brown de Sintomas Obsessivo-Compulsivo (Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale)

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 – Características de estudos não controlados (relatos de caso, série de casos e estudos abertos) que relataram o tratamento do TOC com ETCC

Tabela 02 – Características de estudos controlados que testaram a eficácia da ETCC no tratamento do TOC

Tabela 03 – Cronograma de avaliações e intervenções

Tabela 04 – Dados clínicos e demográficos da amostra

Tabela 05 – Desfecho primário (avaliação dos sintomas do TOC por meio da escala Y-BOCS) e desfechos secundários (avaliação dos sintomas depressivos e ansiosos avaliados pelas escalas BDI e BAI, respectivamente)

Tabela 06 – Frequência de eventos adversos avaliados pela escala SAFTEE (*Systematic Assessment for Treatment Emergent Effects*)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Diagrama CONSORT

Figura 2 – Mudanças na gravidade dos sintomas do TOC no decorrer do tempo nos grupos ativo e placebo (média da Y-BOCS)

Figura 3 – Mudanças na gravidade dos sintomas depressivos no decorrer do tempo nos grupos ativo e placebo (média da escala BDI)

Figura 4 – Mudanças na gravidade dos sintomas ansiosos no decorrer do tempo nos grupos ativo e placebo (média da escala BAI)

RESUMO

Silva RMF. *Estimulação elétrica por corrente contínua no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo: um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado com placebo* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

INTRODUÇÃO: O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) é uma doença neuropsiquiátrica frequente e potencialmente debilitante, com altas taxas de falha aos tratamentos de primeira linha. A estimulação elétrica por corrente contínua (ETCC) é uma modalidade de tratamento baseada em neuromodulação não-invasiva, segura e tolerável. No entanto, não há estudos e evidências suficientes que elucidem suas aplicações no tratamento do TOC. **OBJETIVO:** Avaliar a eficácia e a tolerabilidade da ETCC no tratamento do TOC. **METODOLOGIA:** Foi realizado um ensaio clínico, duplo cego e controlado por placebo, em um ambulatório terciário de um hospital especializado. Quarenta e três pacientes com TOC, com falha a pelo menos um tratamento farmacológico de primeira linha, foram randomizados em dois grupos: ativo e placebo. O grupo ativo recebeu 20 sessões de ETCC e o grupo placebo recebeu 20 sessões simuladas. As sessões ocorreram em dias da semana consecutivos (exceto finais de semana) e tinham a duração de 30 minutos, totalizando 4 semanas de intervenção. A estimulação foi aplicada com corrente de $2\text{mA}/25\text{cm}^2$, com o cátodo posicionado sobre o crânio, na projeção da área suplementar motora e o ânodo sobre o músculo deltoide direito. Após as 4 semanas de intervenção, os pacientes foram acompanhados por mais 8 semanas, totalizando 12 semanas de seguimento. O desfecho primário foi a avaliação da gravidade dos sintomas de TOC por meio da escala Yale-Brown de Sintomas Obsessivos Compulsivos (Y-BOCS) da linha de base até a semana 12. Os desfechos secundários foram as alterações na gravidade dos sintomas depressivos e ansiosos, avaliados respectivamente pelo Inventário de Depressão de Beck e Inventário de Ansiedade de Beck, da linha de base até a semana 12. O critério de resposta utilizado foi baseado em um consenso internacional que considera o paciente como respondedor quando ocorre uma redução maior ou igual a 35% no score inicial da escala Y-BOCS, e score 1 (muito melhor) ou 2 (melhor) na escala de Impressão Clínica Global - Melhora (Clinical Global Impression - Improvement). O estudo foi registrado na plataforma ClinicalTrials.gov (NCT02743715). **RESULTADOS:** Foram realizadas 91 consultas de triagem e 44 pacientes foram randomizados e iniciaram o estudo. Destes, 2 desistiram do estudo e 1 foi excluído por desvio do protocolo. Assim, 43 pacientes foram incluídos na análise por intenção de tratamento. Os pacientes que receberam o tratamento ativo obtiveram maior redução dos sintomas do TOC, avaliados pela escala Y-BOCS, do que os que receberam tratamento placebo, com redução média de 6,68 e 2,84 pontos, nos grupos ativo e placebo, respectivamente (Cohen's d: 0,62 (0,06 a 1.18), $p=0,03$).

No entanto, não houve diferença entre a quantidade de pacientes considerados respondedores ao tratamento comparando o grupo ativo e placebo (4 pacientes no grupo ativo e um paciente no grupo placebo). Apesar do grupo ativo também ter apresentado maior redução dos sintomas depressivos e ansiosos do que o grupo placebo, esta diferença não foi estatisticamente significativa. O tratamento foi bem tolerado e não houve eventos adversos graves. **CONCLUSÃO:** Neste estudo a ETCC foi eficaz, segura e tolerável numa amostra de pacientes com TOC resistentes aos tratamentos de primeira linha. No entanto, outros estudos serão necessários, com amostras maiores e com perfil de gravidade menor, até que possamos determinar mais claramente o lugar da ETCC no tratamento do TOC.

Descritores: Transtorno obsessivo-compulsivo; Comportamento obsessivo; Ensaio clínico; Ensaio clínico controlado randomizado; Estimulação elétrica; Antidepressivos.

ABSTRACT

Silva RMF. *Transcranial direct current stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder: a randomized, double-blinded, sham-controlled trial* [thesis]. São Paulo:” Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

INTRODUCTION: Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) is a frequent and potentially disabling neuropsychiatry condition, with high rates of resistance to first-line treatments. Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a safe, tolerable non-invasive neuromodulation treatment, with scarce evidence for its use in patients with OCD. **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy and safety of tDCS as a treatment for OCD. **METHODS:** A randomized, double-blind and sham-controlled trial was conducted in an OCD outpatient clinic at a tertiary hospital. Forty-three OCD patients who failed at least one previous pharmacological treatment were randomized to the active or placebo group. Patients in the active group received 20 sessions of tDCS, whereas patients in the placebo group received 20 simulated sessions. tDCS intervention was conducted in daily sessions of 30 min, in the weekdays, during 4 weeks. Stimulation was delivered with a 2mA/25cm² current, with the cathode placed over the projection of the supplementary motor area and the anode placed over the right deltoid muscle. After 4 weeks of intervention, patients were followed along 8 weeks, until completing 12 weeks of follow-up. The primary outcome was the change in the baseline Y-BOCS score at week 12. Secondary outcomes were changes in the severity of mood and anxiety symptoms, as evaluated by the Beck Depression and Beck Anxiety inventories from baseline to week 12. Response criteria were based on an international consensus that determined response as a $\geq 35\%$ decrease in baseline Y-BOCS scores plus a Clinical Global Impression – Improvement rating of 1 (much improved) or 2 (improved). The study was registered at ClinicalTrials.gov (NCT02743715). **RESULTS:** We assessed 91 patients, and 44 were randomized and initiated the interventions. Of those 44 patients, 2 dropped out of the study and 1 was excluded due to protocol deviation. Thus, 43 patients were included in the intention-to-treat analysis. Patients that received active tDCS achieved a significantly greater reduction of OCD symptoms than the sham group, with mean (SD) baseline Y-BOCS score changes of 6.68 and 2.84 points, respectively (Cohen’s d: 0.62 (0.06 to 1.18), $p=0.03$). We found no significant differences between groups in the number of responders (four patients in the active tDCS and one in the sham group). Active tDCS was not superior to sham in reducing the severity of depression or anxiety. The treatment was well tolerated and there were no severe adverse events. **CONCLUSION:** In this trial, tDCS

was effective, safe and tolerable in a sample of patients with treatment-resistant OCD. However, further studies are needed in larger samples and less severe OCD symptoms, so that we can determine more clearly the role of tDCS in the treatment of OCD.

Descriptors: Obsessive-compulsive disorder; Obsessive behavior; Clinical trial; Randomized controlled trial; Electric stimulation; Antidepressive agents.

INTRODUÇÃO

Este estudo foi desenvolvido pelo Programa Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo (PROTOC) e pelo Serviço Interdisciplinar de Neuromodulação (SIN) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Os estudos realizados pelos dois grupos de pesquisa visam a produção de conhecimento que possa contribuir para a melhor compreensão e tratamento de diversos transtornos mentais, e assim, reduzir os danos e prejuízos causados por estes transtornos.

Neste estudo, tivemos o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do tratamento com a estimulação elétrica transcraniana (ETCC) para pacientes com Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC), que não responderam aos tratamentos usuais. Para a realização deste estudo, recebemos o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), por meio de um auxílio-projeto temático (processo 2011/21357-9) concedido ao Professor Eurípedes Constantino Miguel.

Transtorno obsessivo-compulsivo: conceitos, principais sintomas e comorbidades

O Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) é um transtorno neuropsiquiátrico que tem como características principais a presença de obsessões e/ou compulsões. Obsessões são pensamentos, imagens mentais repetitivas e geralmente desagradáveis que produzem mal-estar, desconforto e ansiedade(1). Já as compulsões são comportamentos repetitivos, muitas vezes ritualizados, que o paciente é impelido a realizar como uma tentativa de aliviar a ansiedade ou desconforto desencadeados pelas obsessões(1).

O diagnóstico do TOC é realizado baseado nos critérios operacionais estabelecidos pelo 5º. Manual Estatístico e Diagnóstico dos Transtornos Mentais (DSM-5)(2). Nesta edição do DSM estabelece-se que o diagnóstico é realizado quando os seguintes critérios são satisfeitos:

- A. Presença de obsessões e/ou compulsões;
- B. As obsessões e/ou compulsões tomam tempo (por exemplo, mais de uma hora por dia) ou causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo de funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo;
- C. Os sintomas obsessivo-compulsivos não se devem aos efeitos fisiológicos de uma substância (por exemplo, drogas de abuso ou medicamento) ou a outra condição médica;
- D. A perturbação não é mais bem explicada pelos sintomas de outro transtorno psiquiátrico.

Especificar se:

- TOC com *insight* bom ou moderado, com *insight* pobre ou sem *insight*
- TOC relacionados a transtornos de tiques

Estima-se que a prevalência do TOC seja de 1-2% entre indivíduos adultos, e que os sintomas tenham início na infância ou início da idade adulta, com o curso crônico sendo o mais frequente no decorrer da vida(3). Pacientes com TOC exibem sintomas heterogêneos, podem apresentar diversas comorbidades psiquiátricas e respostas diferentes aos tratamentos de primeira linha, como trataremos a seguir.

Uma das características importantes do TOC é a sua heterogeneidade clínica, que pode ser observada no conteúdo das obsessões e nas características das compulsões realizadas pelos pacientes(4). Diversos estudos de análise fatorial(5) chegaram ao consenso de que os sintomas do TOC podem ser agrupados em subtipos mais homogêneos, considerados como dimensões de sintomas(6). Dentre estas dimensões destacam-se quatro principais: 1) obsessões agressivas, sexuais ou religiosas (pensamentos proibidos ou “tabu”) e comportamentos de verificação, 2) obsessões de sujeira ou contaminação e rituais de limpeza ou lavagem; 3) obsessões de simetria e compulsões de ordenação, repetição e contagem; e 4) obsessões e compulsões de acumulação. Essas dimensões de sintomas podem coexistir no mesmo paciente ou terem predominâncias diferentes no decorrer do tempo.

Outro aspecto que contribui para a heterogeneidade do quadro clínico é a presença de outros sintomas associados aos sintomas nucleares do TOC. O primeiro deles é o comportamento de esquiva, que ocorre quando o paciente evita situações, pessoas e lugares (por exemplo: evitar sair de casa, ir ao trabalho, andar de transporte público) com o objetivo de evitar algum fator que seja gatilho das obsessões, ou evitar algum desconforto emocional que possa provocar a necessidade de realizar compulsões (7). O segundo sintoma é a presença de experiências subjetivas que chamamos de fenômenos sensoriais, que podem preceder ou acompanhar as compulsões. Os fenômenos sensoriais são sensações e experiências físicas e mentais desconfortáveis, descritas como sensação de incompletude, imperfeição ou de que algo não está “em ordem” ou do “jeito certo” (em inglês, *not just-right perceptions*) deflagrados por estímulos internos (interocepção: músculos, articulações, órgãos internos) ou externos (visuais, táteis, auditivos)(8).

Além das possíveis manifestações clínicas descritas acima, é frequente que os pacientes com TOC apresentem outras comorbidades psiquiátricas. Estima-se que 90% dos pacientes com TOC tenham tido algum diagnóstico psiquiátrico ao longo da vida, sendo os mais frequentes os transtornos ansiosos, transtornos de humor, transtornos de controle de impulsos e transtornos relacionados ao uso de substâncias(3). As comorbidades mais prevalentes no TOC são os transtornos depressivos e ansiosos. Embora a gravidade do TOC seja variada, de casos leves a casos graves e incapacitantes, sabe-se que pacientes com este transtorno estão sob maior risco de morte prematura e apresentam maiores taxas de ideação e tentativas de suicídio do que a população geral(9). Nesta ótica, o tratamento do TOC e de suas comorbidades são importantes para a redução da morbidade e mortalidade associados a esse transtorno.

Tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo

Um dos aspectos iniciais do tratamento do TOC é a busca do paciente pelo tratamento. Existem características da doença, como o caráter secreto de alguns sintomas, que podem influenciar na procura pelo tratamento, uma vez que é comum que os pacientes sintam vergonha de suas obsessões e compulsões por considerarem-nas exageradas, absurdas ou constrangedoras(10). Além disso, o estigma relacionado aos transtornos mentais e a relativa dificuldade no acesso ao serviço de saúde também influenciam a busca de tratamento.

O tratamento do TOC é composto de alguns aspectos que são comuns ao tratamento de outros transtornos mentais, como a construção de uma aliança terapêutica, a psicoeducação e os tratamentos psicoterápico e farmacológico(11). Em relação à psicoterapia, a modalidade que apresenta evidências mais robustas de eficácia é a terapia

cognitivo-comportamental (TCC), considerada tratamento de primeira linha(11). A TCC para o tratamento do TOC envolve etapas que abordam aspectos cognitivos da doença (como as crenças disfuncionais e a discussão dos desfechos temidos pelo paciente) e intervenções comportamentais. Dentre as intervenções comportamentais destaca-se a exposição com prevenção de respostas (EPR), sendo o principal componente da TCC para o TOC. A EPR consiste na exposição gradual e prolongada do paciente a estímulos que provoquem medo, ansiedade ou urgência de fazer as compulsões, combinada com o manejo empático, baseado em instruções para que o paciente não realize os rituais(12).

Em relação ao tratamento farmacológico, os medicamentos de primeira escolha são os antidepressivos inibidores seletivos de recaptura de serotonina (ISRS), reunindo evidências de eficácia, tolerabilidade e segurança(13). Usualmente são necessárias doses mais elevadas de antidepressivos quando comparadas às doses utilizadas habitualmente no tratamento dos transtornos depressivos e ansiosos(14). O tamanho de efeito dos diversos ISRS é similar quando se avaliam as revisões sistemáticas para o tratamento do TOC, e assim, a escolha do antidepressivo ideal para cada paciente é realizada mediante a avaliação de resposta a tratamentos prévios, presença de comorbidades psiquiátricas e clínicas(11).

A TCC e os ISRS, embora considerados tratamentos de primeira linha, não produzem resposta satisfatória em até 40% dos pacientes(15,16). Nestes casos, são utilizadas estratégias de potencialização farmacológica com antipsicóticos, clomipramina (um inibidor não seletivo de recaptura de serotonina) e agentes glutamatérgicos(14). No entanto, mesmo com a otimização dos tratamentos farmacológicos e psicoterápicos, muitos pacientes permanecem com prejuízos significativos, sejam eles relacionados à doença, sejam eles relacionados com os efeitos colaterais dos medicamentos. Nesse sentido, diante desta demanda e do crescente

conhecimento sobre a neurobiologia do TOC, os tratamentos baseados em neuromodulação vêm sendo estudados como alternativa para essa condição.

As modalidades de tratamento baseadas em neuromodulação que vêm sendo estudadas para o TOC dividem-se em invasivas e não-invasivas. Dentre as modalidades invasivas, destacam-se a estimulação cerebral profunda e as neurocirurgias ablativas, que são utilizadas, no momento, apenas no âmbito da pesquisa, para casos extremamente resistentes ou intratáveis. Já as modalidades não invasivas incluem a estimulação magnética transcraniana (EMT) e a ETCC.

A EMT foi recentemente aprovada pela agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos (US. Food and Drug Administration - FDA) para o tratamento do TOC, baseado em um ensaio clínico que demonstrou efeitos significativos da EMT profunda em pacientes com TOC após estímulos de alta frequência(17). As revisões sistemáticas que avaliaram a eficácia da EMT para o TOC têm mostrado resultados positivos, mas esbarram em controvérsias como a discussão sobre o método ideal para um grupo controle com estímulo simulado/falso, localização apropriada da bobina, tipo de bobina, melhores parâmetros do dispositivo (intensidade, frequência, dosagem e esquema de doses), e finalmente, a necessidade ou não de desenvolvimento de estratégias de ativação de sintomas durante o tratamento, refinando o que os indivíduos devem fazer durante o tratamento(18,19).

Por outro lado, a ETCC, quando comparada à EMT, apresenta as vantagens de ter um custo menor e maior portabilidade. No entanto, esta modalidade de neuromodulação não invasiva, ainda não foi devidamente estudada no TOC, como veremos a seguir.

Estimulação elétrica transcraniana

Aspectos gerais

A estimulação elétrica transcraniana é uma modalidade de neuromodulação não-invasiva, que envolve a aplicação de uma corrente elétrica fraca, de 1 a 2 mA, por exemplo, através de eletrodos que podem estar localizados no escalpo e em outras regiões extra-cefálicas(20). Assim, os eletrodos possibilitam que a corrente elétrica seja distribuída para as regiões cerebrais.

Em geral, utiliza-se um eletrodo de metal ou borracha condutiva, uma esponja para o eletrodo embebido em uma solução, gel ou creme condutor para facilitar a condução da corrente para o couro cabeludo. O seu principal mecanismo de ação é a modulação sublimiar dos potenciais de membrana neuronal, que altera a excitabilidade e a atividade cortical. Outros efeitos possíveis seriam a influência nos neurotransmissores, o efeito em células gliais e em mecanismos inflamatórios(21).

Diversos fatores podem estar envolvidos no efeito da ETCC, como a polaridade, duração e frequência da estimulação, intensidade da corrente, a neuroanatomia do paciente e os medicamentos em uso(20). Apesar de tradicionalmente a estimulação anódica aumentar a excitabilidade cortical e a estimulação catódica reduzi-la, existem fatores que podem influenciar esta atividade(22). Em relação aos seus efeitos, podemos considerar que sejam máximos nas regiões sob os eletrodos, podendo ocorrer também em circuitos neuronais mais distantes, de forma direta ou indireta.

Esta modalidade de tratamento vem sendo pesquisada para o tratamento de diversos transtornos psiquiátricos e neurológicos. As suas vantagens advêm de sua boa tolerabilidade, com a presença de efeitos colaterais pouco numerosos e transitórios (irritação na pele, eritema, coceira na pele, formigamento)(23). Além disso, o aparelho é fácil de usar e tem o custo mais baixo do que outros tipos de aparelhos, como o aparelho de EMT. Uma revisão sistemática recente evidenciou que o tratamento com a ETCC para depressão apresenta evidência grau A, utilizando-se o ânodo sobre o córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL) esquerdo(24). No entanto, para o tratamento do TOC ainda não há evidências suficientes.

Aplicações da ETCC para o tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo

Os primeiros relatos de caso publicados reportando a utilização de ETCC para o tratamento do TOC são do ano de 2015. Narayanaswamy e colaboradores relataram que 2 pacientes com TOC resistentes ao tratamento obtiveram resposta após 20 sessões de ETCC (2 sessões ao dia, 2mA), utilizando o ânodo sobre a projeção da região pré-suplementar motora e o cátodo sobre a região supra orbital direita(25). Posteriormente, outros relatos e séries de casos foram publicados(26–30). Em sua maioria, os estudos reportavam pacientes adultos, com diagnóstico primário de TOC, com comorbidades psiquiátricas e com falha aos tratamentos de primeira linha. O tratamento recebido de ETCC variava na quantidade de sessões (10 a 20 sessões) e na frequência (uma a duas vezes ao dia).

O posicionamento dos eletrodos também era diferente entre os estudos, estando o ânodo posicionado em diversas regiões, como sobre o pescoço, região pré-suplementar motora, córtex occipital direito, cerebelo, músculo deltóide, FP1 e F3, de acordo com o sistema de eletroencefalograma (EEG) e o ânodo posicionado sobre F3, FP1, FP2, F4, região

pré-suplementar motora, músculo deltoide, córtex órbito-frontal e região supra-orbital. A resposta reportada entre estes estudos variou desde a ausência de resposta até 80% de melhora(31). Apesar dos resultados positivos encontrados, é preciso considerar que tais estudos eram não controlados e com pouca amostragem de pacientes.

Posteriormente, estudos controlados utilizando a ETCC no TOC começaram a ser publicados. O primeiro deles foi um ensaio clínico com o formato “*cross-over*”, que objetivava avaliar a resposta da estimulação catódica versus a anódica na região pré-suplementar motora em pacientes com TOC que falharam em tratamentos de primeira linha (32). Neste estudo, os pacientes receberam 20 sessões de ETCC, com corrente de 2mA por 20 minutos, e foram randomizados para receber dois tratamentos diferentes: um grupo recebeu ETCC com o cátodo sobre a região pré-suplementar motora e o ânodo sobre o músculo deltoide, e o outro grupo recebeu a montagem inversa. Se houvesse melhora ou não houvesse nenhuma alteração após 10 sessões, o posicionamento dos eletrodos era mantido. Por outro lado, caso ocorresse piora após as primeiras 10 sessões, a polaridade dos eletrodos era invertida. Os autores observaram que a estimulação catódica, mas não a anódica, estava associada com a melhora dos sintomas do TOC, uma vez que após 10 sessões todos os pacientes que começaram no grupo de estimulação catódica permaneceram no mesmo grupo. Por outro lado, a metade dos pacientes que havia iniciado na estimulação anódica trocaram de grupo. Ao fim de 4 semanas, o grupo de pacientes que receberam estimulação catódica obteve redução dos sintomas de TOC enquanto não houve diferença na redução de sintomas no grupo de pacientes que receberam estimulação anódica.

Posteriormente, foi publicado outro ensaio clínico randomizado que avaliou a eficácia da estimulação anódica sobre a região pré-suplementar motora, com o cátodo na região

supraorbitária(33). Foram selecionados e randomizados 25 pacientes com TOC que não responderam a um tratamento de primeira linha. Um dos grupos receberia o tratamento ativo, enquanto o outro grupo receberia o tratamento placebo, ambos por 5 dias, duas vezes ao dia. Neste estudo os autores encontraram que o tratamento ativo foi superior ao tratamento placebo.

Finalmente, o terceiro estudo avaliou 21 pacientes com TOC que receberam 10 sessões de 20 minutos (duas sessões ao dia, 2mA) de estimulação ativa ou placebo(34). O cátodo estava posicionado no córtex orbito-frontal e o ânodo sobre área cerebelar direita. Os pacientes que receberam o tratamento ativo obtiveram redução significativa dos sintomas do TOC após as 10 sessões quando comparados aos pacientes do grupo placebo. No entanto, não houve diferenças significativas quando os sintomas foram avaliados 1 mês e 3 meses após a estimulação. Os autores cogitaram que a falta de resposta poderia estar relacionada com o posicionamento dos eletrodos.

Com os estudos em ETCC disponíveis até o momento não é possível definir a eficácia desta modalidade em pacientes com TOC, nem os parâmetros ideais para a sua realização. A maioria das publicações consistem em relatos ou séries de casos. Os dois estudos com resultados positivos observaram resposta com estimulações opostas (estimulação catódica x anódica da região pré-suplementar motora) mas utilizando o mesmo alvo em uma pequena amostra de pacientes (32,33). Os principais relatos de caso e ensaios clínicos disponíveis até o momento foram listados nas tabelas 1 e 2. Diante deste cenário, consideramos justificado conduzir este estudo, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da ETCC em pacientes com TOC.

Tabela 01 – Características de estudos não controlados (relatos de caso, série de casos e estudos abertos) que reportaram ou avaliaram o tratamento do TOC com ETCC

Autor, ano / Tipo de estudo	N (quantidade de pacientes)	Tratamento medicamentoso durante o estudo /Tratamentos prévios	Posicionamento dos eletrodos e parâmetros	Resultados
Volpato e colaboradores, 2013(35) / Relato de Caso	1	Sim/Paciente resistente a mais de um tratamento farmacológico e TCC	Ânodo: pescoço Cátodo: F3* (CPFDL esquerdo) 2 mA, 20 min, 10 dias	Sem mudanças no escore de Y-BOCS após tratamento com ETCC e EMT
Narayanaswamy e colaboradores, 2015(25) / Relato de caso	2	Sim/Um paciente resistente a dois tratamentos farmacológicos prévios e não tolerou TCC. O segundo paciente resistente a dois tratamentos farmacológicos prévios.	Ânodo: área pré-suplementar motora esquerda Cátodo: região supraorbitária direita 2 mA, 2×20 min/dia, 10 dias	Melhora de 46% e 40% na escala Y-BOCS dos dois pacientes
Mondino e colaboradores, 2015(28) / Relato de caso	1	Sim/Paciente resistente a dois tratamentos farmacológicos prévios e TCC	Ânodo: córtex occipital direito Cátodo: FP1* 2 mA, 2×20 min/dia, 5 dias	Após um mês de sessões, 26% de melhora na escala Y-BOCS
D'Urso e colaboradores, 2016(26) / Relato de caso	1	Não/Paciente resistente a dois tratamentos farmacológicos prévios e TCC	Ativo: área pré-suplementar motora Referência: deltóide direito (“cross over” entre ativo e referência)	11% de piora (após 10 sessões de ETCC anódica) e 3% de melhora (após 10 sessões)

			2 mA, 20 min, 20 dias	catódicas) na escala Y-BOCS
Bation e colaboradores, 2016(36) / Estudo aberto	8	Apenas um paciente sem medicamentos/ Y-BOCS >16 apesar de dois tratamentos prévios com ISRS e TCC	Ânodo: cerebelo direito Cátodo: córtex orbitofrontal esquerdo 2 mA, 2×20 min/dia, 5 dias	26% de melhora na escala Y-BOCS
Silva e colaboradores, 2016(30) / Relato de caso	2	Sim/Pacientes resistentes a dois tratamentos farmacológicos prévios e TCC	Ânodo: músculo deltóide Cátodo: área suplementar motora 2 mA, 30 min, 20 dias	17% de melhora em um paciente, sem melhora no outro paciente nos escores da escala Y-BOCS
Goradel e colaboradores, 2016(37) / Relato de caso	1	Não/Falha a tratamentos prévios (estudo não especifica tipos de tratamentos).	Ânodo: FP1* Cátodo: FP2* 2 mA, 20 min, 10 dias	64% de melhora na escala Y-BOCS
Dinn e colaboradores, 2016(38)/ Estudo aberto	5	Sim/Falha a tratamento medicamentoso e psicoterapia (estudo não especifica tipos de medicamentos).	Ânodo: F3* (CPF DL esquerdo) Cátodo: FP2* 2 mA, 20 min, 15 dias	23% de melhora na escala Y-BOCS, no entanto, a melhora não foi sustentada
Palm e colaboradores, 2017(29) / Relato de caso	1	Sim/Falha a dois tratamentos farmacológicos e TCC	Ânodo: F3* (CPF DL esquerdo) Cátodo: F4* (CPF DL direito) 2 mA, 2×30 min (20 sessões em duas semanas)	22% de melhora na escala Y-BOCS

Hazari e colaboradores, 2016(27) / Relato de caso	1	Sim / Medicamentos (o estudo não especifica quais) e ECT	Ânodo: área pré-suplementar motora esquerda Cátodo: área supraorbitária direita 2 mA, 2×20 min/dia, 10 dias	80% de melhora na escala Y-BOCS
Harika-Germaineau e colaboradores, 2020(39) / Estudo aberto	20	Sim/Falha a um tratamento farmacológico e TCC	Cátodo: área suplementar motora Ânodo: área supraorbitária direita 2mA, 30min, 10 sessões	26% de melhora na escala Y-BOCS

*De acordo com o sistema de 10-20 EEG. Legenda: TCC: terapia cognitivo-comportamental; CPFDL: córtex pré-frontal dorsolateral; Y-BOCS: Escala Yale-Brown de Sintomas Obsessivos-Compulsivos; EMT: Estimulação Magnética Transcraniana; ISRS: inibidor seletivo da recepção de serotonina; ECT: eletroconvulsoterapia

Tabela 02 – Características dos estudos controlados que testaram a eficácia da ETCC no tratamento do TOC

Autor, ano / Tipo de estudo	N (quantidade de pacientes)	Tratamento medicamentoso / Tratamentos prévios	Posicionamento dos eletrodos e parâmetros	Resultados
D’Urso e colaboradores, 2016(32)/Ensaio clínico do tipo “cross-over”	10	Apenas um paciente sem medicamentos / Falha a um tratamento medicamentoso de primeira linha (ou recusa a tomar medicamento) e TCC.	Ativo: área pré-suplementar motora Referência: músculo deltoide direito* 2 mA, 20 min, 20 dias	Após estimulação catódica, 20% de melhora dos escores Y-BOCS*
Gowda e colaboradores, 2019(33)/Ensaio clínico	25	Sim / Falha a um tratamento de primeira linha	Ânodo: área pré-suplementar motora Cátodo: área supraorbitária direita 2 mA, 2x20 min/dia, 5 dias	22% de melhora do grupo ativo, redução estatisticamente superior ao grupo placebo
Bation e colaboradores, 2019(40)/Ensaio clínico	21	Sim / Falha a um ISRS prévio	Cátodo: córtex orbitofrontal Ânodo: cerebelo direito 2mA, 2x20min/dia, 10 dias	Sem diferenças entre o grupo ativo e placebo após 3 meses da aplicação das estimulações
Yoosefee e colaboradores, 2020(41)/Ensaio clínico	60	Sim/Pacientes com falha a ISRS eram excluídos	Ânodo: CPFDL esquerdo	Não houve diferença entre o grupo ativo e placebo

			Cátodo: córtex orbitofrontal direito 2mA, 20 min, 3 vezes por semana, por 8 semanas mais Fluoxetina 20mg	
--	--	--	---	--

*Os pacientes receberam 10 sessões de ETCC catódicas ou 10 sessões anódicas neste estudo “cross-over”. Se o paciente apresentasse piora no grupo em que foi inserido (catódico ou anódico) era colocado em outro grupo. Legenda: TCC: terapia cognitivo-comportamental; CPFDL: córtex pré-frontal dorsolateral; Y-BOCS: Escala Yale-Brown de Sintomas Obsessivos-Compulsivos; ISRS: inibidor seletivo da receptação de serotonina

OBJETIVOS E HIPÓTESE

Conforme foi descrito anteriormente, as opções terapêuticas para o tratamento do TOC apresentam diversas limitações, considerando que muitos pacientes não respondem ou podem apresentar efeitos colaterais com os tratamentos disponíveis. A ETCC é uma modalidade terapêutica que vem sendo estudada para diversos transtornos, com boa tolerabilidade e sem riscos de interações medicamentosas. No entanto, não há estudos suficientes que avaliem a sua eficácia e tolerabilidade em pacientes com TOC. Diante disso, este estudo foi conduzido visando avaliar a eficácia e a segurança da ETCC para o tratamento do TOC.

Objetivo primário

O objetivo primário deste estudo foi avaliar, em um ensaio clínico randomizado e duplo-cego de duração de 12 semanas, a eficácia da ETCC como tratamento do TOC para pacientes com TOC que não responderam a pelo menos um tratamento farmacológico prévio, tendo como desfecho primário a variação dos escores da escala Y-BOCS desde a linha de base até o fim do período de seguimento (12 semanas) nos grupos ativo e placebo.

Objetivos secundários

Como objetivos secundários, nos propusemos a:

- a) Avaliar a segurança da ETCC como tratamento de pacientes com TOC que não responderam a pelo menos um tratamento farmacológico prévio, utilizando a escala

SAFTEE (*Systematic Assessment for Treatment Emergent Effects*)(42) para mensurar possíveis eventos adversos durante o período da intervenção.

- b) Avaliar o impacto da ETCC na gravidade dos sintomas depressivos e ansiosos, avaliada pelas escalas Inventário de Depressão de Beck (BDI)(43) e Inventário de Ansiedade de Beck (BAI)(44), respectivamente, observando tais escores do início ao fim do seguimento (semana 12) e comparando os grupos ativo e placebo.
- c) Avaliar se houve diferença entre os grupos ativo e placebo na quantidade de pacientes considerados respondedores ao tratamento utilizando os critérios de resposta estabelecidos pelo consenso internacional(45). Este consenso estabelece que um paciente com TOC obtém resposta ao tratamento quando há uma redução maior ou igual a 35% na escala Y-BOCS juntamente com um escore de CGI-I de 1 ou 2 (muito melhor e melhor, respectivamente).

Hipóteses

Os pacientes que receberem tratamento com ETCC obterão redução dos sintomas do TOC significativamente superior aos pacientes que receberem o tratamento placebo.

MÉTODOS

Visão geral

Este estudo foi conduzido no Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC-FMUSP), entre abril de 2016 a agosto de 2018. Os procedimentos referentes à condução deste estudo estão de acordo com os requerimentos do Comitê de Ética em Pesquisa, com as recomendações estabelecidas na Declaração de Helsinki de 1975 e sua revisão em 2008(46). Todos os procedimentos envolvendo seres humanos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (1.015.347) e registrados na Plataforma ClinicalTrials (clinicaltrials.gov) com o registro NCT02743715. O estudo está reportado conforme as orientações do CONSORT para intervenções não-farmacológicas(47). As diferenças entre o projeto original e o descrito neste estudo foram descritas no Anexo 1.

Desenho do estudo

Conduzimos um ensaio clínico, randomizado e controlado por placebo. Quarenta e quatro pacientes foram randomizados em dois grupos paralelos (22 pacientes em cada grupo) e receberam 20 sessões diárias de ETCC ativas ou simuladas (placebo) por um período de 4 semanas (segunda-feira à sexta-feira). O protocolo teve duração total de 12 semanas, com avaliações dos pacientes na linha de base, na semana 6 e na semana 12. Apesar do tratamento ter duração de 4 semanas, a escolha de avaliar os pacientes na semana 6 foi adotada para acomodar qualquer reposição de sessão decorrente de faltas ou feriados. A avaliação final foi adotada na semana 12, alinhada com as diretrizes para o tratamento do TOC, que indicam a duração ideal de um ensaio clínico com ISRS entre 8-12 semanas(11) para se avaliar adequadamente a sua eficácia.

Os pacientes foram alocados para receber ETCC ativa ou simulada por meio de um método de alocação computacional (alocação adaptativa), desenhado para manter o equilíbrio entre os grupos quanto às variáveis previamente descritas como preditoras da resposta ao tratamento do TOC (sexo, idade, escore Y-BOCS na linha de base e quantidade de tratamentos prévios). Este método está descrito em Fossaluza e colaboradores, 2009(48) e já foi adotado em outros ensaios clínicos(49,50). Um membro do grupo (que não estava envolvido nas avaliações dos participantes ou nas análises estatísticas) inseriu os dados da alocação dos participantes no modelo de randomização computadorizada e obteve o código de alocação do grupo no qual o participante seria incluído. Então, este pesquisador informava este código à equipe que iria aplicar a ETCC, que então conduzia o tratamento de acordo com o grupo orientado pelo código. Todos os pesquisadores, com exceção do pesquisador que obteve o código de randomização e dos profissionais que aplicavam a ETCC, estavam cegos para os grupos de tratamento.

Participantes

Os participantes foram recrutados entre os pacientes que buscaram tratamento no Ambulatório do Programa Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo do IPq-HC-FMUSP. As chamadas para participar do estudo foram realizadas por meio eletrônico (mídias sociais). Os pacientes que se interessaram em participar do estudo receberam um texto informativo com um questionário eletrônico seguidos por uma triagem telefônica breve. Os indivíduos elegíveis foram convidados para uma entrevista presencial. A autora da tese (RMFS) foi a responsável pelo recrutamento dos pacientes da pesquisa. Os seguintes critérios de inclusão foram aplicados: idade de 18 a 65 anos; ter diagnóstico de TOC baseado nos

critérios do DSM-IV(51), ter escore na escala Y-BOCS na linha de base maior ou igual a 16 ou maior ou igual a 10 para a presença de apenas obsessões ou compulsões e falha na resposta a pelo menos um tratamento farmacológico de primeira-linha (um ISRS ou clomipramina, até a dose máxima recomendada ou tolerada, por ao menos 12 semanas).

Foram excluídos os pacientes com ideação suicida estruturada ou que haviam tido uma tentativa de suicídio nas quatro semanas anteriores ao recrutamento para o estudo. Foram excluídos pacientes com diagnóstico de transtorno de humor bipolar, transtorno por uso de substâncias, transtornos psicóticos (por exemplo, esquizofrenia) e demência. Além do objetivo de garantirmos uma amostra clinicamente mais homogênea, os efeitos da ETCC nestas comorbidades são incertos, considerando que há poucos ensaios clínicos avaliando a eficácia da ETCC em pacientes com transtorno bipolar ou transtornos psicóticos(24). Pacientes gestantes ou que tinham alguma contraindicação específica para o uso de ETCC (por exemplo, metais na cabeça) e comorbidades clínicas graves e instáveis (paciente em tratamento para câncer ou doenças autoimunes mais graves, por exemplo) também foram excluídos. Comorbidades psiquiátricas como transtornos depressivos e ansiosos não foram considerados critérios para exclusão.

O uso concomitante de alguns medicamentos (ISRS, clomipramina, antipsicóticos e benzodiazepínicos) foi permitido se as doses estivessem estáveis por ao menos 6 semanas previamente ao início do estudo. No entanto, para minimizar as interações farmacológicas e a ETCC, a máxima dose permitida de benzodiazepínicos foi 20mg/dia de diazepam ou equivalente(52). Para evitar a redução da efetividade da ETCC, o uso de outras drogas psicotrópicas (por exemplo, anticonvulsivantes, estabilizadores de humor e anticolinesterásico) não foi permitido. Todos os medicamentos utilizados no momento da

randomização foram mantidos na mesma dosagem durante todo o período do estudo. Os medicamentos foram prescritos e fornecidos no próprio Instituto de Psiquiatria, o que garantiu que as doses se mantiveram estáveis durante o estudo. Os pacientes foram instruídos a não iniciarem terapia comportamental durante o período do estudo. Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento após receberem orientações completas sobre o estudo.

Intervenção

Os pacientes receberam a ETCC com intensidade de 2mA por 30 minutos durante 20 dias úteis consecutivos (segunda a sexta-feira). A intensidade da corrente foi baseada em estudos de ETCC em psiquiatria, especialmente depressão e alguns relatos de casos utilizando a ETCC para o TOC disponíveis na época em que o estudo foi desenhado(24,53). As sessões foram conduzidas pela equipe do Serviço Integrado de Neuromodulação do IPq-HC-FMUSP. O aparelho utilizado (1×1 CT; Soterix Medical, New York, NY, USA) era conectado a dois eletrodos (25cm²), cada um deles dentro de uma esponja embebida em solução salina. Os eletrodos eram posicionados sobre o crânio na projeção das áreas cerebrais descritas por estudos prévios como relacionadas ao TOC(54). O cátodo foi posicionado sobre a área suplementar motora e o ânodo foi posicionado em região extra-cefálica, sobre o músculo deltóide direito.

Quando este estudo foi desenhado, não havia ensaios clínicos avaliando a ETCC em pacientes com TOC. A montagem dos eletrodos adotadas neste estudo foi escolhida de acordo com uma revisão sistemática de estudos que avaliaram a EMT e a estimulação cerebral profunda em pacientes com TOC, utilizando simulação computacional das correntes elétricas induzidas pelo ETCC(54). Esta revisão sugeriu que a montagem adotada poderia ser

promissora para modular regiões importantes para a fisiologia do TOC. Para a condução das sessões inativas (placebo), o aparelho era automaticamente desligado após 30 segundos de estimulação ativa. Este procedimento foi adotado para mimetizar as sensações da estimulação ativa. Este método tem sido considerado efetivo e é considerado padrão-ouro para condições placebo(55). Os pacientes randomizados para o grupo placebo tinham o direito de receber o tratamento ativo após o fim do período de seguimento do estudo.

Avaliações

A avaliação dos pacientes na linha de base incluiu medidas sócio demográficas e clínicas. As avaliações foram realizadas por psicólogos clínicos treinados, cegos para a alocação do tratamento e que avaliaram os pacientes utilizando os seguintes instrumentos:

- a) Escala Y-BOCS(56): esta escala foi utilizada para avaliar a gravidade dos sintomas do TOC na linha de base, na semana 6 e na semana 12. A escala é composta por 10 questões, 5 para obsessões e 5 para compulsões, que medem o tempo gasto, a interferência na funcionalidade, o incômodo e sofrimento associados, e a capacidade de resistir e controlar as obsessões e compulsões. Cada pergunta tem 5 respostas possíveis, variando de 0 a 4 pontos. O escore total pode variar de 0 a 40 pontos, sendo que quanto maior o escore, maior a gravidade. Optamos por utilizar esta escala por ser universalmente conhecida e amplamente utilizada nos estudos sobre o TOC, o que facilita a comparabilidade.
- b) Inventário de Depressão de Beck (*Beck Depression Inventory*, BDI)(43): avaliação da gravidade dos sintomas depressivos na linha de base, semana 6 e semana 12. O

inventário possui 21 questões com respostas fechadas, podendo o escore variar de 0 a 63. Este inventário também é usualmente utilizado em ensaios clínicos para a avaliação de sintomas depressivos.

- c) Inventário de Ansiedade de Beck (*Beck Anxiety Inventory*, BAI)(44): avaliação dos sintomas de ansiedade. Estas avaliações ocorreram na linha de base, na semana 6 e na semana 12. O inventário possui 21 questões com respostas fechadas, podendo o escore variar de 0 a 63. Este inventário também é utilizado em ensaios clínicos para a avaliação de sintomas ansiosos.

- d) Escala *Systematic Assessment for Treatment Emergent Effects* (SAFTEE)(42): avaliação dos efeitos adversos. Esta avaliação ocorreu semanalmente, enquanto ocorria o tratamento com a ETCC. Esta escala foi um dos primeiros instrumentos utilizados especificamente para a avaliação de eventos adversos em ensaios clínicos na psiquiatria.

- e) Escala de Impressão Clínica Global – sub-escala melhora global (*Clinical Global Impression – Improvement*, CGI-I)(57): utilizada para avaliar a melhora global do paciente ao final das 12 semanas de seguimento, em comparação à linha de base. Assim, comparada à condição do paciente na linha de base, os escores possíveis ao final das 12 semanas eram: 1 = muito melhor; 2 = melhor; 3 = um pouco melhor; 4 = sem alteração; 5 = um pouco pior; 6 = pior; 7 = muito pior. Nós utilizamos a CGI-I ao final do seguimento (semana 12).

Todos os instrumentos e as intervenções realizadas estão descritas na Tabela 03.

Tabela 03 – Cronograma de avaliações e intervenções

	ETCC	Y-BOCS	BDI	BAI	SAFTEE*	CGI-I**
Semana 1 (Linha de base)	X	X	X	X		
Semana 2	X	X			X	X
Semana 3	X	X			X	X
Semana 4	X	X			X	X
Semana 5		X			X	X
Semana 6		X	X	X		X
Semana 12		X	X	X		X

*A escala SAFTEE foi aplicada ao final da primeira semana de tratamento e uma semana após a última semana de tratamento - por este motivo, a aplicação ocorre da semana 2 à semana 5. ** A escala CGI-I refere-se à melhora global após o início do tratamento, e por este motivo não é aplicada na linha de base. Legenda: ETCC: estimulação elétrica transcraniana; BDI: Inventário de Depressão de Beck; BAI: Inventário de Ansiedade de Beck; SAFTEE: Systematic Assessment for Treatment Emergent Events; CGI-I: Escala de Impressão Clínica Global – sub-escala Melhora Global

Desfechos

O desfecho primário foi a avaliação dos sintomas de TOC avaliados pela escala Y-BOCS da linha de base até o fim do seguimento, na semana 12 entre os grupos ativo e placebo. Os desfechos secundários foram a avaliação dos sintomas depressivos e ansiosos, avaliados pelas escalas BDI e BAI da linha de base até a semana 12 e os efeitos adversos avaliados semanalmente durante o tratamento com ETCC pela SAFTEE.

Análise estatística

Cálculo do tamanho amostral

Quando este estudo foi elaborado, não havia ensaios clínicos utilizando a ETCC para pacientes com TOC. Dessa forma, o tamanho da amostra foi estimado com base em uma metanálise de estudos utilizando a EMT para o tratamento do TOC(58). Dessa forma, o tratamento ativo com EMT demonstrou ser superior ao placebo com g de Hedges de 0,59 ($z = 2,73$; $p = 0,006$) para um valor de $p=0,05$ e um poder de 95%. Utilizando estes parâmetros, a amostra total foi estimada em 33 pacientes. No entanto, consideramos uma perda de 30%, o que nos levou à amostra pretendida de 44 pacientes. As análises estatísticas foram realizadas no software R, versão 4.0.2 (lme4 package; R foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)(59). Os valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Variáveis contínuas

Para variáveis contínuas (como os escores das escalas Y-BOCS, BDI e BAI), foram realizadas análises de modelos lineares hierárquicos, assumindo uma relação linear contínua sobre o tempo com três medidas repetidas por paciente (na linha de base, semana 6 e semana 12). As medidas foram consideradas como aninhadas aos pacientes, assumindo uma estrutura de covariância não estruturada. As variáveis independentes foram tempo, grupo e suas interações. O declive (*slope*) e os interceptos foram consecutivamente incluídos como efeitos aleatórios para contabilizar a variação específica do paciente na linha de base e durante a sua trajetória. Os modelos aninhados foram comparados usando o teste de razão de verossimilhança (χ^2). A análise que foi conduzida utiliza todas as variáveis observadas disponíveis e não são necessários métodos de imputação para a análise por intenção de tratamento. Foi calculado o *d* de Cohen a partir das estimativas de regressão com a fórmula $d = \frac{\beta(\text{Time})}{SD_{raw}}$ (60) para estimar tamanhos de efeito para modelos de crescimento linear, na mesma métrica que para análises clássicas por medidas repetidas.

Variáveis categóricas

O teste qui-quadrado de Pearson com correção Yates foi utilizado para comparar a frequência de efeitos adversos entre os grupos. Além disso, o mesmo teste foi utilizado para comparar a resposta ao tratamento como uma variável categórica, seguindo os critérios de resposta estabelecidos por um consenso internacional(45). De acordo com este consenso, é considerado resposta ao tratamento quando o paciente apresenta redução $\geq 35\%$ do escore

YBOCS na linha de base associado a um escore da CGI-melhora global de 1 ou 2. Embora o estudo não tenha poder estatístico para avaliar a superioridade do tratamento ativo sobre o placebo utilizando este critério de resposta, esta análise permite comparar os resultados deste estudo com o de outros ensaios clínicos.

Regressão Linear

Finalmente, foi realizada uma regressão linear simples para avaliar se o efeito da ETCC sobre a gravidade dos sintomas depressivos poderia ser explicado por mudanças concomitantes nos sintomas do TOC e vice-versa. Esta análise foi conduzida considerando que em algumas situações clínicas a melhora dos sintomas do TOC pode ser secundária a uma melhora das comorbidades psiquiátricas (como sintomas depressivos, por exemplo).

Da mesma forma, foi avaliado se a melhora dos sintomas do TOC foi influenciada pela dosagem dos medicamentos que o paciente fazia uso, isto é, se a interação da ETCC e a dosagem dos medicamentos teria influência na melhora dos sintomas do TOC. Para isto, foi conduzida uma regressão logística, para avaliar a interação entre a resposta clínica e a dosagem dos medicamentos utilizados pelos pacientes no estudo (convertido em doses equivalentes de fluoxetina)(61). Tais análises foram conduzidas depois que o estudo foi concluído e não estavam previstas originalmente (análise *pos-hoc*). Foram incluídas como resultado das contribuições e questionamentos realizados pelos revisores das revistas às quais submetemos o artigo principal desta tese para publicação, e optamos, assim, por inclui-las nesta tese.

RESULTADOS

Participantes

A coleta de dados deste estudo ocorreu entre abril de 2016 e agosto de 2018. Neste período, 967 participantes foram triados por telefone ou e-mail após completarem um questionário eletrônico. Destes pacientes, 91 foram considerados potenciais participantes para o estudo em relação aos critérios de inclusão e exclusão e, assim, selecionados para uma triagem presencial. Por diversos motivos descritos na figura 1, 47 pacientes foram excluídos. Assim, 44 pacientes foram randomizados para receber o tratamento placebo (n=22) ou o tratamento ativo (n=22). Quarenta e dois pacientes (95%) completaram todas as sessões e dois pacientes abandonaram o estudo, sendo ambos do grupo placebo. Após a conclusão do tratamento, verificou-se que um paciente nunca havia recebido um tratamento convencional para o TOC e foi excluído do estudo por desvio de protocolo, de acordo com as orientações da Colaboração Cochrane(62). Desta forma, 43 pacientes foram incluídos na análise por intenção de tratamento. Na amostra, 60% dos participantes era do sexo feminino e 91% dos pacientes haviam falhado a dois ou mais tratamentos prévios. Os dois grupos de tratamento (ativo e placebo) não possuíam diferenças em relação aos dados clínicos e demográficos, conforme descrito na tabela 4.

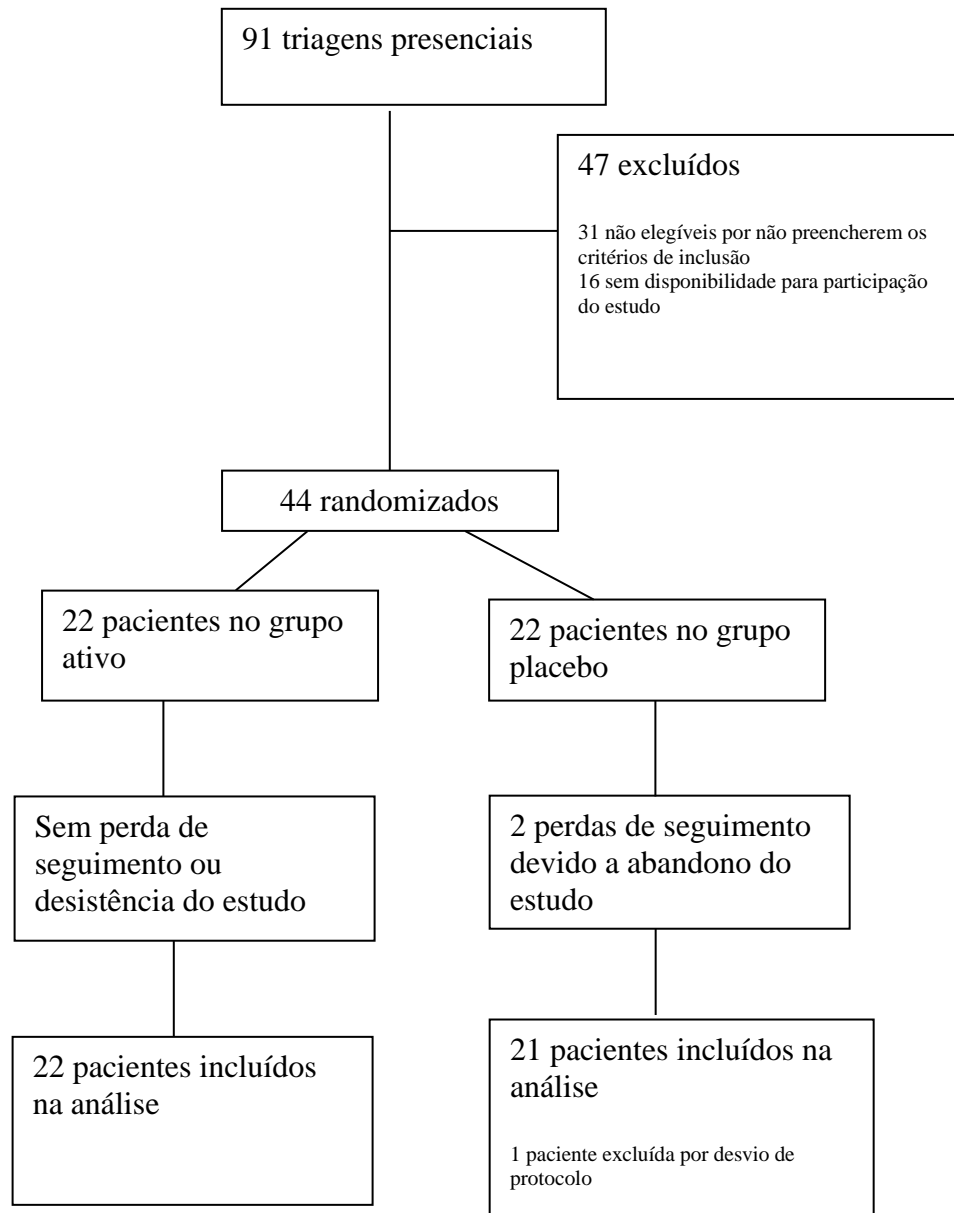
Figura 1 – Diagrama CONSORT

Tabela 4 – Dados clínicos e demográficos de 43 pacientes na linha de base

Características demográficas e clínicas	Grupo ETCC ativa (n=22)				Grupo placebo (n=21)			
	n	Média	%	DP	n	Média	%	DP
Características demográficas								
Idade (em anos)	22	38,41		10,95	21	36,9		12,23
Sexo (feminino)	13		59		13		62	
Ocupação (sem atividade laboral)	12		55		6		29	
Estado civil (não casado)	13		59		14		67	
Etnia (declaram-se caucasianos)	19		86		19		90	
Características Clínicas								
Escore na escala Y-BOCS	22	30,64		5,47	21	29,24		6,65
Tratamentos prévios (mais de um) ^a	20		91		19		90	
Tratamento farmacológico em uso								
Monoterapia com ISRS ou clomipramina, ou combinação de ISRS e clomipramina	16		73		17		81	
Associação de ISRS ou clomipramina com antipsicótico	4		18		2		10	
Nenhum tratamento farmacológico	2		9		2		10	
Comorbidades Psiquiátricas								
Transtorno de Ansiedade	20		91		16		76	

Generalizada								
Episódio depressivo atual	20		91		14		67	
Episódio depressivo prévio	17		77		11		52	
Transtorno do Estresse Pós-traumático	4		18		2		10	
Ansiedade social	3		14		2		10	
Transtorno de Pânico	2		9		2		10	
Transtorno de Ansiedade de Separação	2		9		2		10	
Transtorno de Escoriação	1		5		1		5	
Tricotilomania	2		9		0		0	
Fobia específica	1		5		0		0	

Legenda: ETCC: estimulação elétrica transcraniana; Y-BOCS: Escala Yale-Brown de Sintomas Obsessivo-Compulsivos; ISRS: inibidor seletivo de receptação de serotonina. ^a tratamento prévio com ISRS ou TCC

Desfecho primário

Foi encontrada uma interação significativa entre tempo e grupo ($F_{1,84.06} = 84,06$; $p = 0,030$), demonstrando que a redução do escore Y-BOCS na linha de base do grupo ativo foi superior à do grupo placebo (d de Cohen: 0,62 (0,06–1,18), $p = 0,03$) ao final do seguimento (12 semanas), como pode ser visto na tabela 5 e figura 2. Isto é, os escores da escala Y-BOCS se modificaram de maneira significativa no decorrer do tempo, mas também considerando o grupo. Foi observada redução na média dos escores da Y-BOCS de 21,8% no grupo ativo e 10,2% no grupo placebo. O ajuste do modelo ideal foi encontrado para uma solução de inclinação fixa e interceptação aleatória, considerando que incluir mudanças sintomáticas como um fator aleatório não resultaria em melhora significativa do modelo ($\chi^2 = 1,98$; $p = 0,371$).

Tabela 5. Desfecho primário (avaliação dos sintomas do TOC por meio da escala Y-BOCS) e desfechos secundários (avaliação dos sintomas depressivos e ansiosos avaliados pelas escalas BDI e BAI, respectivamente)

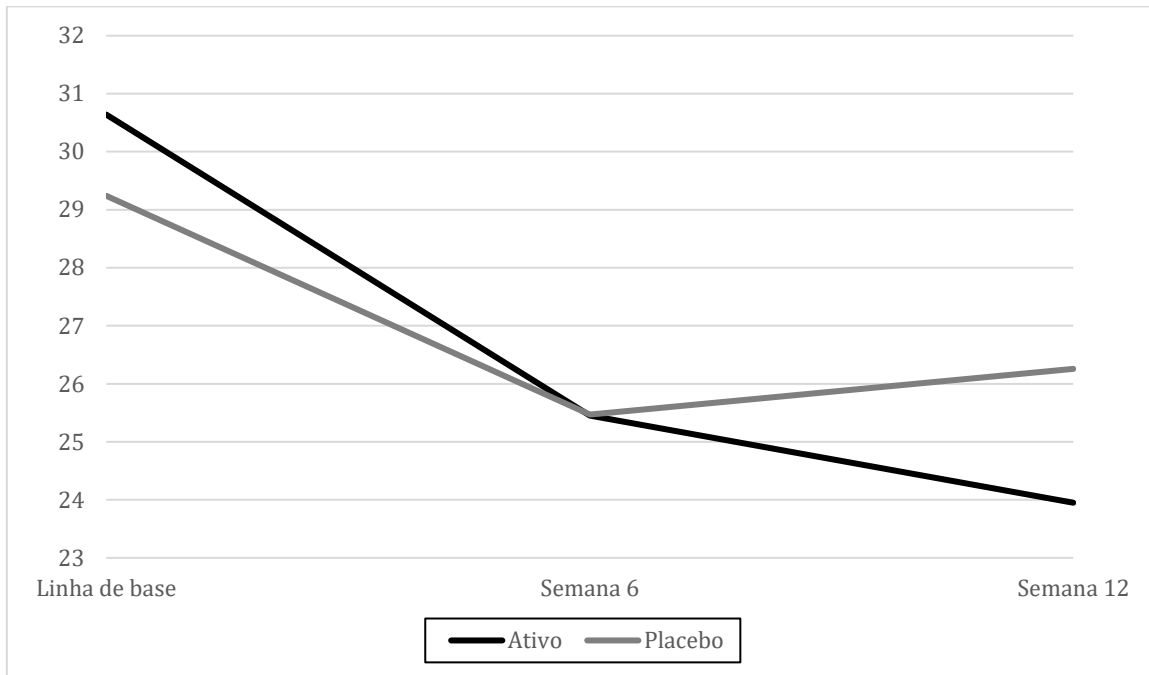
Score	Grupo	Linha de Base		Semana 6		Semana 12		P ¹	Cohen's d (95% IC) ²
		Média	DP	Média	DP	Média	DP		
Y-BOCS	Ativo	30,64	5,47	25,45	6,27	23,95	7,01	,030	0,62 (0,06 a 1,18)
	Placebo	29,24	6,65	25,47	6,43	26,26	5,69		
BDI, média (DP)	Ativo	21,81	8,30	18,00	7,04	17,67	7,51	,086	0,43 (-0,06 a 0,92)
	Placebo	19,10	10,47	18,47	13,05	19,42	10,64		
BAI, média (DP)	Ativo	19,14	9,59	14,95	7,91	13,67	8,84	,059	0,48 (-0,02 a 0,97)
	Placebo	17,19	10,42	15,00	12,32	16,37	13,33		

Legenda: ETCC: estimulação elétrica transcraniana; Y-BOCS: Escala Yale-Brown de Sintomas Obsessivo-Compulsivos; BDI: Inventário de Depressão de Beck; BAI: Inventário de Ansiedade de Beck

¹ Baseado na média, com as correções na linha de base, como observado pela análise por modelo hierárquico linear, incluindo as 3 avaliações

² Tamanho de efeito entre os grupos

Figura 2 – Mudanças dos sintomas do TOC no decorrer do tempo nos grupos ativo e placebo (média da Y-BOCS)



Legenda: no eixo vertical observa-se o valor da média da escala Y-BOCS, no eixo horizontal os respectivos períodos de tempo

Desfechos secundários

Eventos adversos

Não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo placebo e ativo em relação à presença de efeitos colaterais. A presença de algum efeito colateral foi de 23% no grupo ativo e 38% no grupo placebo ($\chi^2 = 0,585$; $P = 0,445$). Também não houve diferenças em relação à quantidade de efeitos colaterais reportados (8 e 9 nos grupos ativos e placebo, respectivamente). Em relação à gravidade, a maioria dos eventos foi considerada leve. Embora 3 eventos tenham sido considerados moderados, nenhum deles necessitou de intervenção. Os eventos adversos moderados foram sonolência (em um paciente do grupo ativo), mudança de apetite (em outro paciente do grupo ativo) e tiques motores (em paciente do grupo placebo). A taxa de perda do estudo foi de 5% (dois pacientes do grupo placebo desistiram do estudo). A desistência não foi relacionada com a presença de efeitos adversos.

Tabela 06 – Frequência de eventos adversos avaliados pela escala SAFTEE (*Systematic Assessment for Treatment Emergent Effects*)

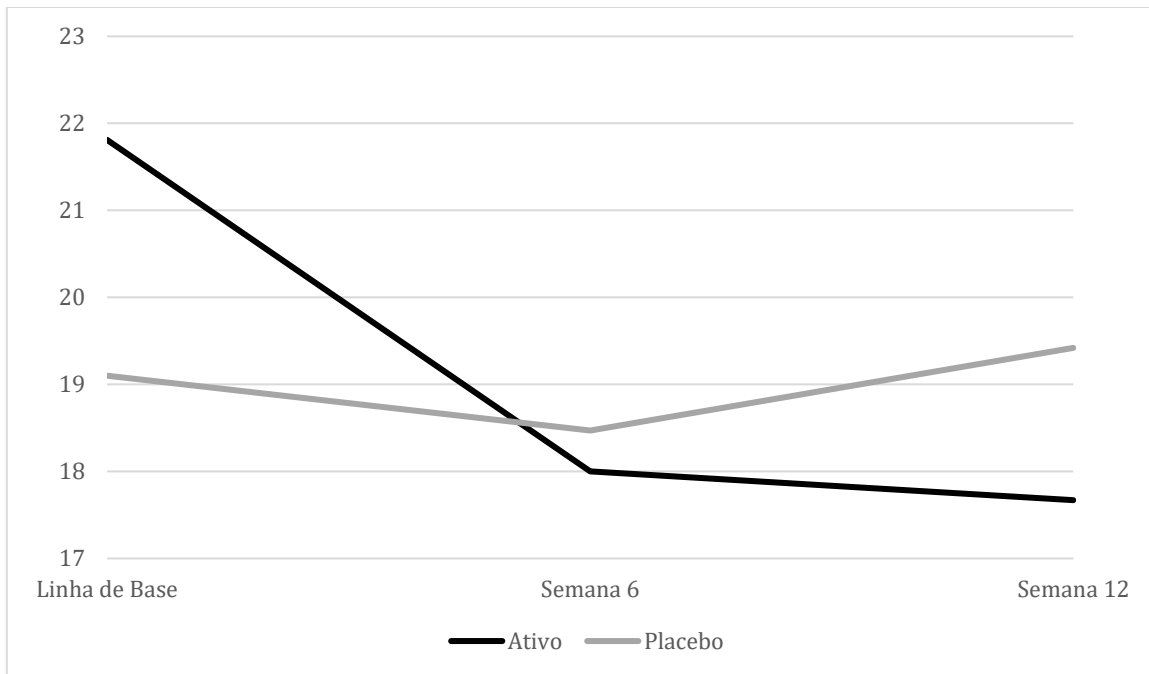
Eventos adversos	No. (%)		<i>P</i> ^a
	Grupo ativo (n = 22)	Grupo placebo (n = 21)	
Boca seca	1 (5)	0	
Mudança no apetite	1 (5)	0	
Cefaleia	1 (5)	2 (10)	
Tontura	2 (9)	1 (5)	
Sonolência	2 (9)	4 (19)	
Queixas relacionadas com a memória	1 (5)	0	
Irregularidade menstrual	0	1 (5)	
Tiques motores	0	1 (5)	
Total	8	9	.902

^a Comparação entre os grupos (χ^2) do número total de eventos adversos

Sintomas depressivos e ansiosos

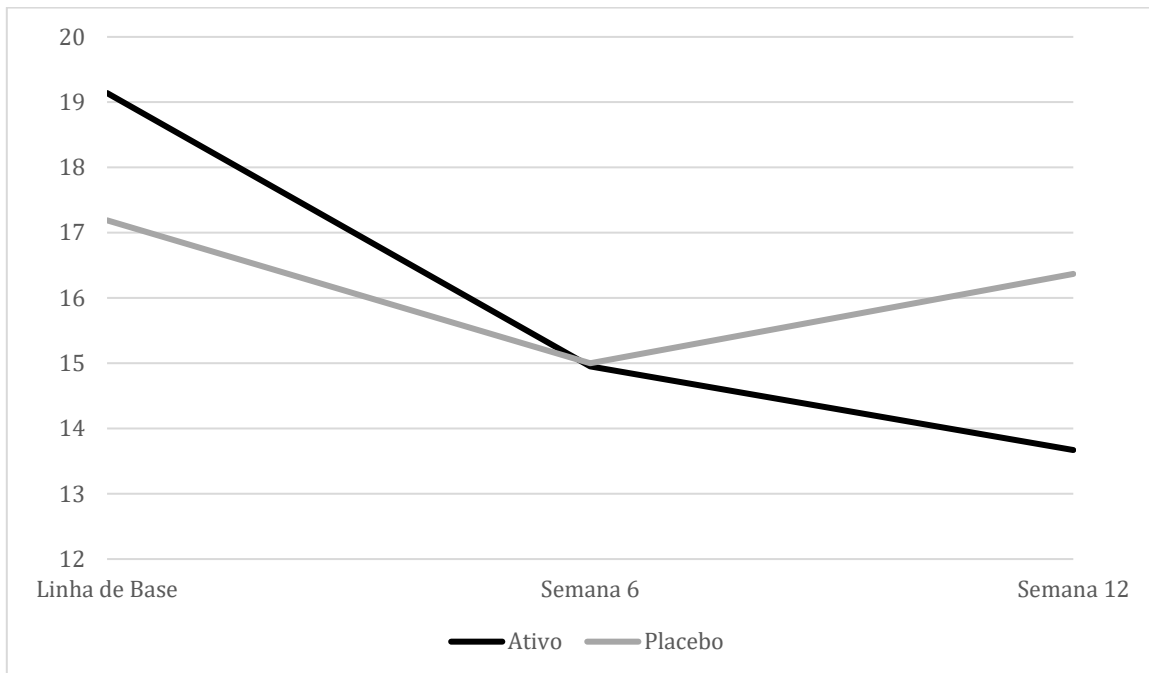
Houve redução dos sintomas depressivos e ansiosos no grupo ativo, quantitativamente superior ao grupo placebo. No entanto, não encontramos diferenças estatisticamente significativas ao comparar o grupo ativo e placebo, tanto em relação aos sintomas depressivos ($F_{1,75,79}=3,01$; d de Cohen: 0,43 (-0,06-0,92); $p = 0,086$) quando em relação aos sintomas ansiosos ($F_{1,76,21}=3,66$; d de Cohen: 0,48 (-0,02-0,97); $p = 0,059$), como pode ser visto na Tabela 05 e Figuras 3 e 4.

Figura 3 – Mudanças dos sintomas depressivos no decorrer do tempo nos grupos ativo e placebo (média da escala BDI)



Legenda: no eixo vertical observa-se o valor da média da escala BDI (Inventário de Depressão de Beck), e no eixo horizontal os respectivos períodos de tempo

Figura 4 – Mudanças dos sintomas ansiosos no decorrer do tempo nos grupos ativo e placebo (média da escala BAI)



Legenda: no eixo vertical observa-se o valor da média da escala BAI (Inventário de Ansiedade de Beck) e no eixo horizontal os respectivos períodos de tempo

Proporção de respondedores nos grupos ativo e placebo

Considerando os critérios de resposta proposto por um consenso internacional de especialistas(45), não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre o número de respondedores do grupo ativo e do grupo placebo. Quatro pacientes do grupo ativo (19%) e um paciente do grupo placebo (5%) atingiram o critério de resposta estabelecido internacionalmente ($\chi^2 = 1,01$; $P = 0,314$).

Resultados das análises exploratórias: correlação entre resposta clínica e outras variáveis

Na primeira análise de regressão, avaliou-se a possibilidade de que as mudanças no escore da escala Y-BOCS (entre a linha de base e a semana 12) estivessem relacionadas com as mudanças dos sintomas depressivos. No entanto, não foi encontrada correlação em relação à melhora das duas variáveis, nem considerando a amostra inteira ($b=14,05$; $SE=3,22$; $r^2 = 0,01$; $p=0,46$) nem considerando apenas o grupo ativo ($b=18,87$; $SE=4,29$; $r^2 = 0,11$; $p=0,13$). Foi também conduzida uma análise para o parâmetro inverso (se as mudanças nos sintomas depressivos poderiam influenciar nos sintomas do TOC) e também não foi encontrada correlação, tanto para a amostra inteira ($b=14,05$; $SE=3,22$; $r^2 = 0,01$; $p=0,46$) quando para o grupo ativo ($b=18,87$; $SE=4,29$; $r^2 = 0,11$; $p=0,13$). A segunda análise de regressão avaliou se a interação da ETCC com a dose de medicamentos em uso exerceria influência na resposta clínica avaliada pela escala Y-BOCS e também não foi encontrada correlação. ($F=3,06$; $P=0,084$).

DISCUSSÃO

De acordo com a nossa hipótese inicial, o tratamento com a ETCC ativa foi superior ao tratamento placebo na redução dos sintomas obsessivo-compulsivos em uma amostra de pacientes com TOC resistentes ao tratamento e com diversas comorbidades psiquiátricas. Embora a melhora dos sintomas depressivos e ansiosos tenha sido superior no grupo de tratamento ativo em relação ao grupo placebo, esta diferença não foi estatisticamente significativa. A ETCC foi um tratamento seguro e bem tolerado, como foi evidenciado pela baixa taxa de desistências no estudo e pelo perfil de efeitos colaterais apresentados, com pouca gravidade. Além disso, é importante considerar que o tratamento foi aplicado em pacientes com TOC e diversas comorbidades psiquiátricas, em uso de doses altas de ISRS, o que confere validade externa ao estudo em relação a pacientes com TOC resistentes ao tratamento.

Desfecho primário

Os nossos resultados corroboram os achados de estudos não controlados prévios que também estimularam a área suplementar motora. Um recente ensaio clínico aberto avaliou a eficácia da ETCC com o cátodo sobre a área suplementar motora e o ânodo sobre a região supraorbitária direita em uma amostra de 21 pacientes com TOC resistentes ao tratamento(39). Os autores encontraram uma redução de 26% nos escores Y-BOCS da linha de base até 3 meses de seguimento. Foi observado que 15% (3) dos pacientes foram considerados respondedores. Estes resultados são bastante similares aos encontrados no presente estudo (redução média de 21,8% nos scores Y-BOCS e 19% dos pacientes considerados respondedores). Além disso, um estudo “*cross-over*” observou que a

estimulação catódica seria superior à estimulação anódica sobre a região pré-suplementar motora em pacientes com TOC(32), uma montagem similar à utilizada no presente estudo, o que também confirma os achados.

Os nossos resultados também vão ao encontro daqueles de um ensaio clínico randomizado conduzido por Gowda e colaboradores, com amostragem menor(33). Neste estudo, 25 pacientes com TOC receberam duas sessões de ETCC ao dia por 10 dias, com uma montagem diferente da adotada neste estudo (ânodo sobre a área pré-suplementar motora com o cátodo sobre a região supraorbitária direita e o presente estudo cátodo sobre área suplementar motora e ânodo sobre o músculo deltóide direito). Os autores encontraram que os pacientes no grupo ativo tiveram resposta ao tratamento superior (4 de 12 foram considerados respondedores) ao grupo placebo (nenhum paciente de um grupo de 12). Por outro lado, em nosso estudo não encontramos diferença entre os grupos em relação ao número de pacientes respondedores considerando os critérios de resposta baseado em consenso internacional de especialistas(45). Os pacientes de nossa amostra eram mais velhos, apresentavam maiores escores da Y-BOCS na linha de base, contavam com mais falhas a tratamentos prévios e tinham mais comorbidades psiquiátricas – o que pode ter contribuído para que não fossem encontradas diferenças entre o número de respondedores entre os grupos.

Apesar de não termos encontrados diferenças estatisticamente significativas em relação ao número de respondedores, uma redução de sintomas de 21,8% pode ser considerada importante considerando as opções de tratamentos disponíveis. É possível que a eficácia da ETCC seja maior em pacientes com TOC menos grave ou em pacientes que tenham falhado a menos tratamentos prévios. Além disso, possivelmente um maior tamanho

de efeito poderia ser observado se fossem aplicadas um maior número de sessões. No entanto, optamos por 20 sessões considerando a sobrecarga da participação no estudo sobre o paciente, considerando as vindas ao hospital e o tempo de seguimento no estudo.

Desfechos secundários

Neste estudo, a diferença entre o grupo ativo e placebo em relação aos sintomas de TOC fica progressivamente evidente no decorrer do tempo, sendo que tal diferença é maior e estatisticamente significativa na semana 12. Este resultado pode sugerir que a ETCC produza uma resposta mais tardia, tal como foi observado em outros ensaios clínicos. O ensaio aberto mencionado acima, por exemplo, observou melhora com o tratamento até 45 dias após o seu início(39). Além disso, em tratamentos para TOC envolvendo antidepressivos, os pacientes apresentam resposta ao tratamento após 8-12 semanas de seu início(11). Desta forma, é possível que tratamentos em neuromodulação para TOC devam considerar um período maior de seguimento para avaliar melhor os efeitos da intervenção.

Os efeitos mais tardios da neuromodulação podem ser explicados por diversos fatores: a) há uma resposta marcada do grupo placebo no início do tratamento, possivelmente relacionado a fatores como regressão à média, visitas ao hospital, interação com a equipe e alta expectativa com os resultados do estudo, que vão reduzindo no decorrer do tempo; b) é possível que o tratamento com ETCC envolva neuroplasticidade a longo prazo, o que pode demorar para se refletir em resposta clínica, tal como ocorreu em um estudo com 245 pacientes com depressão no qual os efeitos da ETCC demoraram 8 semanas para surgirem enquanto o efeito do tratamento farmacológico foi mais precoce(63).

Não foram encontradas diferenças entre o grupo ativo e placebo em relação aos sintomas depressivos e ansiosos após o tratamento com ETCC, o que sugere alguma especificidade da montagem para os sintomas do TOC. Embora a melhora dos sintomas do TOC possa ocorrer secundariamente a efeitos antidepressivos da ETCC, não foram encontradas correlação entre a melhora dos sintomas depressivos e a melhora do TOC na amostra inteira e no grupo ativo, tal como reportado também em outro estudo que avaliou ETCC e pacientes com TOC(39).

O tratamento aplicado no grupo ativo e no grupo placebo foi bem tolerado, como evidenciado pela ausência de efeitos adversos graves e ausência de desistências ao tratamento relacionadas com tolerabilidade. Nenhum efeito adverso encontrado necessitou de intervenção. Embora o grupo placebo tenha apresentado mais efeitos adversos do que o grupo ativo, esta diferença não foi estatisticamente significativa.

A tolerabilidade pode ser uma vantagem da ETCC sobre os tratamentos farmacológicos combinados, tendo em vista que este tratamento parecer ter menos efeitos adversos do que diversas estratégias farmacológicas utilizadas no tratamento do TOC. A combinação de ISRS com antipsicóticos pode estar associada com o desenvolvimento da síndrome metabólica e aumento do risco cardiovascular(64). A combinação de ISRS com clomipramina deve ser realizada com cuidado, considerando o risco de síndrome serotoninérgica(65). Além disso, a combinação de ISRS e riluzole e a n-acetil-cisteína (NAC), agentes glutamatérgicos, parece ter pequeno tamanho de efeito (49,66). Desta forma, nossos resultados sugerem que a ETCC tem potencial para se estabelecer como um tratamento adjuvante eficaz e bem tolerado.

Na tentativa de responder à questão do possível impacto dos ISRS sobre a atividade da ETCC, convertemos a dose dos antidepressivos em uso pelos pacientes do estudo em doses equivalentes de fluoxetina, e as correlacionamos com a resposta clínica (mudança dos sintomas do TOC). No entanto, não encontramos correlação entre as variáveis. Um estudo avaliou que a aplicação crônica de ISRS em indivíduos saudáveis pode aumentar e estender a duração da facilitação induzida pela ETCC anódica, enquanto pode converter a inibição induzida pela estimulação catódica em facilitação(67). Em um estudo fatorial, Brunoni e colaboradores mostraram que a ETCC combinada com o antidepressivo sertralina foi mais eficaz do que cada tratamento isolado na melhora da depressão(68). No entanto, mais estudos são necessários para esclarecer a relação entre o uso de ISRS e os efeitos da ETCC.

Perspectivas

As montagens adotadas nos estudos com ETCC são frequentemente baseadas nas montagens adotadas nos estudos com EMT. No entanto, os estudos que avaliaram a eficácia da EMT para o TOC apresentam resultados heterogêneos, que podem ser relacionados com o fato de estimularem regiões distintas. Uma revisão sistemática recente demonstrou que a EMT de baixa frequência sobre a área suplementar motora pode ser efetiva para os sintomas do TOC(18). A montagem adotada no presente estudo foi escolhida com base em uma revisão sistemática que avaliou as montagens utilizadas em estudos que utilizaram a EMT e a estimulação cerebral profunda para o tratamento do TOC, por meio de simulação computacional(54). A revisão sistemática sugeriu que a estimulação catódica da área pré-suplementar motora e o ânodo em região extra-cefálica poderia ser promissora para atingir regiões relacionadas com o TOC, montagem similar à utilizada neste estudo.

A revisão citada, somadas aos resultados do estudo “cross-over” demonstrando que a estimulação catódica ao invés da anódica sobre a região pré-suplementar motora melhorou significativamente os sintomas de TOC(32), parecem sugerir que a estimulação catódica desta região poderia ser efetiva. Harika-Germaneu e colaboradores consideraram que a estimulação catódica da área suplementar motora associada ao ânodo sobre a região supraorbitária direita poderiam reduzir os sintomas obsessivo-compulsivos ao modular a atividade neuronal do circuito orbitofrontal-estriato-pálido-talâmico(39). Desta forma, é possível que a inibição da área suplementar motora com TMS em baixa frequência ou por meio de estimulação catódica melhore os sintomas do TOC.

Por outro lado, autores de um ensaio clínico com 25 pacientes com TOC optaram por utilizar uma montagem com o ânodo sobre a área suplementar motora, baseado em relatos de caso prévios. Neste ensaio clínico observou-se que a estimulação anódica era superior ao tratamento placebo(33). Considerando os estudos que utilizam as duas polaridades na mesma região cerebral e encontram resposta, é possível também que a região atingida seja mais importante para a resposta clínica do que a polaridade, uma vez que a polaridade pode ser alterada ou até mesmo invertida de acordo com fatores individuais como atividade cortical basal e medicamentos. Dessa forma, estudos futuros que possam avaliar a resposta clínica associada com neuroimagem e avaliações neuropsicológicas poderão elucidar este ponto.

Algumas perspectivas de estudos futuros incluem tentar melhorar a limitação da relativa baixa focalidade da ETCC. Neste ponto, uma possível alternativa seria a ETCC de alta definição (HD-tDCS), que pode induzir campos elétricos mais elevados nas regiões de interesse com campos elétricos baixos ou ausentes nas redondezas. No entanto, não está claro se esta abordagem se reflete em melhores respostas clínicas(69). Além disso, nossos

resultados podem ser empregados na concepção de futuros ensaios clínicos utilizando ETCC e metanálises que visem avaliar a eficácia da ETCC para TOC comparando com outras montagens de eletrodos.

Na prática, existem algumas barreiras para a implementação da ETCC na prática clínica caso o seu papel no tratamento do TOC fique estabelecido e comprovado por outros estudos avaliando diferentes perfis de pacientes. Uma destas barreiras é o tempo de resposta ao tratamento, visto que nós demonstramos que os efeitos da ETCC foram mais tardios e ficaram mais evidentes após várias semanas de tratamento. Isto pode gerar um problema de adesão, considerando a sua utilização na prática clínica. Além disso, enquanto a ETCC requer aplicações diárias por 30 minutos, a ingestão diária de comprimidos é mais fácil e rápida. Por outro lado, a ETCC tem vantagens como a portabilidade quando comparada com outros aparelhos de neuromodulação e menos efeitos adversos do que os psicofármacos utilizados como estratégia de potencialização medicamentosa no TOC. É importante ressaltar que a montagem utilizada neste estudo é relativamente fácil de usar comparada com outras formas de montagem que utilizam neuronavegação.

Finalmente, a combinação da ETCC e outras modalidades de tratamento como a TCC pode ser uma estratégia promissora para pacientes que são resistentes ao tratamento farmacológico ou não toleram os efeitos adversos dos medicamentos, tendo em vista o efeito sinérgico dessas duas estratégias para o tratamento da depressão unipolar. Todavia, questões sobre a combinação destes dois tratamentos para o manejo do TOC ainda são perguntas-chave para as próximas pesquisas.

Limitações do estudo

Algumas limitações deste estudo merecem consideração. Primeiramente, o estudo foi conduzido em um hospital terciário, o que favoreceu o recrutamento de pacientes com maior gravidade. Além disso, os pacientes não foram avaliados quanto à sua percepção em relação ao cegamento do estudo. No entanto, as últimas atualizações do CONSORT não recomendam a avaliação do cegamento dos participantes, pela dificuldade em determinar em quais situações os pacientes acertam o seu tratamento (por cegamento insuficiente ou por resposta clínica)(47). Pontuamos também que apesar do cálculo apropriado do tamanho amostral, baseados em estudos de EMT, nossa amostra pode ser considerada pequena, sendo necessário replicar nossos achados em amostras maiores. Por outro lado, pontos fortes do estudo incluem a alocação computacional, que permitiu o balanceamento entre os grupos quanto a fatores que frequentemente influenciam o tratamento, o tempo relativamente longo de seguimento e a taxa bastante baixa de desistências do estudo.

CONCLUSÃO

O estudo atual fornece evidências de que o tratamento com ETCC ativo foi superior ao tratamento placebo na redução dos sintomas de TOC em uma amostra de pacientes resistentes ao tratamento e com múltiplas comorbidades. Como a nossa amostra foi composta de pacientes com TOC grave, o achado de que o tratamento ativo foi superior ao placebo é clinicamente relevante. Além disso, o baixo custo da técnica e o seu perfil de tolerabilidade apontam para a necessidade de outros estudos que avaliem a sua efetividade em pacientes com TOC menos grave, em pacientes que tenham contra-indicação ao uso de ISRS, que se recusem a tomar medicamentos ou se engajar em psicoterapias.

ANEXOS

Anexo 1- Mudanças do estudo em relação ao projeto original

Em relação ao projeto original, foram realizadas algumas mudanças, devidamente reportadas na plataforma ClinicalTrials.gov. Primeiramente, foram utilizados os Inventário de Depressão e Ansiedade de Beck para a avaliação de sintomas depressivos e ansiosos. O projeto original previa a aplicação da escala de Hamilton e o Inventário de Depressão e Ansiedade de Beck. Optamos pela utilização de apenas uma escala visando reduzir o tempo de entrevista e a sobrecarga sobre os avaliadores e participantes do estudo. Além disso, adicionou-se como critério de inclusão o escore inicial Y-BOCS > 10 para pacientes que apresentavam apenas obsessões ou apenas compulsões, pois tal perfil de pacientes não estava previsto nos critérios de inclusão iniciais. A idade de recrutamento dos pacientes inicialmente era de 14 a 65 anos, mas foi alterado para 18 a 65 anos, com o objetivo de se ter uma amostra mais homogênea e considerando os diferentes níveis de maturidade cerebral entre adolescentes e adultos. Foram incluídos pacientes que não responderam a um ou mais tratamentos, embora o planejamento inicial fosse incluir apenas pacientes não respondedores a um tratamento. Tal decisão foi pautada pelos objetivos de conferir maior validade externa ao estudo em relação aos pacientes resistentes ao tratamento, e de conciliar os objetivos científicos do estudo com a demanda dos pacientes que procuram tratamento no Instituto de Psiquiatria, que apresentam perfil de gravidade maior.

Anexo 2- Termo de consentimento livre e esclarecido

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 Estimulação elétrica por corrente contínua no tratamento do transtorno obsessivo compulsivo: Um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, placebo controlado. PESQUISADOR: Renata de Melo Felipe da Silva CARGO/FUNÇÃO: **MÉDICA PSIQUIATRA** INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL No **177530** UNIDADE DO HCFMUSP: **INSTITUTO DE PSIQUIATRIA – HC-FMUSP**

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO

RISCO BAIXO

RISCO MÉDIO

RISCO MAIOR

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 MESES

1 – Desenho do estudo e objetivo(s): Você está sendo convidado para participar de uma pesquisa com um aparelho (estimulação com corrente elétrica de baixa intensidade) que existe para o tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). Como você talvez já saiba, os remédios para o tratamento do TOC podem apresentar diversos efeitos adversos ou podem não fazer efeito. Nosso objetivo é avaliar este novo tratamento. Se você aceitar participar dessa pesquisa, você continuará recebendo tratamento com remédio e receberá juntamente a estimulação, que poderá ser elétrica ou placebo. O placebo não faz nenhum efeito, e é usado para que se possa estudar o que acontece com o paciente que não recebe o tratamento proposto. Desta maneira, você poderá ser sorteado para receber um dos tratamentos ativos ou o tratamento placebo (a chance de você

receber o tratamento placebo é de 50%, pela forma que realizamos o sorteio). A escolha dos grupos será por sorteio. Este aparelho tem sido utilizado para o tratamento da depressão. Ele gera uma corrente de intensidade muito baixa (que praticamente não é perceptível) e essa corrente é dirigida para o seu cérebro através de duas esponjas que funcionam como eletrodos. Esse tratamento não causa dor, você não sentirá nada, a não ser um pouco de formigamento no couro cabeludo; algumas pessoas sentem um zumbido assim que o aparelho é ligado, mas que desaparece depois de menos de um minuto. Durante a estimulação, você ficará acordado por todo o tempo, acompanhando tudo o que for feito. O estudo irá verificar se essa estimulação funciona bem para o tratamento do TOC, como os remédios. Além disso, você também será convidado para realizar vários tipos de exames, que incluem análises de sangue, da variabilidade da frequência cardíaca, de desempenho neuropsicológico e de excitabilidade cortical motora. Queremos realizar todos estes exames pois pessoas com TOC costumam apresentar alterações nos mesmos. Além disso, o tipo de alteração pode nos ajudar a dizer se haverá uma melhora do quadro clínico. Assim, no futuro, poderemos fazer estes exames em outras pessoas com TOC e, com o resultado destes exames, tentar prever qual tratamento (estimulação ou remédio) melhor se adequa para aquela pessoa.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros; Como explicado acima, caso você seja escolhido para o grupo que vai receber a estimulação elétrica placebo, a pesquisa não vai mudar em quase nada a sua doença durante o período do estudo e você será acompanhado de perto por nossa equipe para que possamos intervir caso haja uma piora em sua condição. Se você for sorteado para o grupo que vai receber a estimulação, você poderá apresentar uma melhora da doença. Para avaliar a sua melhora, você vai responder a algumas perguntas de um questionário que foi feito para ver a melhora dos sintomas. Você responderá a estas perguntas no começo, no meio e no final do estudo. Além disso, aqueles exames previamente mencionados são repetidos, para que verifiquemos se a doença também melhora nos exames.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados – Caso você aceite participar deste estudo, há uma fase inicial de coleta de dados clínicos que ocorre no Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da USP USP (IPq HC-USP). Nesta fase realizaremos uma série de perguntas para verificar a gravidade de sua doença, e você também responderá a alguns questionários. Também realizaremos os seguintes exames, com finalidade de pesquisa:

- 1) Coleta de sangue – para análise de dosagem de alguns biomarcadores.
- 2) Variabilidade da frequência cardíaca – utilizando um aparelho parecido com um eletrocardiograma.
- 3) Atividade elétrica do cérebro – em que usamos um aparelho chamado “estimulação magnética transcraniana” para verificar o quanto seu cérebro “reage” a um estímulo eletromagnético. Este exame é totalmente indolor, dura menos de 15 minutos e é usado em vários centros de pesquisa no mundo.
- 4) Ressonância Magnética do Cérebro – sendo o procedimento igual a um exame comum de ressonância. Este exame é indolor e não contém radiação. Devido ao campo magnético gerado, pessoas que possuam próteses metálicas ou marcapasso não podem realizá-lo.
- 5) Testes neuropsicológicos – consiste em uma bateria de perguntas para analisar alguns itens como atenção e memória.

Ao entrar na pesquisa, você será sorteado para o tratamento com placebo ou com estimulação elétrica, como explicado acima. Nós usamos o placebo para não saber o que você está recebendo e, assim, não influenciar nos resultados. A estimulação placebo é igual à estimulação “verdadeira”, porém é realizada de uma forma que a corrente elétrica não “entra” no cérebro.

O tempo total do estudo, para cada participante, é de 12 semanas. Nas primeiras 4 semanas, você deverá comparecer ao Centro de Pesquisas diariamente. O comparecimento deve ser no Instituto de Psiquiatria do HC. Você receberá a estimulação elétrica todos os dias. O procedimento dura cerca de 30 minutos, é

indolor e não precisa de sedação. Após esta fase, você será reavaliado, com nova coleta dos exames (1) e (3) e questionários clínicos.

Após esta fase, nas 8 semanas seguintes, você continuará tomando o medicamento diariamente e recebendo a estimulação elétrica, semanalmente.

No último dia do estudo, você será avaliado no IPq-USP para coleta de sangue, variabilidade da frequência cardíaca e atividade elétrica do cérebro. Você também responderá a questionários clínicos. Neste último dia, saberemos o que você recebeu (estimulação ativa ou simulada). Com base no tratamento recebido e na melhora que você apresentar, decidiremos qual será a melhor estratégia para continuar seu tratamento. Se você recebeu ETCC simulada e não melhorar, você poderá optar por receber a ETCC ativa ao fim do estudo. Se você recebeu ETCC ativa e melhorar, você poderá optar por continuar recebendo a ETCC ativa por um período de tempo prolongado.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3 Risco mínimo – este tratamento vem sendo muito estudado por vários cientistas ao redor do mundo e foi visto que este procedimento não leva ao praticamente nenhum desconforto nem dor durante sua aplicação, exceto uma pequena sensação de formigamento que desaparece rapidamente. A corrente utilizada é extremamente baixa e, portanto segura para o uso clínico - as pesquisas mostram que não existe risco de qualquer dano cerebral. Caso você seja sorteado para receber o placebo o risco também é mínimo. O remédio também apresenta risco mínimo.

5 – Benefícios para o participante: com um destes tratamentos, você poderá melhorar da seu TOC. Além disso, participando desta pesquisa, há o benefício social de ajudar pessoas na mesma situação que você, uma vez que você participa de uma pesquisa que investiga tratamentos e mecanismos do TOC.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar; existem vários tratamentos com remédios para o TOC. Um dos objetivos do nosso estudo é verificar se este novo procedimento (estimulação) é tão bom quanto os procedimentos alternativos existentes. Caso você não deseje participar do estudo, ou mesmo depois do estudo, você poderá utilizar outros remédios para o tratamento do TOC. Você também não é obrigado a participar de nenhuma avaliação complementar.

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa

para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra Renata de Melo Felipe da Silva, que pode ser encontrada no endereço **R. Dr. Ovidio Pires de Campos 785** Telefone(s) 2661-8159. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5o andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 – e-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. Você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento.

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente; garantimos a confidencialidade de todas as informações coletadas neste estudo.

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Ofereceremos ressarcimento para gastos de transporte equivalentes a uma passagem de transporte público para cada deslocamento ao/para o HU.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa. – comprometemo-nos em utilizar estes dados unicamente para fins de pesquisa.

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: **Estimulação elétrica por corrente contínua no tratamento do transtorno obsessivo compulsivo: Um ensaio clínico duplo cego, randomizado, placebo-controlado.**

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

Assinatura do paciente/representante legal Data / /

Assinatura da testemunha Data / /

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data / /

Anexo 3 - Artigos publicados

Artigos publicados como primeira autora, relacionados ao assunto deste trabalho:

Silva RMF, Brunoni AR, Miguel EC, Shavitt RG. Transcranial direct current stimulation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: report on two cases and proposal for a randomized, sham-controlled trial. *Sao Paulo Med J.* 2016;134:446–450.

Silva RMF, Batistuzzo MC, Shavitt RG, Miguel EC, Stern E, Mezger E, et al. Transcranial direct current stimulation in obsessive-compulsive disorder: an update in electric field modeling and investigations for optimal electrode montage. *Expert Rev Neurother.* 2019:1–11

Silva RMF, Brunoni AR, Miguel EC, Shavitt RG. Transcranial direct current stimulation for obsessive-compulsive disorder: Patient selection and perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;15:2663–2669.

Silva, RMF, Brunoni, AR, Goerigk, S. et al. Efficacy and safety of transcranial direct current stimulation as an add-on treatment for obsessive-compulsive disorder: a randomized, sham-controlled trial. *Neuropsychopharmacol.* (2021).

<https://doi.org/10.1038/s41386-020-00928-w>

Anexo 4 – Apresentação em congresso

O protocolo de estudo e os resultados deste trabalho foram apresentados de forma oral nos seguintes eventos internacionais:

Anxiety and Depression American Association Conference, Washington, 2018

Society of Biological Psychiatry Virtual Symposium, 2020

Research Colloquium for Junior Psychiatrist Investigators (American Psychiatric Association Foundation and the American College of Neuropsychopharmacology), 2020

REFERÊNCIAS

1. Gillan CM, Fineberg NA, Robbins TW. A trans-diagnostic perspective on obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med* [Internet]. 2017 Jul 27 [cited 2019 Feb 20];47(09):1528–48. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28343453>
2. American Psychiatric Association., American Psychiatric Association. *DSM-5 Task Force. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5*. 2013. 947 p.
3. Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The Epidemiology of Obsessive-Compulsive Disorder in the National Comorbidity Survey Replication. [cited 2018 Nov 18]; Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2797569/pdf/nihms-95722.pdf>
4. Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and clinical features of obsessive compulsive disorder. Vol. 15, *Psychiatric Clinics of North America*. Elsevier; 1992. p. 743–58.
5. Rosario-Campos MC, Miguel EC, Quatrano S, Chacon P, Ferrao Y, Findley D, et al. The Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-BOCS): An instrument for assessing obsessive-compulsive symptom dimensions. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2006 May [cited 2021 Feb 18];11(5):495–504. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16432526/>
6. Miguel EC, Rauch SL, Jenike MA. Obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* [Internet]. 1997 Dec 1 [cited 2020 Dec 4];20(4):863–83. Available from:
<http://www.psych.theclinics.com/article/S0193953X0570349X/fulltext>
7. Gillan CM, Morein-Zamir S, Urcelay GP, Sule A, Voon V, Apergis-Schoute AM, et al. Enhanced avoidance habits in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*

- [Internet]. 2014 Apr 15 [cited 2020 Dec 4];75(8):631–8. Available from:
[/pmc/articles/PMC3988923/?report=abstract](#)
8. Miguel EC, Do Rosário-Campos MC, Da Silva Prado H, Do Valle R, Rauch SL, Coffey BJ, et al. Sensory phenomena in obsessive-compulsive disorder and Tourette’s disorder [Internet]. Vol. 61, *Journal of Clinical Psychiatry*. Physicians Postgraduate Press Inc.; 2000 [cited 2020 Dec 4]. p. 150–6. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10732667/>
 9. Meier SM, Mattheisen M, Mors O, Schendel DE, Mortensen PB, Plessen KJ. Mortality Among Persons With Obsessive-Compulsive Disorder in Denmark. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2019 Jul 13];73(3):268. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26818216>
 10. Belloch A, Valle G, Morillo C, Carrió C, Cabedo E. To seek advice or not to seek advice about the problem: The help-seeking dilemma for obsessive-compulsive disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* [Internet]. 2009 Apr [cited 2020 Dec 4];44(4):257–64. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00127-008-0423-0>
 11. Stein DJ, Costa DLC, Lochner C, Miguel EC, Reddy YCJ, Shavitt RG, et al. Obsessive–compulsive disorder. Vol. 5, *Nature Reviews Disease Primers*. Nature Publishing Group; 2019. p. 1–21.
 12. Allen A. Cognitive behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder [Internet]. Vol. 15, *Primary Psychiatry*. Les Laboratoires Servier; 2008 [cited 2020 Dec 4]. p. 39–42. Available from: [/pmc/articles/PMC3181959/?report=abstract](#)
 13. Pittenger C, Bloch MH. Pharmacological treatment of obsessive-compulsive

- disorder. 2014;
14. Krzyszkowiak W, Kuleta-Krzyszkowiak M, Krzanowska E. Treatment of obsessive-compulsive disorders (OCD) and obsessive-compulsive-related disorders (OCRD). *Psychiatr Pol* [Internet]. 2019 [cited 2020 Dec 8];53(4):825–43. Available from: www.psychiatriapolska.pl
 15. Erzegovesi S, Cavallini MC, Cavedini P, Diaferia G, Locatelli M, Bellodi L. Clinical predictors of drug response in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2001 Oct 1 [cited 2019 Feb 20];21(5):488–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11593074>
 16. Ravizza L, Barzega G, Bellino S, Bogetto F, Maina G. Predictors of drug treatment response in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 1995 Aug [cited 2019 Feb 20];56(8):368–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7635854>
 17. Carmi L, Tendler A, Bystritsky A, Hollander E, Blumberger DM, Daskalakis J, et al. Efficacy and Safety of Deep Transcranial Magnetic Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Prospective Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2019 May 21 [cited 2019 Aug 14];appi.ajp.2019.1. Available from: <http://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2019.18101180>
 18. Rapinesi C, Kotzalidis GD, Ferracuti S, Sani G, Girardi P, Del Casale A. Brain Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder (OCD): A Systematic Review. *Curr Neuropharmacol*. 2019 Apr 9;17(8):787–807.
 19. Trevizol AP, Shiozawa P, Cook IA, Sato IA, Kaku CB, Guimarães FB, et al.

- Transcranial Magnetic Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J ECT*. 2016;32(4):262–6.
20. Brunoni AR, Sampaio-Junior B, Moffa AH, Aparício L V., Gordon P, Klein I, et al. Noninvasive brain stimulation in psychiatric disorders: a primer. *Brazilian J Psychiatry* [Internet]. 2018; Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462018005007103&lng=en&tlng=en
21. Woods AJ, Antal A, Bikson M, Boggio PS, Brunoni AR, Celnik P, et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools [Internet]. Vol. 127, *Clinical Neurophysiology*. Elsevier Ireland Ltd; 2016 [cited 2020 Jun 20]. p. 1031–48. Available from: </pmc/articles/PMC4747791/?report=abstract>
22. Thair H, Holloway AL, Newport R, Smith AD. Transcranial direct current stimulation (tDCS): A Beginner’s guide for design and implementation. *Front Neurosci* [Internet]. 2017 Nov 22 [cited 2021 Jan 24];11(NOV):641. Available from: </pmc/articles/PMC5702643/?report=abstract>
23. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. Vol. 14, *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2011. p. 1133–45.
24. Fregni F, El-Hagrassy MM, Pacheco-Barrios K, Carvalho S, Leite J, Simis M, et al. Evidence-based guidelines and secondary meta-analysis for the use of transcranial direct current stimulation (tDCS) in neurological and psychiatric disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2020 Jul 26 [cited 2020 Oct 13]; Available from:

- <https://academic.oup.com/ijnp/advance-article/doi/10.1093/ijnp/pyaa051/5876418>
25. Narayanaswamy JC, Jose D, Chhabra H, Agarwal SM, Shrinivasa B, Hegde A, et al. Successful Application of Add-on Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) for Treatment of SSRI Resistant OCD. *Brain Stimul* [Internet]. 2015 May [cited 2018 Nov 19];8(3):655–7. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1935861X14004355>
 26. D’Urso G, Brunoni AR, Anastasia A, Micillo M, de Bartolomeis A, Mantovani A. Polarity-dependent effects of transcranial direct current stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Neurocase* [Internet]. 2016 Jan 2 [cited 2018 Nov 19];22(1):60–4. Available from:
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13554794.2015.1045522>
 27. Hazari N, Narayanaswamy JC, Chhabra H, Bose A, Venkatasubramanian G, Reddy YCJ. Response to Transcranial Direct Current Stimulation in a Case of Episodic Obsessive Compulsive Disorder. *J ECT* [Internet]. 2016 Jun [cited 2018 Nov 19];32(2):144–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27008329>
 28. Mondino M, Haesebaert F, Poulet E, Saoud M, Brunelin J. Efficacy of cathodal transcranial direct current stimulation over the left orbitofrontal cortex in a patient with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J ECT*. 2015;31(4):271–2.
 29. Palm U, Leitner B, Kirsch B, Behler N, Kumpf U, Wulf L, et al. Prefrontal tDCS and sertraline in obsessive compulsive disorder: a case report and review of the literature. *Neurocase* [Internet]. 2017;23(2):173–7. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1080/13554794.2017.1319492>
 30. Silva R de MF da, Brunoni AR, Miguel EC, Shavitt RG. Transcranial direct current

stimulation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: report on two cases and proposal for a randomized, sham-controlled trial. *Sao Paulo Med J* [Internet]. 2016;134(5):446–50. Available from:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802016000500446&lng=en&tlng=en

31. Da Silva RDMF, Brunoni AR, Miguel EC, Shavitt RG. Transcranial direct current stimulation for obsessive-compulsive disorder: Patient selection and perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:2663–9.
32. D’Urso G, Brunoni AR, Mazzaferro MP, Anastasia A, de Bartolomeis A, Mantovani A. Transcranial direct current stimulation for obsessive-compulsive disorder: A randomized, controlled, partial crossover trial. *Depress Anxiety*. 2016;33(12):1132–40.
33. Gowda SM, Narayanaswamy JC, Hazari N, Bose A, Chhabra H, Balachander S, et al. Efficacy of pre-supplementary motor area transcranial direct current stimulation for treatment resistant obsessive compulsive disorder: A randomized, double blinded, sham controlled trial. *Brain Stimul* [Internet]. 2019 Feb [cited 2019 Apr 14]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1935861X19300580>
34. Bation R, Mondino M, Le Camus F, Saoud M, Brunelin J. Transcranial direct current stimulation in patients with obsessive compulsive disorder: A randomized controlled trial. *Eur Psychiatry*. 2019 Oct 1;62:38–44.
35. Volpato C, Piccione F, Cavinato M, Duzzi D, Schiff S, Foscolo L, et al. Modulation of affective symptoms and resting state activity by brain stimulation in a treatment-resistant case of obsessive-compulsive disorder. *Neurocase* [Internet]. 2013 Aug

[cited 2018 Nov 19];19(4):360–70. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22554168>

36. Bation R, Poulet E, Haesebaert F, Saoud M, Brunelin J. Transcranial direct current stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: An open-label pilot study. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2016;65:153–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.10.001>
37. Goradel JA, Pouresmali A, Mowlaie M, Movahed FS. The Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Obsession-compulsion, Anxiety, and Depression of a Patient Suffering from Obsessive-compulsive Disorder. *J Pract Clin Psychol*. 2016;4(2):75–80.
38. Dinn WM, Aycicegi-Dinn A, Göral F, Karamursel S, Yildirim EA, Hacıoglu-Yildirim M, et al. Treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: Insights from an open trial of transcranial direct current stimulation (tDCS) to design a RCT. *Neurol Psychiatry Brain Res* [Internet]. 2016 Dec [cited 2018 Nov 19];22(3–4):146–54. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0941950016300276>
39. Harika-Germaneau G, Heit D, Chatard A, Thirioux B, Langbour N, Jaafari N. Treating refractory obsessive-compulsive disorder with transcranial direct current stimulation: An open label study. *Brain Behav* [Internet]. 2020 May 14 [cited 2020 Jun 24];e01648–e01648. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/brb3.1648>
40. Bation R, Mondino M, Le Camus F, Saoud M, Brunelin J. Transcranial direct current stimulation in patients with obsessive compulsive disorder: A randomized controlled trial. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2020 May 5];62:38–44.

Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31525581>

41. Yoosefee S, Amanat M, Salehi M, Mousavi SV, Behzadmanesh J, Safary V, et al. The safety and efficacy of transcranial direct current stimulation as add-on therapy to fluoxetine in obsessive-compulsive disorder: a randomized, double-blind, sham-controlled, clinical trial. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Jan 24];20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33256659/>
42. Clyde DJ. SAFTEE: data system for side effect assessment scale. *Psychopharmacol Bull* [Internet]. 1986 [cited 2019 Feb 20];22(1):287. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3726074>
43. BECK AT, WARD CH, MENDELSON M, MOCK J, ERBAUGH J. An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1961 Jun 1 [cited 2019 Aug 6];4(6):561. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13688369>
44. An Inventory for Measuring Clinical Anxiety: Psychometric Properties [Internet]. Vol. 56, *Journal of Consulting and Clinical Psychology* Psychological Association, Inc. 1988 [cited 2019 Feb 20]. Available from: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.471.4319&rep=rep1&type=pdf>
45. Mataix-Cols D, Fernández de la Cruz L, Nordsletten AE, Lenhard F, Isomura K, Simpson HB. Towards an international expert consensus for defining treatment response, remission, recovery and relapse in obsessive-compulsive disorder. *World Psychiatry* [Internet]. 2016 Feb [cited 2019 Apr 21];15(1):80–1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26833615>
46. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki.

Association; 2000 [cited 2019 May 21]. Available from:

<http://www.psychiatryonline.com/resourceTOC.aspx?resourceID=1>

52. McLaren ME, Nissim NR, Woods AJ. The effects of medication use in transcranial direct current stimulation: A brief review. *Brain Stimul* [Internet]. 2018 Jan [cited 2019 Apr 14];11(1):52–8. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1935861X17309373>
53. Lefaucheur J-P, 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* [Internet]. 2017 Jan [cited 2018 Nov 18];128(1):56–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27866120>
54. Senço NM, Huang Y, D’Urso G, Parra LC, Bikson M, Mantovani A, et al. Transcranial direct current stimulation in obsessive-compulsive disorder: Emerging clinical evidence and considerations for optimal montage of electrodes. *Expert Rev Med Devices*. 2015;12(4):381–91.
55. Brunoni AR, Schestatsky P, Lotufo PA, Benseñor IM, Fregni F. Comparison of blinding effectiveness between sham tDCS and placebo sertraline in a 6-week major depression randomized clinical trial. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2014 Feb [cited 2019 May 13];125(2):298–305. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23994192>
56. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1989 Nov [cited 2018 Nov 18];46(11):1006–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2684084>

57. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)* [Internet]. 2007 Jul [cited 2021 Jan 26];4(7):28–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20526405>
58. Berlim MT, Neufeld NH, Van den Eynde F. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for obsessive–compulsive disorder (OCD): An exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2013 Aug [cited 2019 Feb 24];47(8):999–1006. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23615189>
59. Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using **lme4**. *J Stat Softw*. 2015 Oct;67(1):1–48.
60. Feingold A. Effect sizes for growth-modeling analysis for controlled clinical trials in the same metric as for classical analysis. *Psychol Methods* [Internet]. 2009 Mar [cited 2019 Aug 6];14(1):43–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19271847>
61. Hayasaka Y, Purgato M, Magni LR, Ogawa Y, Takeshima N, Cipriani A, et al. Dose equivalents of antidepressants: Evidence-based recommendations from randomized controlled trials. *J Affect Disord* [Internet]. 2015 Jul 15 [cited 2021 Jan 26];180:179–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25911132/>
62. The Cochrane Collaboration. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials. 2019;(July). Available from: <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>
63. Brunoni AR, Moffa AH, Sampaio-Junior B, Borrión L, Moreno ML, Fernandes

- RA, et al. Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression. *N Engl J Med*. 2017;
64. Matsunaga H, Nagata T, Hayashida K, Ohya K, Kiriike N, Stein DJ. A Long-Term Trial of the Effectiveness and Safety of Atypical Antipsychotic Agents in Augmenting SSRI-Refractory Obsessive-Compulsive Disorder. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2009 Jun 15 [cited 2019 Aug 14];70(6):863–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19422759>
65. Ferguson JM. SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* [Internet]. 2001 Feb [cited 2019 May 26];3(1):22–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15014625>
66. Pittenger C, Bloch MH, Wasylink S, Billingslea E, Simpson R, Jakubovski E, et al. Riluzole augmentation in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: A pilot randomized placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2015 Aug 1;76(8):1075–84.
67. Kuo HI, Paulus W, Batsikadze G, Jamil A, Kuo MF, Nitsche MA. Chronic Enhancement of Serotonin Facilitates Excitatory Transcranial Direct Current Stimulation-Induced Neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2020 Oct 21];41(5):1223–30. Available from: </pmc/articles/PMC4793106/?report=abstract>
68. Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, Zanão TA, de Oliveira JF, Goulart A, et al. The Sertraline vs Electrical Current Therapy for Treating Depression Clinical Study. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2019 Aug 14];70(4):383. Available from:

- <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/2013.jamapsychiatry.32>
69. Esmailpour Z, Marangolo P, Hampstead BM, Bestmann S, Galletta E, Knotkova H, et al. Incomplete evidence that increasing current intensity of tDCS boosts outcomes. *Brain Stimul* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2020 Oct 13];11(2):310–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29258808/>