

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE PSICOLOGIA

ANDRE RUSSOWSKY BRUNONI

TRATAMENTO DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR COM ESTIMULAÇÃO
TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA: ENSAIO CLÍNICO
ALEATORIZADO, DUPLO-CEGO, FATORIAL.

(Versão original)

SÃO PAULO

2012

ANDRE RUSSOWSKY BRUNONI

Tratamento do transtorno depressivo maior com estimulação transcraniana por corrente contínua: ensaio clínico aleatorizado, duplo-cego, fatorial.

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Neurociências e Comportamento

Área de Concentração:
Neurociências e Comportamento

Orientador:
Prof. Dr. Felipe Fregni

Co-Orientadora:
Prof. Dr. Isabela Martins Benseñor

SÃO PAULO

2012

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

Catálogo na publicação

Biblioteca Dante Moreira Leite

Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo

Brunoni, Andre Russowsky.

Tratamento do transtorno depressivo maior com estimulação transcraniana por corrente contínua: ensaio clínico aleatorizado, duplo-cego, fatorial / Andre Russowsky Brunoni; orientador Felipe Fregni. -- São Paulo, 2012.

194 f.

Tese (Doutorado – Programa de Pós-Graduação em Psicologia. Área de Concentração: Neurociências e Comportamento) – Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo.

1. Depressão 2. Estimulação cerebral 3. Estimulação elétrica 4. Ensaio clínico controlado randomizado 5. Antidepressivos I. Título.

RC537

FOLHA DE APROVAÇÃO

Andre Russowsky Brunoni

Tratamento do transtorno depressivo maior

com estimulação transcraniana por corrente contínua:

ensaio clínico aleatorizado, duplo-cego, fatorial.

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Neurociências e Comportamento
Área de concentração: Neurociências e Comportamento

Orientador: Prof. Dr. Felipe Fregni

Co-orientadora: Profa.Dra. Isabela Martins Benseñor

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof.Dr. _____ Institui

ção: _____ Assinatura: _____

Prof.Dr. _____ Institui

ção: _____ Assinatura: _____

Prof.Dr. _____ Institui

ção: _____ Assinatura: _____

Prof.Dr. _____ Institui

ção: _____ Assinatura: _____

Prof.Dr. _____ Institui

ção: _____ Assinatura: _____

À Kallene Summer Moreira

Vidal,

minha companheira de todos os momentos e todas as horas,

agora e sempre.

Agradecimentos

Esta tese só foi realizada graças a várias pessoas. Agradeço profundamente a elas por tornarem-na possível:

Ao Prof. Felipe Fregni, meu orientador, por ter-me apresentado ao campo da pesquisa clínica e neurociências, incentivando-me e sempre acreditando em minha capacidade. Além disto, por ter aceitado orientar-me no Doutorado, apesar dos inúmeros desafios.

À Prof. Isabela M. Benseñor, minha co-orientadora, por, desde a época da iniciação científica, ter sido muito importante na minha formação científica e acadêmica. Agradeço também por ter fornecido a infra-estrutura para que esta tese pudesse ocorrer.

Ao Prof. Paulo A. Lotufo, pelo apoio e criação de todas as condições necessárias para a realização desta tese.

Ao Prof. Paulo S. Boggio, pelos vários conselhos, ideias e transmissão de conhecimento que foram cruciais para que esta tese ocorresse.

À Prof. Alessandra C. Goulart, pelas discussões estimulantes e trabalho em equipe.

Ao Dr. Leandro Valiengo, pelo papel fundamental na execução desta tese, estando presente em todos os momentos, pelas discussões enriquecedoras em Psiquiatria e pela amizade desde os tempos da residência.

À Alessandra Baccaro, pela sua dedicação incondicional na execução desta tese e sua capacidade gerencial inigualável. Também pela nova e gratificante amizade.

Às alunas de psicologia Tamires Zanão e Janaína Oliveira, pela amizade, dedicação, empenho e confiança ao longo desta tese.

À equipe do ELSA e do Centro de Pesquisas Clínicas do HU-USP (Roberta Ferreira de Mello, Angelita Gomes de Souza, Cibele Soares, Fernanda Carvalho, Edna Caetano, Maria Tereza Cintra, Ligia Fedeli, Daniela Nepomuceno) pela ajuda em diversos aspectos desta tese.

À equipe da Universidade Federal de São Paulo (Prof. Decio Brunoni, Prof. Ana Beatriz Perez, Dr. Bruno Coprerski) pela parceria na genotipagem dos pacientes.

À equipe do ELSA-Brasil (Dr. Eduardo Dantas, Prof. José G. Mill) pela parceria na análise da variabilidade da frequência cardíaca.

A todos os voluntários e pacientes, que confiaram em nossa proposta de trabalho.

Aos meus pais, por todo o carinho, apoio e incentivo nesta caminhada.

“A vida sem ciência é uma espécie de morte”

Sócrates

BRUNONI, A.R. **Tratamento do transtorno depressivo maior com estimulação transcraniana por corrente contínua: ensaio clínico aleatorizado, duplo-cego, fatorial.** 2012. 194 f. Tese (Doutorado) – Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

Resumo do Estudo

A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) é uma técnica não-invasiva de estimulação cerebral que consiste na aplicação de uma corrente elétrica de baixa intensidade através de elétrodos colocados sobre a cabeça, levando a efeitos neuromodulatórios e de neuroplasticidade. Avaliamos o papel da ETCC no transtorno depressivo maior (TDM), uma condição prevalente e crônica, através de um ensaio clínico duplo-cego, 2 x 2 (fatorial), com uma intervenção farmacológica (sertralina 50mg/dia) e uma não-farmacológica (ETCC), comparando, portanto a eficácia e segurança da ETCC ativa vs. “simulada”, vs. sertralina e da combinação ETCC/sertralina vs. demais. Dos 850 voluntários iniciais, incluímos aqueles com depressão moderada/grave, baixa ideação suicida, ausência de outras co-morbidades psiquiátricas e clínicas e que não usavam (ou aceitaram retirar) medicações antidepressivas. Não incluímos aqueles usando sertralina. Randomizamos os 120 participantes em 4 grupos: ETCC simulada/placebo (*placebo*), ETCC simulada/sertralina (*sertralina*), ETCC ativa/placebo (*ETCC*), ETCC ativa/sertralina (*tratamento combinado*). A ETCC foi aplicada em 2mA/25cm², sendo o ânodo e o cátodo posicionados sobre as áreas correspondentes ao córtex dorsolateral pré-frontal esquerdo e direito, respectivamente, por 30 minutos diários, por dez dias consecutivos, excluindo finais de semana. Após este período, duas outras estimulações, em semanas alternadas, foram realizadas até o fim do estudo (6^a semana). A ETCC simulada foi realizada da mesma maneira que a ETCC ativa, mas o aparelho era desligado após 30 segundos iniciais. 103 participantes terminaram o estudo, sendo a análise estatística por intenção de tratamento. A escala de depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) foi o desfecho primário. No início, os quatro grupos eram semelhantes. Na 6^a semana, o grupo tratamento combinado foi estatisticamente superior ($p \leq 0,01$ para todas as comparações) aos grupos placebo (diferença de 11,5 pontos, Intervalo de Confiança [IC] 95%= 6-17), sertralina (8,5 pontos, IC 95%= 2,9-14) e ETCC (5,9 pontos, IC 95%= 0,36-11,43). ETCC e sertralina não foram diferentes entre si (2,6 pontos, IC 95%=-2,9 a 8,1, $p=0,35$). Os resultados medidos por outras escalas foram semelhantes. Apenas vermelhidão na pele na região da estimulação foi um efeito adverso mais observado na ETCC ativa. Os grupos tiveram desempenho semelhante nos testes cognitivos realizados, porém, de sete episódios de hipomania/mania, cinco foram no tratamento combinado. Nos estudos auxiliares, a ETCC não levou a alterações na variabilidade da frequência cardíaca (medida no início e ao fim do tratamento), também sugerindo segurança da técnica. Além disso, observamos uma interação entre o gene transportador da serotonina e a resposta à ETCC, sendo que o alelo curto (s) associou-se a uma pior resposta. Não observamos interações com o polimorfismo Val66Met do BDNF. Finalmente, no estudo de seguimento, dos 42 pacientes que receberam ETCC quinzenal, por 3 meses, seguida de mensal, por 3 meses, a recaída foi de 47%. Em conjunto, os resultados demonstram que, na depressão aguda, a ETCC ativa é superior à simulada, comparável à sertralina, e o tratamento combinado, superior aos demais. Clinicamente, a ETCC poderia substituir antidepressivos nos pacientes que não toleram, não podem ou não desejam tomá-los, ou combinada a estes, por exemplo, no tratamento de episódios graves.

Palavras-chave: depressão, estimulação cerebral, estimulação elétrica, ensaio clínico controlado randomizado, antidepressivos.

BRUNONI, A.R. **Treatment of Major Depressive Disorder with transcranial direct current stimulation: a double-blind, randomized, factorial trial.** 2012. 194 f. Thesis (Doctoral) – Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

Abstract

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a non-invasive technique of brain stimulation that applies a weak, direct electric current over one's scalp through electrodes, leading to neuromodulatory and neuroplastic effects. We evaluated the role of tDCS as a treatment for major depressive disorder (MDD), a chronic, prevalent condition, through a double-blind, 2x2 (factorial) trial, with one pharmacological (sertraline 50mg/day) and one non-pharmacological (tDCS) intervention; therefore comparing the efficacy and safety of active vs. sham tDCS, vs. sertraline and the combination active tDCS/sertraline vs. other interventions. Of 850 volunteers, we included only those with moderate-to-severe depression, low suicidal ideation, absence of other psychiatric and medical comorbidities and also those either not currently on antidepressants or using and agreeing to discontinue their use. We did not enrol patients on sertraline. The 120 patients were randomized into 4 groups: tDCS sham/placebo (*placebo*), tDCS sham/sertraline (*sertraline*), active tDCS/placebo (*tDCS*) and active tDCS/sertraline (*combined treatment*). TDCS was applied at 2mA/25cm², with the anode and the cathode over the left and right dorsolateral prefrontal cortex, respectively, per 30 minutes daily, per 10 weekdays. Thereafter, tDCS was applied every other week, until the endpoint at 6 weeks (i.e., two extra sessions). For sham tDCS, the device was turned off after 30 seconds of stimulation. We performed an intention-to-treat analysis in the 103 patients who finished the study. The Montgomery-Asberg depression rating scale (MADRS) was the primary outcome. The four groups were similar at baseline. At week 6, the combined treatment group was significantly more effective ($p \leq 0.01$ for all comparisons) than placebo (mean difference of 11.5 points, 95% Confidence Interval [CI] =6-17), sertraline (8.5 points, 95% CI=2.9-14) and tDCS (5.9 points, 95% CI=0.36-11.43). TDCS and sertraline presented similar efficacy (2.6 points, 95% CI=-2.9 to 8.1, $p=0.35$). Other depression scales yielded similar results. The only adverse effect significantly more observed in the active tDCS was skin redness on the stimulated scalp region. The groups had similar performance in the cognitive assessments; although 5 of 7 (hypo)manic episodes were in the combined treatment group. The ancillary studies showed that tDCS treatment did not change heart rate variability (measured at baseline and endpoint), further suggesting that the intervention is safe. Moreover, there was an interaction between the short allele (s) of the serotonin transporter gene (5-HTTLPR) and lower tDCS antidepressant response; no association was observed with the Val66Met BDNF genotypes and tDCS response. Finally, we followed 42 patients for up to 24 weeks, performing tDCS sessions every other week for 3 months and then each month per 3 months, with a relapse rate of 47%. Taken together, these results showed that, for the acute depressive episode, active tDCS is more effective than sham, as effective than sertraline, and less effective than the combined treatment, which is the most effective. In clinical settings, tDCS could be either a substitutive treatment for antidepressants in patients that cannot or would not use them, or as an augmentative treatment that, combined with antidepressants, could boost clinical response in severe cases.

Keywords: depression; brain stimulation; electric stimulation; randomized, controlled clinical trial; antidepressants.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. O TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR.....	16
2.1 IMPORTÂNCIA DO PROBLEMA.....	17
2.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E NOSOLOGIA.....	18
2.3 FISIOPATOLOGIA E ETIOPATOGENIA DA DEPRESSÃO.....	19
2.4 TRATAMENTOS PARA O EPISÓDIO DEPRESSIVO – FASE AGUDA.....	21
2.4.1 FARMACOTERAPIA.....	21
2.4.2 TERAPIAS BIOLÓGICAS.....	26
2.4.2.1 Eletroconvulsoterapia.....	26
2.4.2.2 Estimulação magnética transcraniana.....	28
2.4.2.3 Estimulação de nervo vago.....	29
2.4.2.4 Estimulação cerebral profunda.....	30
2.4.3 PSICOTERAPIAS.....	31
2.5 TRATAMENTOS PARA O EPISÓDIO DEPRESSIVO – FASE DE CONTINUAÇÃO E MANUTENÇÃO.....	32
3. A ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA.....	36
3.1 ASPECTOS HISTÓRICOS.....	37
3.2 ASPECTOS TÉCNICOS.....	40
3.3 MECANISMOS DE AÇÃO.....	44
3.3.1 NEUROFISIOLOGIA MOTORA.....	45
3.3.2 FARMACOLOGIA.....	48
3.3.3 NEUROIMAGEM.....	50
3.3.4 ESTUDOS EM ANIMAIS EXPERIMENTAIS.....	51
3.3.5 PRINCIPAIS DIFERENÇAS ENTRE EMT E ETCC.....	54
3.4 SEGURANÇA.....	58
3.5 ETCC NO TDM.....	60
3.5.1 MECANISMOS DE AÇÃO.....	60
3.5.2 ENSAIOS CLÍNICOS	62
3.5.3 TÉCNICA	67
4. DO MÉTODO.....	70
4.1 INTRODUÇÃO	71
4.2 AVALIAÇÃO DA DEPRESSÃO.....	71
4.3 USO DE WASH-OUT	73
4.4 CEGAMENTO DAS INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS E NÃO-FARMACOLÓGICAS.....	73
4.5 RESPOSTA PLACEBO.....	75
4.6 ATRITO.....	76
5.OBJETIVOS, SUJEITOS E MÉTODOS.....	78
5.1 RACIONAL E OBJETIVOS DO ESTUDO SELECT-TDCS.....	79
5.2 SUJEITOS	81
5.2.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	81

Gracias por visitar este Libro Electrónico

Puedes leer la versión completa de este libro electrónico en diferentes formatos:

- HTML(Gratis / Disponible a todos los usuarios)
- PDF / TXT(Disponible a miembros V.I.P. Los miembros con una membresía básica pueden acceder hasta 5 libros electrónicos en formato PDF/TXT durante el mes.)
- Epub y Mobipocket (Exclusivos para miembros V.I.P.)

Para descargar este libro completo, tan solo seleccione el formato deseado, abajo:

