



UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA – UNEB
PROGRAMA PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS– PPGFARMA

ROBERTO MENEZES DA SILVA

EFICÁCIA DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE
CONTÍNUA ASSOCIADA A ANTIDEPRESSIVOS NO TRATAMENTO
DE PESSOAS COM TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA

Salvador

2024

ROBERTO MENEZES DA SILVA

**EFICÁCIA DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE
CONTÍNUA ASSOCIADA A ANTIDEPRESSIVOS NO TRATAMENTO
DE PESSOAS COM TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa Pós-Graduação *Stricto Sensu* Em Ciências Farmacêuticas (PPGFARMA), da Universidade do Estado da Bahia (UNEB) como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Rodrigues Bandeira Tosta Maciel

Linha de Pesquisa: (Número 02) – Avaliação de Fármacos, Biomarcadores e Produtos Naturais e Sintéticos

Salvador

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

Biblioteca Professor **Edivaldo Machado Boaventura - UNEB – Campus I**
Bibliotecária: Célia Maria da Costa – CRB5/918

S586eSilva, Roberto Menezes da

Eficácia da estimulação transcraniana por corrente contínua associada a antidepressivos no tratamento no tratamento de pessoas com transtorno depressivo maior: uma revisão sistemática / Roberto Menezes da Silva. – Salvador, 2024.
65 f.: il.

Orientadora: Roberto Rodrigues Bandeira Tosta Maciel.

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado da Bahia.
Departamento Ciências da Vida. Campus I. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – PPGFARMA, 2024.

Contém referências, apêndices e anexos.

1. Saúde mental - Salvador (BA) – Tratamento farmacológico. 2. Saúde pública – Salvador (BA). 3. Ciência da implementação. 4. Serviços de saúde mental – Salvador (BA). I. Maciel, Roberto Rodrigues Bandeira Tosta.II. Universidade do Estado da Bahia. Departamento de Ciências da Vida. Campus I. III. Título.

CDD: 362.2098142

FOLHA DE APROVAÇÃO

EFICÁCIA DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA ASSOCIADA A ANTIDEPRESSIVOS NO TRATAMENTO DE PESSOAS COM TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

ROBERTO MENEZES DA SILVA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – PPGFARMA, em 5 de fevereiro de 2024, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade do Estado da Bahia, conforme avaliação da Banca Examinadora:

Documento assinado digitalmente
 **ROBERTO RODRIGUES BANDEIRA TOSTA MACIEL**
Data: 28/02/2024 16:40:38-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Professor(a) Dr.(a) ROBERTO RODRIGUES BANDEIRA TOSTA MACIEL
Universidade do Estado da Bahia -
UNEBDoutorado em Fisioterapia
Universidade Cidade de São Paulo

Documento assinado digitalmente
 **ROSA MALENA FAGUNDES XAVIER**
Data: 28/02/2024 20:18:23-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Professor(a) Dr.(a) ROSA MALENA FAGUNDES XAVIER
Universidade do Estado da Bahia - UNEB
Doutorado em Saúde Pública
Instituto de Saúde Coletiva

Documento assinado digitalmente
 **MARIA LUIZA CAIRES COMPER**
Data: 02/03/2024 07:19:14-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Professor(a) Dr.(a) MARIA LUIZA CAIRES COMPER
Universidade Federal do Sul da Bahia - UFSB
Doutorado em Fisioterapia
Universidade Cidade de São Paulo

Dedico este trabalho a minha família.
Foram os meus maiores incentivadores
e responsáveis por tudo que tenho e
sou!

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela oportunidade de poder acordar com saúde e forças para lutar e seguir com coragem durante toda esta longa caminhada. A espiritualidade, que como pais e irmãos de luzes, sempre estiveram ao meu lado como intercessores aumentando sempre a minha fé.

Aos meus pais, meus irmãos, pelo amor, e por despertarem em mim as inquietações. A minha esposa pela paciência em todos os momentos da minha vida. Aos meus amigos, em especial a freira Irmã Claudia Strada por serem reflexos do amor de Deus por mim. Às amizades preciosas que fiz na Graduação, no Hospital, no Mestrado e nas empresas de atendimento domiciliar, agradeço pelo companheirismo, pelo apoio e por todo o conhecimento adquirido.

Aos professores, em especial ao meu orientador, pelo carinho, confiança, atenção, disponibilidade e incentivo na elaboração deste trabalho.

RESUMO

SILVA, R. M. **Eficácia da estimulação transcraniana por corrente contínua associada a antidepressivos no tratamento de pessoas com transtorno depressivo maior: uma revisão sistemática** (dissertação). Salvador: Departamento de Ciências da Vida (DCV), Universidade do Estado da Bahia, 2024; 65p.

Introdução: A estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS) é uma técnica de neuromodulação de baixa intensidade que pode produzir uma resposta clinicamente significativa em pacientes com transtorno depressivo maior (TDM). Parece ser uma estratégia adicional útil a terapia com antidepressivos para potencializar a melhora do sono, sintomas psicomotores e qualidade de vida de pessoas com TDM. **Objetivo:** Investigar se a tDCS combinado com o antidepressivo é eficaz na melhora do sono, sintomas psicomotores e qualidade de vida de pessoas com TDM. **Materiais e Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática, com busca realizada nas bases de dados Embase, SCOPUS, Medline/PubMed e Science Direct. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que investigaram a eficácia da tDCS associado a antidepressivos em comparação com antidepressivos associados ou não ao placebo. Os desfechos analisados foram sono, sintomas psicomotores e qualidade de vida das pessoas com TDM. A ferramenta *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* 2.0 foi aplicada para avaliação do risco de viés. **Resultados:** Foram analisados três ensaios clínicos randomizados, totalizando 211 participantes, com risco de viés variando entre baixo e incerto. Houve melhora significativa favorável ao tDCS associado a antidepressivos nos sinais eletroencefalográficos no sono REM, porém não houve diferença significativa nos sintomas psicomotores e qualidade de vida. **Conclusão:** Há evidências iniciais com baixo risco de viés de que a tDCS associada ao medicamento antidepressivo é eficaz na mudança nos sinais eletroencefalográficos durante o sono REM, porém não é eficaz no tratamento de sintomas psicomotores e qualidade de vida de pessoas com TDM.

Palavras-chave: Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua; tDCS; Transtorno depressivo maior; Depressão; Antidepressivos

ABSTRACT

SILVA, R. M. **Efficacy of transcranial direct current stimulation associated with antidepressants in the treatment of people with major depressive disorder: a systematic review** (Dissertation). Salvador: Department of Life Sciences (DCV), State University of Bahia, 2024; 65p.

Introduction: Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a low-intensity neuromodulation technique that can produce a clinically significant response in patients with major depressive disorder (MDD). Antidepressant therapy appears to be a useful additional strategy to enhance the improvement of sleep, psychomotor symptoms and quality of life in people with MDD. **Objective:** To investigate whether tDCS combined with antidepressants is effective in improving sleep, psychomotor symptoms and quality of life in people with MDD. **Materials and Methods:** This is a systematic review, with a search carried out in the Embase, SCOPUS, Medline/PubMed and Science Direct databases. Randomized clinical trials that investigated the efficacy of tDCS associated with antidepressants in comparison with antidepressants associated or not with placebo were included. The outcomes analyzed were sleep, psychomotor symptoms and quality of life of people with MDD. The Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials 2.0 was applied to assess the risk of bias. **Results:** Three randomized clinical trials were analyzed, totaling 211 participants, with risk of bias varying between low and uncertain. There was a significant improvement favorable to tDCS associated with antidepressants in electroencephalographic signals in REM sleep, but there was no significant difference in psychomotor symptoms and quality of life. **Conclusion:** There is initial evidence with low risk of bias that tDCS associated with antidepressant medication is effective in changing electroencephalographic signals during REM sleep, but it is not effective in treating psychomotor symptoms and quality of life in people with MDD.

Keywords: Transcranial Direct Current Stimulation; tDCS; Major depressive disorder; Depression; Antidepressants

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADT	Antidepressivos Tricíclicos
CID-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde 10ª Revisão
DA	Dopamina
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais 5ª edição
ECR	Ensaio Clínicos Randomizados
EXP	Grupo Experimental
FDA	Food And Drug Administration
FNDE	Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo
GC	Grupo Controle
HAM-D	Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton
IMAO	Inibidores da Monoaminoxidase
Int	Intensidade
IRDN	Inibidor de Recaptação de Dopamina E Noradrenalina
IRSN	Inibidor de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina
ISRS	Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina
LC	Liberação Cronogramada
LE	Liberação Estendida
LP	Liberação Prolongada
LS	Liberação Sustentada
MADRS	Escala de Montgomery Asberg
MARS	Escala de Agitação e Retardo Motor

Mesh	Medical Subject Headings
NA	Noradrenalina
NMDA	N-metil-D-aspartato
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PICOT	Population, Intervention, Control, Outcome, and Type of study
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
RoB	Revised Cochrane Risk-of-bias Tool for Randomized Trials
SDE	Sonolência Diurna Excessiva
SF-36	Short Form Health Survey 36 itens
SRRS	Escala de Avaliação de Retardo Salpêtrière
TDAH	Déficit de Atenção com Hiperatividade
tDCS	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua
TDM	Transtorno Depressivo Maior
5-HT	5-hidroxitriptamina (serotonina)

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1. Fluxograma da busca e seleção dos estudos de acordo com o PRISMA. 49

Figura 2. Análise do risco de viés (por protocolo) pela RoB 2 dos estudos incluídos. 54

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1. Dose terapêutica dos fármacos antidepressivos de acordo com a classe.	26
Tabela 2. Parâmetros de configuração do tDCS.....	45
Tabela 3. Descrição das características dos estudos incluídos.	52
Tabela 4. Análise do risco de viés por desfecho.	55
 Quadro 1. Critérios de prescrição dos antidepressivos adaptado da Norma da direção-geral da saúde (2011).	 19
Quadro 2. Bases de dados e palavras-chave.....	46

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo Geral	17
2.2 Objetivos Específicos	17
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	18
3.1 Transtorno depressivo maior	18
3.1.1 Sinais e sintomas associados	22
3.1.1.1 Sono	22
3.1.1.2 Sintomas psicomotores	24
3.1.1.3 Qualidade de vida	25
3.2 Antidepressivos	26
3.2.1 Antidepressivos tricíclicos (ADT)	28
3.2.2 Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs)	30
3.2.3 Inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS).....	33
3.2.4 Inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN).....	35
3.2.5 Inibidor de recaptação de dopamina e noradrenalina (IRDN)	36
3.2.6 Moduladores da serotonina (bloqueadores 5-HT2).....	38
3.2.7 Antidepressivo melatonérgico	39
3.2.8 Fármacos do tipo cetamina.....	41
3.2.9 Eficácia terapêutica dos antidepressivos	42
3.3 Estimulação elétrica transcraniana por corrente contínua	43

4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	46
4.1 Estratégia de busca e seleção dos estudos	46
4.2 Critérios de elegibilidade.....	47
4.3 Avaliação do risco de viés.....	47
4.4 Extração e análise dos dados	48
5 RESULTADOS.....	49
6 DISCUSSÃO	56
7 CONCLUSÃO	59
REFERÊNCIAS	60
APÊNDICES	65
Apêndice A. Cadastro na PROSPERO	65
Apêndice B. Manuscrito submetido	69
Apêndice C. Comprovante de submissão	84
ANEXOS.....	85
Anexo A. PRISMA Checklist.....	85

1. INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma doença que leva alteração emocional no indivíduo, desenvolvendo sentimento de tristeza crônica, contínua e exacerbada, o que gera a sensação de frustração e insatisfação acentuada, provocando a ideação suicida, ou a real prática do ato (PAPINI JUNIOR et al., 2018). Pessoas com TDM podem apresentar sintomas psicomotores, como lentidão psicomotora ou agitação psicomotora, distúrbios do sono, entre outros sintomas, interferindo nas atividades básicas como comer e dormir, no lazer e nas atividades laborais, impactando na qualidade de vida (MACEDO et al., 2023).

O TDM representa um aumento de gastos para a saúde global, afetando mais de 300 milhões de pessoas. O impacto do TDM é agravado pela falta de resposta das terapias antidepressivas de primeira linha, nas quais se esperam que um terço das pessoas com TDM melhore o sono, os sintomas psicomotores e a qualidade de vida após tratamento inicial. Porém, a falha na resposta terapêutica ao fármaco antidepressivo gera o agravamento do estado de saúde do indivíduo (JOG; WANG; NARR, 2019). Logo, para a melhora desses sintomas, estratégias adicionais de tratamento não farmacológicas são necessárias. Nesse sentido, a estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS) vem sendo empregada como recurso promissor no TDM (JOG; WANG; NARR, 2019; PAPINI JUNIOR et al., 2018).

A tDCS é uma técnica da neuromodulação de baixa intensidade não invasiva que tem demonstrado efeitos terapêuticos positivos nas pessoas com TDM (JOG; WANG; NARR, 2019; PHILIP et al., 2017). As pessoas com TDM cursam com alteração de substâncias neurotransmissoras, causando hipoatividade no lobo pré-frontal dorsolateral, região considerada alvo para controle do humor, por este motivo a tDCS é aplicada com corrente fraca e contínua através de eletrodos na superfície do couro cabeludo com o objetivo de provocar transformações na atividade do córtex cerebral e alterar a sua excitabilidade local

(BRUNONI et al., 2020; GOERIGK et al., 2021; ZANARDI et al., 2020). A estimulação tem o potencial de aumentar a atividade do lobo pré-frontal dorso lateral que está inibido após alteração dos neurotransmissores, podendo ser eficaz na melhora do sono, nos sintomas psicomotores e qualidade de vida (BRUNONI et al., 2020).

Embora vários estudos anteriores tenham investigado a eficácia da tDCS adicionada a terapia antidepressiva nos sintomas depressivos de pessoas com TDM (BARES et al., 2019), não foram encontrados resumos de evidências recentes que avaliem especificamente o efeito da adição da tDCS com fármacos antidepressivos quando comparada a antidepressivos isoladamente na recuperação do sono, dos sintomas psicomotores e qualidade de vida das pessoas com TDM. Portanto, este estudo tem como objetivo investigar a eficácia da tDCS em adição à terapia medicamentosa antidepressiva na melhora do sono, dos sintomas psicomotores e qualidade de vida de pessoas com TDM.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Investigar a eficácia da estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS) associada a antidepressivo no tratamento dos sintomas psicomotores, sono e qualidade de vida de pessoas com transtorno depressivo maior (TDM).

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar se a tDCS associado ao antidepressivo é melhor que o antidepressivo isolado na melhora da insônia, sintomas psicomotores e qualidade de vida de pessoas com TDM;
- Medir o nível de evidência sobre a eficácia da tDCS na qualidade do sono, sintomas psicomotores e qualidade de vida de pessoas com TDM.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Transtorno depressivo maior

O TDM é caracterizado por alteração do humor, que gera modificação fisiológica nos indivíduos. Não é possível afirmar de forma absoluta que são as emoções que provocam alterações bioquímicas no cérebro, ou se é ao contrário. No passado, as várias formas de transtorno depressivo estavam relacionadas ao fator psicogênico, ou seja, não existia relação com fatores orgânicos, eram unicamente problemas de ordem emocional. Atualmente, sabe-se que toda depressão é um sintoma físico que precisa de assistência à saúde (TELES, 2017).

No mundo todo, estima-se que mais de 300 milhões de pessoas, de diversas faixas etárias, sofram com esse transtorno. A depressão é a principal causa de incapacidade em todo o mundo e contribui de forma importante para a carga global de doenças. No Brasil, a prevalência de TDM é de aproximadamente 15%. Na rede de atenção primária de saúde, a prevalência de TDM é de 10,4%, isoladamente ou associada a um transtorno físico (WHO, 2019).

O diagnóstico do TDM segue os critérios do manual diagnóstico e estatístico dos transtornos mentais (DSM-5). O DMS-5 descreve que 5 ou mais dos sintomas devem estar presentes quase todos os dias, durante o mesmo período de 2 semanas e representam uma mudança em relação ao funcionamento anterior, pelo menos um deles deve ser humor deprimido ou perda de interesse ou prazer (MOURA; CALDIERARO; DIEHL, 2021) (Quadro 1).

Quadro 1. Critérios de prescrição dos antidepressivos adaptado da Norma da Direção-Geral da Saúde (2011).

1. Objetivo: Tratar e prevenir episódios depressivos moderados a graves e de perturbações de ansiedade
2. Não devem ser utilizados por rotina nos estados subdepressivos ou nos episódios depressivos ligeiros.
Considerada nos casos de:
 - Antecedentes pessoais de depressão grave,
 - Sintomas subdepressivos presentes durante pelo menos 2 anos,
 - Persistência dos sintomas subdepressivos,
 - Depressão ligeira que dificulta os cuidados prestados a doentes com doença física crônica.
3. Na escolha de um antidepressivo, deverão ser abordados com o paciente os seguintes tópicos:
 - Presença de doenças físicas;
 - Sintomatologia dolorosa;
 - Alterações do sono;
 - Efeitos adversos;
 - Sintomas de descontinuação;
 - Potenciais interações com outros fármacos;
 - Conhecimento do paciente relativamente à eficácia e tolerabilidade de qualquer antidepressivo que tenha tomado no passado.

A Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D) foi criada para ser utilizada exclusivamente em pacientes previamente diagnosticados com transtorno afetivo do tipo depressivo, servindo para identificar a gravidade dos sintomas depressivos, e não sua existência. A escala original inglesa era composta por 21 itens, mas o próprio autor sugeriu, posteriormente, que os quatro últimos itens (variação diurna, despersonalização/desrealização, sintomas paranoides e sintomas obsessivo-compulsivos) fossem retirados, porque eram menos frequentes e contribuem para definir o tipo de depressão, e não sua intensidade. Os pontos de

cutis são: Não deprimido 0-7; Depressão leve: 8-13; Depressão moderada: 14-18; Depressão severa: 19-22; Depressão muito severa: > 23 (FREIRE et al., 2014).

Outra escala comumente utilizada no rastreio da depressão é a escala de Montgomery Asberg (MADRS). Desenvolvida em 1979, esse instrumento contém 10 itens, a partir de uma seleção entre outros 65 itens de uma avaliação abrangente. Estes 10 itens revelaram maior poder de discriminar pacientes que responderam ao tratamento com antidepressivos. A escala foi mais sensível que a HAM-D para detectar a resposta ao tratamento, além de apresentar boa correlação com a mesma, o que a torna válida também para avaliação da gravidade da depressão. Cada item recebe escore de 0 a 6 e o escore máximo é de 60. Interpretação: 7 a 19, depressão leve; 20 a 34, depressão moderada; >34, depressão severa (HUDGENS et al., 2021).

A Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde 10ª Revisão (CID-10) classifica os episódios depressivos em:

- a. Leve: quando o indivíduo ainda é capaz de realizar grande parte de suas atividades diárias;
- b. Moderado: quando o indivíduo começa a apresentar dificuldades no prosseguimento de sua vida cotidiana;
- c. Grave: quando há marcantes sentimentos de desvalia, baixa autoestima e ideias suicidas (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; BENEDICTO, 2013).

Existe a hipótese de que as pessoas com depressão nasceram com perturbações dos neurotransmissores do cérebro. Porém, os psicólogos relatam que toda depressão está associada a uma série de problemas de ordem emocionais, dificuldades inconscientes que geram ansiedades nas pessoas (TELES, 2017).

Na depressão, existe alteração substancial dos circuitos neuronais do cérebro, incluindo a interrupção da sinalização intracelular e do número e função das sinapses. Estudos realizados com roedores mostram perda sináptica em áreas corticais e límbicas associadas à depressão, notadamente o córtex pré-frontal e o hipocampo – regiões que controlam a emoção, o humor e a cognição em resposta ao estresse físico ou psicológico crônico, sendo necessário o acréscimo de antidepressivos na linha de tratamento (HARMER; DUMAN; COWEN, 2017).

Vários são os fatores desencadeadores do TDM. Os fatores sociais contribuem para o surgimento da depressão profunda. As condições econômicas limitadas também são fatores de predisposição, outras condições tais como estados de doença, agressões físicas, perseguições e traumas podem iniciar o TDM. Para precisar qual ou quais os fatores que levam ao aparecimento desta doença, é necessário olhar para o paciente como todo, isto é, identificar a raiz do problema, qual o mal que o deprime (PERES, 2010; TELES, 2017)

A depressão de longa duração e com intensidade moderada ou grave pode se tornar uma condição crítica de saúde. Na pior das hipóteses, esse acometimento pode levar ao suicídio. Considerada a segunda principal causa de morte entre pessoas com idade entre 15 e 29 anos. Cerca de 800 mil pessoas morrem por suicídio a cada ano. Mulheres são mais afetadas, em que 1 a 2 em cada 10 mulheres têm depressão (WHO, 2019).

O tratamento é fundamental para alívio dos sintomas no TDM. Várias modalidades de intervenção vêm sendo empregadas, entre elas destacam-se a Terapia Cognitivo comportamental, a psicoterapia, neuromodulação e o uso de antidepressivos, este último considerado padrão ouro. Apesar de a farmacoterapia ser indicada, nem todo paciente terá sucesso, devido à falta de resposta medicamentosa, não ocorrendo à remissão. Nesse contexto, terapias associadas a antidepressivos podem contemplar os pacientes não respondedores aos medicamentos (CARVALHO et al., 2018).

3.1.1 Sinais e sintomas associados

Os sintomas mais comuns da depressão incluem apatia, fadiga, dor, dificuldade de concentração, isolamento, dores crônicas e sem motivo clínico, irritabilidade, insônia ou excesso de sono, autoimagem negativa, falta de apetite e impulsos suicidas (DELOUYA, 2001).

Na depressão severa, apresenta características clínicas como lentidão psicomotora da fala, marcha e gestos, bem como a expressão fisionômica tipicamente deprimida, com picos dos sintomas pela manhã. Pode demonstrar uma sensação maior de fadiga com inquietação, dificuldade em decidir, ruminações obsessivas (pensamentos repetitivos), constipação, queixas generalizadas e sensação de frio, levando ao quadro de depressão persistente (TELES, 2017).

3.1.1.1 Sono

O sono é uma condição fisiológica de atividade cerebral, natural e periódica, caracterizada por modificação do estado de consciência, redução da sensibilidade aos estímulos ambientais, acompanhados por características motoras e posturais próprias, além de alterações autônomas. A função do sono é explicada pela hipótese de promover/facilitar a conservação de energia e função ecológica, o aprendizado e memória através de mudanças na plasticidade cerebral e sinaptogênese, e o processo restaurativo de componentes celulares chave de biossíntese de macromoléculas (GOMES et al., 2010).

As pessoas com TDM apresentam queixas de mudanças no padrão do sono, sendo o relato de insônia ou sonolência diurna. A insônia é considerada um preditor para aumento de risco da depressão entre 1 a 3 anos. Aproximadamente, 80% dos pacientes têm insônia, enquanto que 10 a 20% sofrem de sonolência diurna excessiva devido a despertares noturnos

freqüentes, sono não restaurador, redução do sono total ou sonhos perturbadores (CHELLAPPA; ARAÚJO, 2007).

A investigação adequada dos transtornos do sono utiliza medidas objetivas e subjetivas, além da avaliação clínica, aqui daremos ênfase a duas medidas subjetivas realizadas através de instrumentos. Alguns deles avaliam de forma geral, enquanto outros são mais específicos para alterações, como os utilizados na avaliação da sonolência diurna excessiva (SDE) ou hipersonia (BERTOLAZI, 2008).

O *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) fornece um índice de gravidade e natureza do transtorno, ou seja, uma combinação de informação quantitativa e qualitativa sobre o sono. Possui 19 questões auto-administradas e 5 questões respondidas por seus companheiros de quarto. Estas últimas são utilizadas somente para informação clínica. As 19 questões são agrupadas em 7 componentes, com pesos distribuídos numa escala de 0 a 3. As pontuações destes componentes são então somadas para produzirem um escore global, que varia de 0 a 21, onde, quanto maior a pontuação, pior a qualidade do sono. Um escore global do PSQI > 5 indica que o indivíduo está apresentando grandes dificuldades em pelo menos 2 componentes, ou dificuldades moderadas em mais de 3 componentes (SPERBER, 2004).

Por outro lado, a *Epworth Sleepiness Scale* (ESS), publicada em 1991 por Johns MW, foi desenvolvida para avaliar a ocorrência de SDE, referindo-se à possibilidade de cochilar em situações cotidianas. É de simples aplicação, fácil entendimento e preenchimento rápido, esta escala é amplamente utilizada. É um questionário auto-administrado e se refere à possibilidade de cochilar em oito situações cotidianas. Para graduar a probabilidade de cochilar, o indivíduo utiliza uma escala de 0 (zero) a 3 (três), onde 0 corresponde a nenhuma e 3 a grande probabilidade de cochilar. Utilizando uma pontuação total > 10 como ponto de corte, é possível identificar indivíduos com grande possibilidade de SDE (WEAVER, 2001).

3.1.1.2 Sintomas psicomotores

A psicomotricidade é a ciência que estuda o movimento humano através das interações entre funções cognitivas, biológicas, motricidade e o comportamento motor (gestos, postura, atitude, atividade física e habilidades motoras), correlacionando com o mundo interno e externo, ou seja, nas manifestações biopsicossociais, afetivo-emocionais e psico-sócio-cognitivas (FONSECA, 2010; MATIAS et al., 2023). A psicomotricidade está associada à afetividade e à personalidade, porque o indivíduo utiliza seu corpo para demonstrar o que sente (MAXIMIANO, 2004). Nos casos mais graves, o paciente se isola da sociedade. (BENNABI et al., 2013).

As pessoas com TDM podem apresentar sintomas psicomotores, como lentidão ou agitação. A agitação psicomotora decorre da hiperestimulação dopaminérgica devido a recaptação da dopamina (DA) na fenda sináptica, provocando aumento da neurotransmissão dopaminérgica e conduzindo a transtornos psicóticos e da psicomotricidade (STELLA; ANSELMO; GOVONE, 2005). Em contrapartida, as manifestações de lentidão psicomotoras (fala e movimentos do corpo) são resultantes da hipoatividade dopaminérgica em várias vias cerebrais, onde este neurotransmissor exerce papel central, obviamente, em equilíbrio com a ação dos outros neurotransmissores (MESSINGER, 2019).

A Escala de Agitação e Retardo Motor (MARS) foi desenvolvida para fornecer uma medida de 19 comportamentos anormais associados com agitação e lentidão em transtornos depressivos. Essa escala incluiu sinais motores observáveis em cinco domínios: tronco, membros, olhos, face e voz. Cada item é pontuado de 0 a 4, dependendo da presença ou gravidade dos sintomas. O MARS oferece uma avaliação clínica rápida de sinais motores, mas não inclui itens relativos a não interatividade e à lentidão cognitiva (BENNABI et al., 2013).

A escala de avaliação de Retardo Salpêtrière (SRRS) é uma escala específica para avaliação de retardo psicomotor, composta por 14 itens, sendo os itens 1-3 relacionados a motricidade, 4-6 a fluência verbal, 7-8 a atividades cognitivas objetivas e os últimos 6 itens a atividades cognitivas subjetivas. Sua pontuação varia entre 0 a 4 em intensidade, com resultados considerados capazes de demonstrar de maneira a relação entre retardo motor e psicológico/cognitivo (MESSINGER, 2019).

3.1.1.3 Qualidade de vida

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (2013), qualidade de vida é “a percepção do indivíduo de sua inserção na vida, no contexto da cultura e sistemas de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”. Uma das escalas validadas mais utilizadas para avaliação da qualidade de vida dos brasileiros é a Short Form Health Survey 36 (RÔLA; COSTA E SILVA; NICOLA, 2018).

O instrumento Short Form Health Survey 36 (SF-36) é composto por 36 questões que avaliam genericamente a percepção da condição de saúde do ponto de vista do paciente, originado na da língua inglesa norte americana, questionário multidimensional utilizado em mais de 200 doenças e tem tradução em 40 países. Esse instrumento possibilita detectar diferenças clínicas e socialmente relevantes no status de saúde tanto da população geral quanto de pessoas acometidas por alguma enfermidade, assim como as mudanças na saúde ao longo do tempo, por meio de um número reduzido de dimensões estatisticamente eficientes (LAGUARDIA et al., 2013).

As questões são agrupadas em 8 dimensões ou domínios que são: capacidade funcional (10 itens), aspectos físicos (4 itens), dor (2 itens), estado geral de saúde (5 itens), vitalidade (4 itens), aspectos sociais (2 itens), aspectos emocionais (3 itens) e saúde mental (5

itens). O tempo de preenchimento varia de 5 a 10 minutos, as pontuações mais altas indicam melhor qualidade de vida (LAGUARDIA et al., 2013).

3.2 Antidepressivos

Os antidepressivos são fármacos que aumentam a disponibilidade do neurotransmissor na fenda sináptica pela atuação em uma variedade de receptores dos neurotransmissores. A maioria dos fármacos possui um mecanismo de ação dupla em dois ou mais receptores de neurotransmissores, incluindo dois receptores de serotonina (5-HT), dois receptores noradrenérgicos ou uma combinação de mecanismos de 5-HT e noradrenérgicos (MAALOUF et al., 2023).

Na depressão, existe alteração substancial dos circuitos neuronais do cérebro, incluindo a interrupção da sinalização intracelular e do número e função das sinapses. Estudos realizados com roedores mostram perda sináptica em áreas corticais e límbicas associadas à depressão, notadamente o córtex pré-frontal e o hipocampo – regiões que controlam a emoção, o humor e a cognição em resposta ao estresse físico ou psicológico crônico, fazendo necessário o acréscimo de antidepressivos na linha de tratamento (HARMER; DUMAN; COWEN, 2017). A seguir na tabela 1, temos os fármacos antidepressivos com suas doses de acordo às classes.

Tabela 1. Dose terapêutica dos fármacos antidepressivos de acordo com a classe.

Classe/fármaco	Dose inicial	Faixa de dosagem terapêutica
ISRS	20 mg, 1 vez/dia	20–40 mg
Citalopram	20 mg, 1 vez/dia	20–40 mg
Escitalopram	10 mg, 1 vez/dia	10–20 mg
Fluoxetina	10 mg, 1 vez/dia	20–60 mg
Fluvoxamina	50 mg, 1 vez/dia	100–200 mg

Paroxetina	20 mg, 1 vez/dia	20–50 mg
	25 mg, LC, 1 vez/dia	25–62,5 mg, LC
Sertralina	50 mg, 1 vez/dia	50–200 mg
Vilazodona	10 mg, 1 vez/dia, 7 dias (aumentar para 20 mg/dia, por 7 dias)	10–40 mg (título de 5– 10 mg, a cada 7 dias)

IRSN

Desvenlafaxina	50 mg, 1 vez/dia	50–100 mg
Duloxetina	20 mg 2 vezes/dia	60–120 mg
Levomilnaciprano	20 mg, 1 vez/dia, durante 2 dias, então 40 mg, 1 vez/dia	40–120 mg (aumentar a dose em incrementos de 40 mg/dia em intervalos ≥ 2 dias; não exceder 120 mg/dia)
Venlafaxina	25 mg 3 vezes/dia 37,5 mg, LP, 1 vez/dia	75–375 mg 75–225 mg LE
Vortioxetina	5–10 mg, 1 vez/dia	10–20 mg

Moduladores da serotonina**(bloqueadores 5-HT₂)**

Mirtazapina	15 mg, 1 vez/dia	15–45 mg
Trazodona	50 mg 3 vezes/dia	150–300 mg

IRND

Bupropiona	100 mg 2 vezes/dia 150 mg, LS, 1 vez/dia 150 mg, LP, 1 vez/dia	200–450 mg
------------	--	------------

Heterocíclicos

Amitriptilina	50 mg, 1 vez/dia	150–300 mg
Amoxapina	50 mg 2 vezes/dia	150–400 mg
Clomipramina	25 mg, 1 vez/dia	100–250 mg
Desipramina	25 mg, 1 vez/dia	150–300 mg
Doxepina	25 mg, 1 vez/dia	150–300 mg
Imipramina	25 mg, 1 vez/dia	150–300 mg
Maprotilina	75 mg, 1 vez/dia	150–225 mg

Nortriptilina	25 mg, 1 vez/dia	50–150 mg
Protriptilina	5 mg 3 vezes/dia	15–60 mg
Trimipramina	50 mg, 1 vez/dia	150–300 mg
IMAOs		
Isocarboxazida	10 mg 2 vezes/dia	30–60 mg
Fenelzina	15 mg 3 vezes/dia	45–90 mg
Selegilina transdérmica	6 mg, 1 vez/dia	12 mg
Tranilcipromina	10 mg 2 vezes/dia	30–60 mg
Antidepressivo melatonérgico		
Agomelatina (antagonista do receptor de 5-HT _{2C})	25 mg, 1 vez/dia ao deitar	25–50 mg

ISRS: Inibidores Seletivo da Recaptação da Serotonina; IRSN: Inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina; IRND: Inibidor de recaptação de noradrenalina-dopamina; IMAO = inibidores da monoaminoxidase; 5-HT = 5-hidroxitriptamina (serotonina); LS: Liberação sustentada; LC: Liberação cronogramada; LE: Liberação Estendida; LP: Liberação Prolongada;
Adaptado de MSD (2024)

Portanto, ao conhecer as principais classes no tratamento da depressão a farmacoterapia objetiva a redução dos sintomas, melhora da qualidade de vida, diminuição das remissões e recuperação da função dos indivíduos. Sendo que as possibilidades atuais de tratamento farmacológico compreendem os antidepressivos (HARMER; DUMAN; COWEN, 2017).

Numerosos novos antidepressivos vêm passando por avaliação clínica para tratamento da depressão. As principais classes de antidepressivos são: Antidepressivos tricíclicos (ADT), Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), Inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS), Inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), Inibidor de recaptação de dopamina e noradrenalina (IRDN), Moduladores da serotonina (bloqueadores 5-HT₂), antidepressivo melatonérgico e Fármacos do tipo cetamina.

3.2.1 Antidepressivos tricíclicos (ADT)

São os antidepressivos mais antigos terapeuticamente. Apresentam em sua estrutura cíclica três anéis benzênicos, dois anéis com heteroátomo e um anel com heteroátomo de nitrogênio, sete a oito carbonos, cadeia lateral e um agrupamento amina no final, o que caracteriza os antidepressivos em heterocíclicos. Os principais representantes dessa classe são a imipramina, desipramina, amitriptilina, nortriptilina e clomipramina. São indicados principalmente para transtornos depressivos graves e resistentes (ROSA; CAVALCANTE; JUNIOR, 2018).

Atuam inibindo a recaptação das aminas biogênicas 5-HT e noradrenalina (NA) da fenda sináptica, através do bloqueio dos transportadores da recaptação da 5-HT e NA. Dessa forma ocorre a potencialização da neurotransmissão serotoninérgica e noradrenérgica (ROSA; CAVALCANTE; JUNIOR, 2018). Os ADT podem ser não seletivos quando inibem os dois sistemas de recaptação (5-HT e NA) e seletivo quando atua apenas inibindo o sistema de recaptação da NA. São considerados antidepressivos não seletivos a imipramina, amitriptilina e clomipramina (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

Embora esta classe de fármacos seja muito eficiente na resolução de depressão, por inibirem dois sistemas de recaptação de aminas biogênicas, eles apresentam os efeitos indesejáveis relacionados à falta de seletividade, pois se ligam em outras regiões independentes, provocando efeitos adversos. Um dos efeitos adversos ocorre devido ao antagonismo de receptores histaminérgicos do tipo H₁, ao inibir esses receptores leva ao aumento do peso corporal e sonolência. Outra ligação inespecífica com os ADT ocorre com os receptores alfa 1 adrenérgicos localizados principalmente no endotélio vascular, podendo antagonizar os receptores e provocar uma vasoconstrição. Por antagonismo dos receptores adrenérgicos alfa 1 os ADT, eles geram tontura, hipotensão (principalmente a ortostática) e sonolência. E finalmente os ATD também antagonizam receptores colinérgicos do tipo M₁, que estão localizados principalmente no trato gastrointestinal, e ao serem bloqueados

promovem constipação, visão turva, boca seca e sonolência, ou seja, o bloqueio do sistema nervoso parassimpático (MORENO; MORENO; SOARES, 1999; ROSA; CAVALCANTE; JUNIOR, 2018).

Os ADT também são indicados para outros usos não inclusos na bula, com causas para além da depressão. Pode ser utilizado para crises de ansiedade ou pânico, bulimia (excesso de ingestão de alimentos), cataplexia ou narcolepsia (excesso de sono), enurese (dificuldade de eliminação da urina), enxaqueca, náuseas a quimioterapia, neuralgia (dor crônica) e úlcera péptica. O principal antidepressivo tricíclico com esses usos não antidepressivos é a amitriptilina (OLIVEIRA, 2018).

3.2.2 Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs)

A enzima monoamino-oxidase é responsável por degradar as aminas biogênicas. Então, os fármacos dessa classe inibem a ação da enzima monoaminoxidase, de forma irreversível ou reversível (os fármacos mais recentes). Existem duas isoformas da enzima monoaminoxidase (MAO), a forma MAO-A e a MAO-B, ambas metabolizam neurotransmissores e também outras moléculas. Os mais eficazes hoje são os inibidores reversíveis da MAO-A. E todos eles aumentam consideravelmente as concentrações de 5-HT, NA e DA, que são substratos da monoaminoxidase. A depender da área cerebral que os neurotransmissores estejam em concentrações elevadas podemos observar euforia e excitação, resolvendo assim os sintomas da depressão (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

A MAO-A se caracteriza por ter preferência pelo substrato da 5-HT e normalmente é encontrado no sistema nervoso, fígado, trato gastrointestinal e na placenta. A MAO-A encontrada no trato gastrointestinal é responsável pelos principais efeitos adversos. Portanto, os inibidores da MAO-A são os principais antidepressivos, mas ao mesmo tempo são os que mais provocam reações adversas. Já a MAO-B metaboliza preferencialmente o substrato

feniletilamina, e é encontrada no sistema nervoso central e nas plaquetas (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

Alguns dos representantes dos IMAOs são a fenelzina e a isocarboxazida, inibidores irreversíveis que não seletiva, ou seja, inibe a MAO-A e MAO-B, apresentando uma longa duração devido a sua ligação com a enzima. Apenas após uma síntese de uma nova enzima que as aminas biogênicas podem ser degradadas novamente. Outro representante de inibidor de 3ª geração, ou seja, o mais moderno é a moclobemida, um inibidor reversível e seletivo da MAOA, apresentando uma ação curta. Os três principais fármacos que representam essa classe são a iproniazida, um antituberculoso que foi verificado melhora nos sintomas da depressão, o isocarboxazida e o moclobemida (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

Os fármacos inibidores da monoaminoxidase têm a ação sobre a MAO. A norepinefrina e a 5-HT são liberadas na fenda sináptica, podendo ser captadas por transportadores específicos. Ao ser recaptada, a amina biogênica será rearmazenada na vesícula sináptica ou pode ser degradada pela enzima mitocondrial monoaminoxidase. Então, os inibidores atuam impedindo a ação destas enzimas, ou seja, não ocorre degradação e a amina fica disponível propagando o impulso nervoso (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

Os IMAOs agem degradando as aminas biogênicas, a DA, a 5-HT e NA. Isso significa que a fenda sináptica de neurônios, dopaminérgicos, noradrenérgicos e serotoninérgicos terão concentrações maiores desses neurotransmissores. O que significa também uma menor especificidade de ação, resultando no aumento de reações adversas. As principais reações adversas são: tremores, excitação, insônia, hiperidrose, agitação e comportamento hipomaníaco. Pacientes que são bipolares, não podem fazer uso exclusivo de fármacos antidepressivos, principalmente os IMAOs, já que o aumento das aminas biogênicas na fenda sináptica vai ser pronunciado. Podem aparecer também alucinações, confusão e convulsões

(raras ocasiões), neuropatia periférica (principalmente com os compostos hidrazínicos) e ganho de peso (associado ao aumento do apetite). Os compostos hidrazínicos também podem causar lesão hepática, além de tontura, vertigem, cefaleia, inibição da ejaculação, fraqueza, fadiga, boca seca, visão turva, retenção urinária, rashes cutâneos e, em alguns casos, constipação (menos grave) (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

Os principais cuidados de interação medicamentosa estão associados a alimentos, principalmente ricos em tiramina, composto nitrogenado derivado da tirosina, encontrado em muitos alimentos, principalmente no queijo em grandes concentrações. A tiramina se comporta como uma amina vasopressora, ou seja, provoca um aumento súbito da pressão arterial e também é metabolizada pela enzima MAO-A do trato gastrointestinal. O paciente que estiver tomando IMAO e comer algum alimento rico em tiramina, a exemplo do queijo, pode ter uma crise hipertensiva. Portanto, esse é o principal cuidado que deve se observar em pacientes que utilizam antidepressivos da classe IMAOs (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

A tiramina sendo levada pela corrente sanguínea chegando até os neurônios noradrenérgicos, sendo captada como se fosse à NA. A tiramina age na vesícula sináptica aumentando a liberação de NA. Como a MAO está inibida pela ação dos antidepressivos IMAOs, a NA é liberada em maiores concentrações na fenda sináptica conseqüentemente vai agir no coração promovendo aumento da frequência cardíaca e da força de contração, agindo também nos receptores alfa 1 dos vasos sanguíneos, resultando numa contração vascular (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

Os antidepressivos inibidores da MAO agem com outros antidepressivos. Quando em ação com os ATD potencializa os efeitos, também agem com os ISRS aumentando os níveis apenas da 5-HT na fenda sináptica, uma vez que a potencialização apenas dessa via de recaptação o da 5-HT, provocando a síndrome da 5-HT, perigosa e pode ser fatal. A MAO

interage também com os precursores de aminas biogênicas, por exemplo, a levodopa utilizado no tratamento da doença de Parkinson, e pode promover o aumento de aminas biogênicas, pois os IMAOs também produzem aumento de enzimas biogênicas, o que pode potencializar os efeitos. Faz interação com os agentes depressores centrais como anestésicos gerais, sedativos, anti-histamínicos, álcool e analgésicos potentes, diminuindo seus efeitos, pois os antidepressivos promovem um aumento da excitabilidade neuronal. Também interagem com agentes anticolinérgicos do tratamento da doença de Parkinson, já que os inibidores da MAO provocam o aumento da NA, o que resulta no aumento da atividade do sistema nervoso simpático. Como o agente anticolinérgico também promove o aumento de atividade do sistema nervoso simpático, gera potencialização da ação. Além de interagir com enzimas simpaticomiméticas de ação indireta como a efedrina, anfetamina e tiramina, essas enzimas potencializam os efeitos dos antidepressivos inibidores da MAO (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

A reação da 5-HT ocorre quando o inibidor da MAO é administrado concomitante com ISRS. Os níveis de 5-HT aumentam na fenda sináptica, provocando reações até certo ponto graves como hipertermia, aumento do tônus muscular, provocando a rigidez e finalmente pode promover o colapso cardiovascular. Esses três sintomas são característicos da reação da 5-HT pelo seu aumento, por ação dos inibidores da MAO, dos ISRS e da 5-HT (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

3.2.3 Inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS)

São uma classe de fármacos, utilizados nos processos depressivos, Transtorno obsessivo compulsivo (TOC), ansiedade, distúrbios alimentares, fobia social, síndrome do pânico e ejaculação precoce. Apresenta vantagens em relação ao ADT, com dosagem tóxica muito mais alta, ou seja, eles são muito mais seguros. Também apresentam menos efeitos

colaterais e a sua seletividade é maior, visto que inibem apenas a recaptação da 5-HT (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

Os efeitos desses antidepressivos começam a ser mais relevantes a partir de 2 a 4 semanas. Isso acontece em virtude da alteração tanto do número quanto da sensibilidade dos transportadores de 5-HT. Os ISRS não apresentam estrutura padrão, ou seja, não apresentam semelhança estrutural. As semelhanças ocorrem apenas no mecanismo de ação. Os principais representantes dessa classe são a fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram e sertralina (GONÇALVES et al., 2019).

Essa classe de fármacos inibe apenas a recaptação da 5-HT, conseqüentemente ocorre o acúmulo na fenda sináptica por mais tempo, eles não interferem com a recaptação da NA, por isso os efeitos adversos acontecem menos. Porém, isso não significa que os ISRS não possuem efeitos adversos. Eles apresentam uma falta de seletividade com outros sistemas, mas com o sistema noradrenérgico inexistente (GONÇALVES et al., 2019).

Quando os ISRS iniciam a inibição do processo de recaptação da 5-HT, existe aumento dos níveis do neurotransmissor 5-HT na fenda sináptica, aumentando principalmente nas regiões cerebrais que possuem neurônios serotoninérgicos. Os neurônios serotoninérgicos iniciam suas vias no núcleo da rafe, prolongando-se para diversas partes do corpo, inclusive o córtex cerebral. Os efeitos antidepressivos ocorrem devidos o excesso de 5-HT agir nos receptores 5HT1A (GONÇALVES et al., 2019).

Os ISRS apresentam efeitos adversos, que consistem no aumento de 5-HT em outras regiões que não o córtex cerebral, devido à falta ou baixa quantidade de receptores 5HT1A. Um dos efeitos adversos é o aumento da ansiedade devido ao aumento dos níveis de 5-HT no hipocampo e área límbica, região rica em receptores do tipo 5HT2. O aumento de 5-HT no centro do sono ativa os receptores 5HT2, levando o despertar noturno e a sonolência diurna. A agitação e ação motora seria outra reação adversa quando a 5-HT ativa os receptores 5HT2

dos gânglios da base. Quando a 5-HT ativa receptores 5HT₂ na medula espinal, ocorre efeito adverso de disfunção sexual como retardo do orgasmo e da ejaculação. Perda de apetite, náuseas e vômitos irão ocorrer quando a 5-HT ativar o receptor 5HT₃ no centro do vômito (GONÇALVES et al., 2019).

Os antidepressivos ISRS não são todos iguais, embora todos eles possuam mecanismos de inibição de recaptação da 5-HT, cada fármaco possui também mecanismos particulares. A paroxetina, além de inibir a recaptação de 5-HT, possui ação anticolinérgica em receptores M₁ e inibe a ação da acetilcolina (ACh-m) e realiza a recaptação da NA, ou seja, aumenta os níveis de NA na fenda sináptica, gerando um efeito sedativo. A fluoxetina estimula a liberação de NE e DA, por ação em receptores 5HT_{2C}. A sertralina tem ação de inibir a recaptação da DA, o que gera maior energia, maior motivação e maior concentração. A paroxetina também tem ação no metabolismo, inibindo a ação do óxido nítrico sintase (NOS) e citocromo 2D6 (CYP2D6), o que resulta em efeitos de disfunção sexual no orgasmo e na ejaculação (GONÇALVES et al., 2019).

3.2.4 Inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN)

São fármacos utilizados em pacientes que não responderam ao ISRS. Também são indicados quando existem afecções médicas ou transtornos psiquiátricos comórbidos. Os fármacos que representam esta classe são a venlafaxina e duloxetina, que em baixas doses inibem a recaptação da 5-HT, e doses elevadas inibem a recaptação da norepinefrina. Eles são mais seletivos para a 5-HT (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

Os IRSN apresentam múltiplos mecanismos terapêuticos, promovendo eficácia melhorada, sem que exista aumento dos efeitos colaterais. Isso ocorre porque os IRSN, apesar de agirem com o mesmo mecanismo dos antidepressivos tricíclicos, eles não apresentam ações em outros sistemas, como apresentavam os outros antidepressivos tricíclicos. São

indicados principalmente para pacientes refratários, que não respondem aos ISRS (AGUIAR et al., 2011). Além disso, são indicados principalmente para pacientes com dor neuropática, possuem eficácia e tolerabilidade melhor que os ISRS, e apresentam menor afinidade pelos receptores H1, muscarínicos e alfas adrenérgicas. Os efeitos adversos são menores do que os ADT (AGUIAR et al., 2022).

Os IRSN apresentam reações adversas devido a ações em outros sistemas, principalmente nos sistemas adrenérgicos e noradrenérgicos. Isso é explicado porque os IRSN vão aumentar os níveis de NA na fenda sináptica, proporcionando uma ação de receptores noradrenérgicos na amígdala e também no córtex límbico, a NA central, agindo em receptores noradrenérgico da amígdala e no córtex límbico, provocando o aumento da agitação (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

Outro efeito adverso se dá pela ação da NA no centro cardiovascular localizado no tronco cerebral, elevando a pressão arterial. A NA também vai aumentar no miocárdio, e a sua ação nos receptores Beta 1 proporciona o aumento da frequência cardíaca e força da contração, ou seja, provoca taquicardia. Também os IRSN vão provocar diminuição dos tônus parassimpático, isso resulta principalmente pela ação exacerbada do sistema nervoso simpático e redução da ação do sistema nervoso parassimpático, levando a boca seca, constipação e retenção urinária. Além disso, os IRSN aumentam os níveis de NA no cerebelo e no sistema nervoso simpático, aumentando a ativação em receptores beta 1 e beta 2, resultando em ativação motora e tremor (AGUIAR et al., 2022).

3.2.5 Inibidor de recaptação de dopamina e noradrenalina (IRDN)

A bupropiona é um fármaco classificado como antidepressivo atípico, desenvolvido no final da década de 60, sendo utilizado tanto para os transtornos depressivos como também para tabagismo e transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH). Essa classe é

representada por este único fármaco conhecido. A sua utilização está indicada nos casos de transtorno de déficit de atenção, hiperatividade ou transtorno por uso de cocaína e beneficia os pacientes que estão tentando parar de fumar (HAGGSTRÄM et al., 2001).

Os mecanismos de ação dessa classe são mais complexos do que na maioria dos outros antidepressivos. Possui mais de um mecanismo para explicar os seus efeitos. A bupropiona inibe a recaptação da DA e NA e antagoniza a atividade de receptores nicotínicos, ou seja, bloqueia a atividade de transportadores de NA e DA, o que promove o aumento da disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica. Isso aumenta a atividade dessas sinapses, melhorando substancialmente os sintomas dos quadros depressivos (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

Além disso, o uso para TDAH é explicado pelo aumento da atividade das sinapses de DA e NA. Sabe-se que TDAH é caracterizado pela disfunção da atividade desses dois neurotransmissores gerando sintomas de desatenção e hiperatividade. Porém, esse tratamento é considerado clinicamente inferior já que existem outros tratamentos comprovados por revisões sistemáticas mais recentes (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

A bupropiona pode causar em alguns pacientes a hipertensão e outros possíveis efeitos sobre o sistema cardiovascular. Também pode produzir convulsões em alguns pacientes com doses maiores que 150 mg, 3x ao dia, ou maior que 200 mg de liberação sustentada por 2x ao dia ou com doses maiores que 450 mg de liberação prolongada, 1x ao dia, apresentando risco elevado para paciente com bulimia. Nas formas de liberação sustentada ou prolongada, pode provocar agitação, algo considerado comum. Além disso, pode provocar insônia, tremor, ansiedade, enxaqueca e náuseas. Por outro lado, essa classe não altera a função sexual. O inibidor de recaptação da DA e NA possui pouca interação com outros medicamentos coadministrados, mesmo com a inibição da isoenzima hepática CYP2D6. É contraindicado o

uso em pacientes com histórico de convulsões, anorexia, bulimia ou problemas hepáticos (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

3.2.6 Moduladores da serotonina (bloqueadores 5-HT₂)

Vortioxetina (Brintellix), trazodona, mirtazapina são moduladores serotoninérgicos que exercem ao mesmo tempo função de antagonista e agonista, um dos últimos antidepressivos lançados no mercado, sendo classificados como antidepressivos multimodais por possuir vários mecanismos de ação distintos, ou seja, agem em múltiplos receptores 5HT. Atualmente, está sendo usado para tratamento de quadro depressivo e ansiedade. A sua dosagem terapêutica varia de 5 a 20mg ao dia (DIB et al., 2007).

Encontram-se diferentes tipos de transtorno depressivo, entre os quais o TDM é o mais comum. São várias as hipóteses para explicar o surgimento da depressão, mas a que criou a construção da maioria dos medicamentos antidepressivos é chamada de hipótese monoaminérgica. Essa hipótese propõe que ocorrem alterações significativas na quantidade ou na liberação dos neurotransmissores como a 5-HT, a NA e a DA, e que teoricamente isso estaria diretamente relacionado com as alterações de humor vistas na depressão (LAGE, 2010).

Existem proteínas chamadas de transportadores, que são responsáveis pela receptação dos neurotransmissores na fenda sináptica, sendo importantes para manutenção do equilíbrio dos níveis de atividade neuronal. Toda vez que esses transmissores exercem a função de se ligar aos seus receptores, os transportadores captam as moléculas e as transportam de volta para os seus neurônios para que possam ser liberadas novamente em outro momento (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

Um dos mecanismos dos moduladores da 5-HT tem ação especificamente no transportador de 5-HT, bloqueando e, portanto, aumentando os níveis de 5-HT na fenda

sináptica. Isso causa um aumento na atividade das sinapses, melhorando substancialmente os sintomas dos quadros depressivos. Mas além de realizar o bloqueio desses receptores, a vortioxetina também atua como agonista e antagonista de uma série de receptores de 5-HT, modificando drasticamente a atividade de diferentes sistemas serotoninérgicos (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

Essa alteração no padrão de atividade serotoninérgica gera mudanças profundas em vários outros tipos de sinapses, como aquelas que liberam acetilcolina, DA, NA, GABA e glutamato, levando a crença de que essa atividade em diferentes sistemas seja responsável pela melhoria tanto dos sintomas depressivos e de ansiedade. Os moduladores da 5-HT, diferentemente do que ocorre com os outros antidepressivos, possuem uma distinta capacidade de melhorar as disfunções cognitivas e de memória que podem aparecer nos quadros de depressão (DIB et al., 2007).

Como em todo medicamento, existem os efeitos indesejados. Os moduladores da 5-HT possuem alguns efeitos adversos como náuseas, diarreia, vômitos, dores de cabeça, sonolência e hipertensão (DIB et al., 2007). É muito importante destacar a contraindicação do uso concomitantemente com outros antidepressivos que aumentam a atividade da 5-HT, por conta do risco de surgimento da síndrome serotoninérgica e os sintomas de taquicardia, pressão alta e hipertermia (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

3.2.7 Antidepressivo melatonérgico

Uma nova classe de antidepressivo com perfil farmacológico diferente vem tendo boa tolerabilidade, segurança e menos efeitos indesejáveis, tais como a disfunção sexual. Também é indicado para tratamento da insônia. O principal representante dessa classe é o fármaco agomelatina (valdoxan). A agomelatina é parecida com a melatonina, produzindo os mesmos efeitos dela sobre o nosso ciclo circadiano. Age aumentando a atividade de receptores da

melatonina, revertendo a desregulação dos centros responsáveis pelo sono, promovendo melhoria substancial da quantidade e qualidade do sono (REMÉDIO, 2013).

Possui características únicas, indicado para tratamento de transtornos depressivos e transtornos de ansiedade, principalmente para aqueles que se tem insônia como sintoma importante dentro do quadro clínico. Por ser parecida com a melatonina, a agomelatina produz os mesmos efeitos sobre o ciclo circadiano (REMÉDIO, 2013).

A hipótese monoaminérgica traz que a depressão é fruto de um desbalanço neuroquímico dos níveis de atividade dos neurotransmissores monoaminérgicos (NA, 5-HT e DA). A grande maioria dos antidepressivos típicos atua modulando de alguma forma os níveis e atividades dos neurotransmissores, produzindo uma melhoria substancial dos sintomas da depressão (LAGE, 2010).

Esses desbalanço neuroquímico associado com outras alterações estruturais em partes diferentes do cérebro podem causar desregulação dos centros responsáveis pela regulação do sono. Um dos principais neurotransmissores que regulam as fases em que estamos acordados e dormindo é a melatonina. A depressão tem capacidade para diminuir os níveis de atividade da melatonina, provocando o sintoma de insônia ou sonolência excessiva (NETO et al., 2015).

A sua ação ocorre pela ação agonista dos receptores da melatonina MT1 e MT2, além de apresentar efeito antagonista nos receptores serotoninérgicos 5-HT_{2C}, diminuindo a liberação de 5-HT em partes diferentes do cérebro, o que promove aumentando dos níveis de melatonina e 5-HT (REMÉDIO, 2013).

Os efeitos antidepressivos acontecem devido a harmonização dos ritmos circadianos, o que promove melhora do estado de humor, levando a melhora principalmente nos sintomas depressivos tais como apatia, anedonia, alterações do ciclo sono vigília e melhora do prazer, além disso não costuma causar sonolência diurna, não altera o sistema cardiológico e não causa alteração do peso. Por outro lado, deve ter o cuidado com a função hepática, por este

motivo não é indicado para pacientes com alteração hepática. Apresenta vantagem de poder ser associado com outros antidepressivos. A dose pode ser de 25mg a 50mg. A agomelatina diminui a latência para início do sono, o número de despertares, pode aumentar o sono de ondas lentas e a eficiência do sono (REMÉDIO, 2013).

A agomelatina não é recomendada para pacientes infantis ou adolescentes abaixo de 18 anos de idade, devido à falta de poucos dados sobre segurança e eficácia nesta população. Dentre os efeitos adversos mais comuns temos náuseas, vômitos, dores de cabeça e sonolência (BAES; JURUENA, 2017).

3.2.8 Fármacos do tipo cetamina

A cetamina ou ketamina (cloridrato de cetamina) faz parte da classe dos hipnóticos. É um fármaco anestésico utilizado desde os anos 70 de forma injetável e alguns estudos demonstraram que doses baixas ao invés de anestésicas da cetamina na maioria das vezes podem provocar rápida resolução dos sintomas depressivos, ou seja, ação antidepressiva principalmente nos pacientes com TDM resistente ao tratamento com os antidepressivos convencionais (SILVA et al., 2010).

A Food And Drug Administration (FDA) em março de 2019 aprovou a indicação da escetamina (spravato) para a pacientes com depressão, tendo como forma de aplicação em spray nasal. Vale salientar que a cetamina é utilizada em algumas clínicas de forma injetável diferente da molécula espelho escetamina (U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2019).

O tempo de ação da escetamina no cérebro é muito mais rápido em comparação com as outras classes de antidepressivos. Enquanto que a utilização de forma oral leva até 15 dias para surgimento dos primeiros efeitos e da melhora dos sintomas depressivos como todo, depois de 4 a 6 semanas, a cetamina em forma de spray nasal em até 24 horas iniciam os

primeiros efeitos e da melhora global dos sintomas nas próximas 1 e 2 semanas (KOWALSKI; DELANOGARE; OLIVEIRA, 2021).

A escetamina assim como outros medicamentos apresenta uma longa lista de efeitos colaterais, como enjoo, vômito, sonolência, ansiedade, aumento da pressão arterial, e alguns pacientes relatam a sensação de dissociação. Porém, esses efeitos geralmente limitam-se a um período de 1 a 2 horas após a administração. Como a cetamina tem potencial para uso recreativo, a administração ocorre apenas em clínicas ou hospitais (SILVA et al., 2010).

O mecanismo de ação dessa classe é diferente dos antidepressivos conhecidos, enquanto que os fármacos utilizados no mercado atuam em receptores monoaminérgicos, a cetamina atua diminuindo os níveis de glutamato (ligado a aprendizagem e a memória). Ou seja, acredita-se que ao bloquear o receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) desinibe a liberação de glutamato. Isso provoca o aumento da síntese do fator neurotrófico derivado do encéfalo (FNDE) e por meio da ativação tanto do alvo de rapamicina de mamíferos quinases TOR (mTOR) como dos receptores para ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico (AMPA), o que leva a aumentos rápidos da densidade dendrítica da coluna vertebral nas células piramidais corticais afetadas especificamente por estresse crônico e hipercortisolemia (KOWALSKI; DELANOGARE; OLIVEIRA, 2021).

A dose inicial é 0,5 mg/kg para a cetamina IV ou 56 mg para a escetamina intranasal. Faltam comprovações de maior eficácia da cetamina IV em doses maiores que 0,5 mg/kg. O intervalo terapêutico da escetamina intranasal é 56 a 84 mg. Devido ao aumento da pressão arterial de forma aguda, os pacientes devem ser monitorizados ainda no ambiente autorizado para administração por um período de 2 horas. E orientar a não conduzir veículos automotores (KOWALSKI; DELANOGARE; OLIVEIRA, 2021).

3.2.9 Eficácia terapêutica dos antidepressivos

No tratamento da depressão, as classes de antidepressivos evidenciam eficácia aproximadamente semelhante no tratamento da depressão. A escolha do medicamento deverá basear-se no seu perfil de segurança, na idade do doente, na anterior resposta ao tratamento e na presença de comorbidade física (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Revisões sistemáticas e meta-análises realizadas indicam que os medicamentos antidepressivos, quando considerados individualmente ou por classe, possuem uma efetividade semelhante e são mais eficazes que o placebo no tratamento do TDM, principalmente a médio e em longo prazo. No entanto, existem diferenças significativas relativamente ao perfil de efeitos adversos, interações medicamentosas e segurança em caso de sobre dosagem. Estes fatores devem ser tidos em conta no processo de escolha de um antidepressivo. Quando os fármacos são igualmente eficazes e seguros, o custo também deve ser tido em conta, tendo sido recomendada a utilização de Inibidores Seletivo da Recaptação da Serotonina (SSRI) genéricos, como tratamento preferencial. Assim, no tratamento da depressão a escolha de um antidepressivo deverá ser baseada não só na sua eficácia e segurança, mas também, no custo dos medicamentos de forma a ser assegurada a efetividade (DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE, 2011).

3.3 Estimulação elétrica transcraniana por corrente contínua

A tDCS é uma técnica não invasiva da neuromodulação que aplica corrente elétrica contínua através de eletrodos colocados nas áreas corticais que facilita ou inibi a atividade dos neurônios de modo espontâneo. Essa modalidade terapêutica vem auxiliando no tratamento de doenças psiquiátricas, entre as quais podemos citar o TDM como principal indicação (SCHESTATSKY; MORALES-QUEZADA; FREGNI, 2013).

Trata-se de uma corrente elétrica contínua com capacidade de provocar alterações bidirecionais na excitação cortical. Os eletrodos são denominados de ânodo e cátodo. A

região a ser estimulada com os eletrodos no couro cabeludo definirá as alterações de excitação cerebral. O eletrodo positivo chamado de ânodo aumenta a excitabilidade cerebral geralmente aplicada no córtex pré-frontal esquerdo, enquanto que o eletrodo negativo o cátodo inibe sendo aplicada no córtex pré-frontal direito (PARK et al., 2020).

A tDCS modula a atividade dos neurônios espontânea de base, não por induzir a despolarização do potencial de ação da membrana, o que difere da eletroestimulação transcraniana magnética que produz a despolarização (BRANDÃO; FREGNI; SENA, 2012), mas pela ação anodal que aumenta a atividade cortical e pela ação catodal inibindo o mesmo, sendo uma polaridade dependente. Ao estimular o córtex cerebral, os seus efeitos podem prolongar-se por até 1h após o fim da sessão de atendimento. Dessa forma, nota-se que os mecanismos de ação não se relacionam apenas com mudanças elétricas no potencial da membrana dos neurônios, mas também pelas alterações das sinapses mediadas pelo ácido N-metil-D-Aspartato (NMDA), atividade gabaérgica e pela modulação dos neurônios intracorticais e corticoespinhais (BERLIM; NETO; TURECKI, 2009).

Os efeitos adversos encontrados são leves e transitórios, e não provocaram desistência dos pacientes. Os efeitos adversos mais comuns são sensação de picada (75%), coceira leve (30%), fadiga moderada (35%) e cefaleia (11.8%). Em condições que a tDCS aumente o risco de epilepsia refratária, sujeitos com implantes metálicos próximos aos eletrodos e que não estejam livres de doenças médicas instáveis (HUANG et al., 2021).

O equipamento conta com um programa estudado e desenvolvido para garantir que os parâmetros possam ser entregues de forma eficaz. Ele é programável, com parâmetros que podem ser alterados: tempo de terapia, intensidade, rampa de subida e descida, intervalo entre as sessões, número de sessões, modo ativo/sham e utilização somente em dias úteis. Os parâmetros podem ser modificados quando o profissional considerar necessário (QUARK PRODUTOS MÉDICOS, [s.d.]). O equipamento é programado através de um software no

ambiente Windows (computador ou notebook). Os parâmetros que podem ser configurados pelo software do PC estão descritos na tabela 2.

Tabela 2. Parâmetros de configuração do tDCS.

Intensidade	0; 500 à 2000 uA (incrementos de 100 uA) ou 0; 0,5 mA à 2 mA (incrementos de 0,1 mA)
Rampa de subida da corrente	De 1 à 30s (incrementos de 1s)
Rampa de descida da corrente	De 1 à 30s (incrementos de 1s)
Tempo de duração da sessão	1 à 30 minutos (incrementos de 1 min)
Intervalo entre as sessões	0 a 24 horas (incrementos de 1h)
Número máximo de sessões	Quando o limite é atingido o equipamento trava e informa ao usuário.
Modo	Ativo/Sham;
O aparelho conta com opção de desabilitar o uso durante os finais de semana e fazer a utilização somente em dias úteis.	

Adaptado do Manual tDCs Quark Produtos Médicos (QUARK PRODUTOS MÉDICOS, [s.d.])

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão sistemática que segue a recomendação *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (ANEXO A) (PAGE et al., 2021). O protocolo das etapas de construção desta revisão sistemática foi submetido à *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), sob a numeração CRD42023412389 (APÊNDICE A).

4.1 Estratégia de busca e seleção dos estudos

Foram utilizadas as seguintes bases de dados: *EMBASE*, *Medline/Pubmed*, *Science Direct* e *Web of Science*. A última busca foi realizada em julho de 2023. Foram utilizadas as palavras-chave e sinônimos de acordo com as bases de dados, identificados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), no Medical Subject Headings (Mesh) e Embase Subject headings (Emtree), utilizando os operadores booleanos “AND” e “OR”. A busca foi feita por meio das palavras encontradas nos títulos, assuntos e resumos dos artigos, conforme quadro 2.

Quadro 2. Bases de dados e palavras-chave.

Base de dados	Palavras chaves
Embase	'depression'/exp AND 'antidepressant agent'/exp AND 'transcranial direct current stimulation'/exp AND 'controlled clinical trial'/exp
Scopus	(TITLE-ABS-KEY (tdcs) OR TITLE-ABS-KEY ("transcranial direct current stimulation") AND TITLE-ABS-KEY (depression) OR TITLE-ABS-KEY ("major depressive disorder") OR TITLE-ABS-KEY ("antidepressive agents"))).
Medline/Pubmed	((((tdcs) OR (transcranial direct current stimulation)) AND (depression)) AND (major depressive disorder)
Science Direct	(tdcs OR "transcranial direct current stimulation") AND depression OR "major depressive disorder

4.2 Critérios de elegibilidade

A elaboração desta pesquisa foi estruturada a partir da estratégia PICOT (*Population, Intervention, Control, Outcome, and Type of study*):

- População: indivíduos maiores de 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de TDM de acordo com DSM-5;
- Intervenção: pelo menos um grupo com tDCS associado ao antidepressivo de qualquer classe;
- Comparação: pelo menos um grupo com antidepressivo isolado ou em associação ao tDCS placebo;
- Desfecho: sono, sintomas psicomotores e qualidade de vida;
- Tipo de estudo: ensaios clínicos randomizados.

Foram excluídos protocolos de pesquisa, estudos com outras populações associadas e com antidepressivos associados a outro fármaco que aumentasse a resposta positiva para o desfecho em questão.

4.3 Avaliação do risco de viés

As recomendações Cochrane Collaboration foram utilizadas para avaliar o risco de viés para todos os ensaios clínicos randomizados por meio da ferramenta RoB 2.0 (*Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*) (MCGUINNESS; HIGGINS, 2021), composto por cinco domínios: Viés no processo de randomização; Desvios da intervenção pretendida; Viés devido a dados faltantes; Viés na aferição dos desfechos; Viés no relato dos desfechos. A avaliação do risco de viés foi realizada por dois pesquisadores independentes. Um terceiro avaliador foi acionado nos casos de inconsistências entre os revisores e tomou a decisão final.

4.4 Extração e análise dos dados

A extração de dados dos estudos incluídos foi realizada utilizando um formulário padronizado adaptado da Cochrane Collaboration Checklist (HIGGINS; GREEN, 2008), extraídos por dois revisores independentes. Nos casos de discordância, um terceiro revisor independente avaliou e tomou a decisão final. Os resultados foram analisados de acordo com os desfechos de interesse sono, sintomas psicomotores e qualidade de vida, analisados de acordo com as diferenças de médias entre os grupos em cada estudo.

5 RESULTADOS

A pesquisa nas bases de dados resultou em 4.822 artigos, incluídos 3 artigos, totalizando 211 participantes analisados, conforme figura 1.

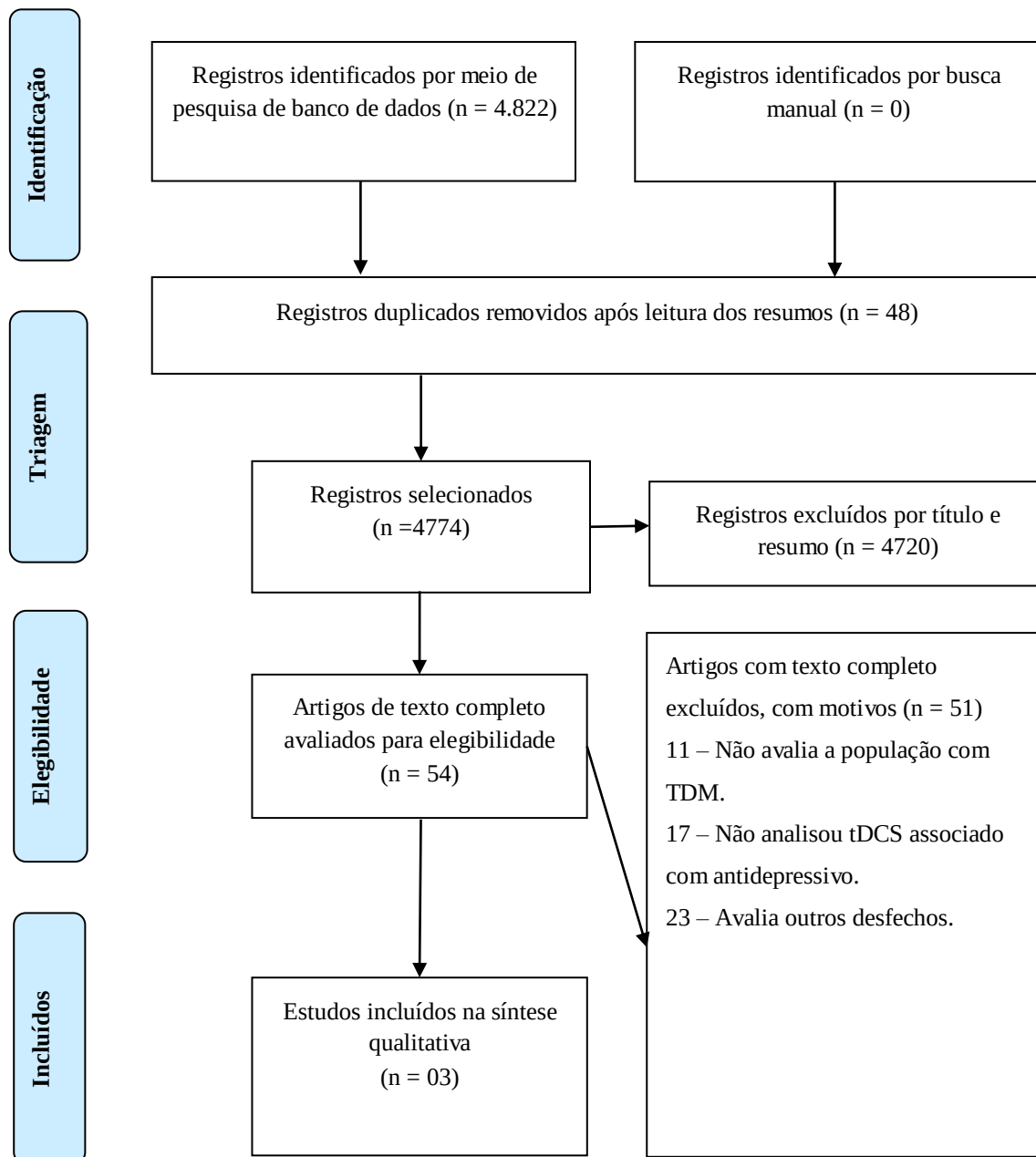


Figura 1. Fluxograma da busca e seleção dos estudos de acordo com o PRISMA.

Os dados dos participantes analisados nos estudos incluídos, assim como os parâmetros de prescrição da tDCS e os instrumentos utilizados para avaliação dos desfechos de interesse estão descritos na tabela 3. Em relação às características dos participantes analisados, a idade variou entre 18 e 65 anos, sendo que 129 eram do sexo feminino e 82 do sexo masculino. Um estudo (BENNABI et al., 2015) incluiu participantes com diagnóstico de TDM resistente, todos diagnosticados de acordo o DSM-5. Dois estudos (BURKHARDT et al., 2023; LI et al., 2022) utilizaram com o critério de inclusão a pontuação ≥ 15 e 20 na escala de HAM-D. Um estudo (BENNABI et al., 2015) recrutou os pacientes com pontuação ≥ 25 na MADRS.

Em relação os instrumentos de avaliação utilizados nos estudos analisados, a avaliação do desfecho qualidade de vida foi realizada pelos domínios de estado geral de saúde e função social do questionário *Short Form Health Survey* (SF-36) (BURKHARDT et al., 2023); no desfecho sintomas psicomotores (retardo psicomotor), um estudo (BENNABI et al., 2015) utilizou a escala de Avaliação de Retardo Salpêtrière (SRRS); e no desfecho sono/insônia, um estudo (LI et al., 2022) utilizou a polissonografia. O período de avaliação da baseline e última reavaliação variou de cinco dias a seis semanas.

Sobre as características dos antidepressivos, foram utilizados antidepressivos da classe ISRS nos três estudos e um desses estudos (LI et al., 2022) utilizou um antidepressivo da classe Inibidor seletivo de recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSN). Um estudo (BENNABI et al., 2015) utilizou dose constante de 10 a 20 mg/dia de escitalopram; um estudo (LI et al., 2022) com escitalopram dose 20 mg/dia ou cloridrato de duoloxetina com dose de 60 mg/dia. Um estudo (BURKHARDT et al., 2023) não relatou o tipo de ISRS e a dose estável utilizada. A duração do uso dos antidepressivos variou de cinco a seis semanas.

Em relação as características dos tDCS, foi utilizada uma intensidade de 2mA em todos estudos, com variação de tempo por sessão de 20 a 30 minutos. Em dois estudos

(BURKHARDT et al., 2023; LI et al., 2022), os eletrodos estavam localizados bifrontal na área F3 e F4 e outro estudo (BENNABI et al., 2015) localizado na área F3 e FP2, de acordo o sistema eletroencefalograma 10/20. As frequências das sessões variaram de 1 a 2 vezes ao dia, com total de 10 a 24 sessões. O tDCS placebo teve uma variação de tempo de subida de 15 a 30s até intensidade 2 mA e depois tempo de descida com variação de 10-30s para intensidade 0 mA mantido por uma variação de tempo de 20 a 30 minutos.

Tabela 3. Descrição das características dos estudos incluídos.

Autor/data	Tipo de estudo	Participantes	Intervenção	Desfecho/ instrumento	Fraquezas	Força	Conclusão
Burkhardt et al., 2023	ECR Triplo-cego, controle-placebo	EXP: n = 77; 48 (62%) mulheres; 40,2 ± 13,6 anos	tDCS (int. 2mA, tempo de subida 15s, e tempo de descida 30s, 30 minutos, por 24 sessões, em 6 semanas) + ISRS (dose estável, por 35,9 ± 61,2 semanas antes da randomização e por 6 semanas de intervenção)	Qualidade de vida (Domínios Estado geral de Saúde e Função social da SF-36).	Taxa de abandono maior no grupo EXP.	Ensaio multicêntrico.	Não houve diferença significativa entre os grupos nos domínios estado geral de saúde (diferença de média 0,4; IC 95% -0,6 a 1,4; p = 0,47) e função social (diferença de média -0,1; IC 95% -0,8 a 0,6; p = 0,70).
		CG: n = 73; 41 (56%) mulheres; 40 ± 13,3 anos	tDCS placebo (int. 2mA, com subida por 15s, seguido de int. 0mA por 30s; 30 minutos; por 24 sessões, em 6 semanas) + ISRS (dose estável, por 25,6 ± 42,0 semanas antes da randomização e por 6 semanas de intervenção)		Ausência de avaliação da confiabilidade dos avaliadores.	Tempo de tratamento de 6 semanas.	
Bennabi et al., 2015	ECR piloto duplo-cego, controle-placebo	EXP: n = 12; 10 (83,3) mulheres; 60,4 ± 12 anos	tDCS (int. de 2mA; 30 minutos por sessão; 2x ao dia; 10 sessões, por 5 dias) + Escitalopram (10 a 20 mg/dia)	Retardo psicomotor (SRRS)	Tamanho amostral pequeno.	Ensaio duplo-cego e controlado por simulação	Não houve diferença (F (2,28) = 0.11; p = 0,63) entre os grupos na avaliação do retardo psicomotor.
		CG: n = 11; 5 (45,5) mulheres; 59,9 ± 15,4 anos	tDCS placebo (int. 2mA, seguido de redução gradual até 0mA; 2x ao dia; 30 minutos; por 5 dias) + Escitalopram (10 a 20 mg/dia)		Período curto de observação.		
Li et al., 2022	ECR duplo-	EXP: n = 19; 13 (68,4%)	tDCS (int. 2mA, tempo de subida/descida 30s, 20	Sono/insônia (Polissonografia)	O período REM não foi separado em	Ensaio clínico	Houve diferença entre os grupos favorecendo

cego, controle- placebo	mulheres; 44,79±15,25 anos	minutos por sessão;5x por semana, por 10 sessões, durante 2 semanas) + Escitalopram (20 mg/dia) ou cloridrato de duloxetina (60 mg/dia)	primeiro, segundo e terceiro para análise. Tratamento com a mesma classe de fármaco. Ausência de informação sobre a qualidade do sono autorreferida.	duplo-cego, randomizado e controlado.	o tDCS ativo na melhora dos sinais da EEG durante o sono REM noturno (P <0,05) .
	CG: n = 18; 9 (50%) mulheres; 43,61 ± 11,89 anos	tDCS placebo (int. 2mA, tempo de subida/descida 30s, seguido de redução gradual até 0mA,20 minutos por sessão;5x por semana, por 10 sessões, durante 2 semanas) + Escitalopram (20 mg/dia) ou cloridrato de duloxetina (60 mg/dia)			

ECR: Ensaio clínico randomizado; EXP: Grupo experimental; GC: Grupo controle; int.: intensidade;
ISRS: Inibidores seletivos de recaptação de serotonina; SF-36:Short Form Health Survey; SRRS:
Avaliação de Retardo Salpêtrière; tDCS: estimulação transcutânea por corrente contínua; TDM:
Transtorno de depressão maior;

Todos os estudos incluídos compararam o tDCS associado a um antidepressivo com o tDCS placebo também associado a um antidepressivo. Em relação ao desfecho qualidade de vida, um estudo (BURKHARDT et al., 2023) mostrou não houve diferença significativa entre os grupos nos domínios estado geral de saúde (Diferença de Média 0,4; IC 95% -0,6 a 1,4; $p = 0,47$) e função social (DM -0,1; IC 95% -0,8 a 0,6; $p = 0,70$). Quanto aos sintomas psicomotores, um estudo (BENNABI et al., 2015) mostrou que não houve diferença ($F(2,28) = 0,11$; $p = 0,63$) entre os grupos na avaliação do retardo psicomotor. E no que se refere ao sono, um estudo (Li et al., 2022) mostrou uma diferença entre os grupos favorecendo o tDCS na melhora dos sinais da EEG durante o sono REM noturno avaliado pela polissonografia.

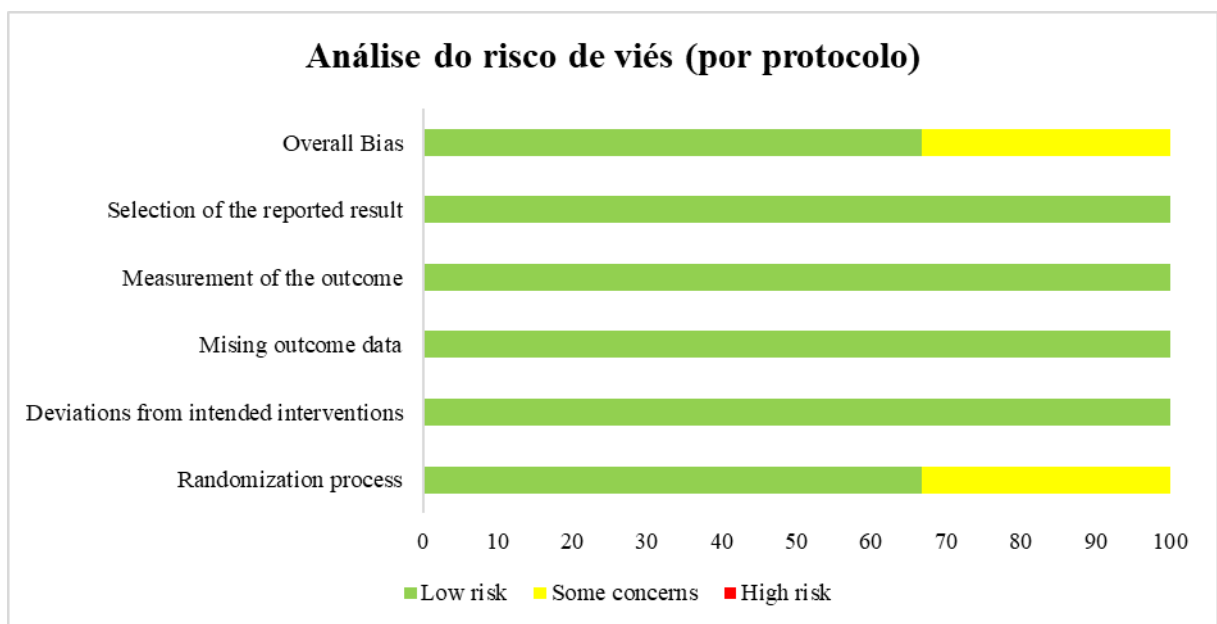


Figura 2. Análise do risco de viés (por protocolo) pela RoB 2 dos estudos incluídos.

Na análise do risco de viés dos estudos incluídos, a análise conjunta dos estudos apresentou baixo risco de viés (Figura 2). O estudo (BENNABI et al., 2015) apresentou risco de viés incerto, enquanto que dois estudos (BURKHARDT et al., 2023; LI et al., 2022) apresentaram baixo risco de viés (Tabela 4).

Tabela 4. Análise do risco de viés por desfecho.

<u>Desfecho</u>	<u>Peso</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Total</u>	<u>Legenda</u>
Sintomas psicomotores	1	!	+	+	+	+	!	+ Baixo risco
Sono	1	+	+	+	+	+	+	! Incerto
Qualidade de vida	1	+	+	+	+	+	+	- Alto risco

D1: Processo de randomização; D2: Desvios das intervenções pretendidas; D3: Dados de resultados ausentes; D4: Medição do resultado; D5: Seleção do resultado relatado

6 DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão sistemática demonstraram evidências iniciais de que a tDCS associado à terapia com antidepressivos não é eficaz como tratamento adicional dos sintomas psicomotores e qualidade de vida de pessoas com TDM. Porém, podem ser vistas alterações eletroencefalográficas positivas durante o sono REM dessas pessoas. Esta análise foi composta por três ensaios clínicos randomizados, um estudo para cada desfecho, com risco de viés variando entre incerto e baixo risco.

As pessoas com TDM apresentam sintomas psicomotores comumente descritos como retardo psicomotor, caracterizados por movimentos lentificados, andar arrastado, postura curvada, e falta de expressividade facial (MESSINGER, 2019). No estudo piloto de Bennabi et al. (2015), o uso da tDCS associado a antidepressivos não demonstrou impacto no retardo psicomotor. No entanto, alguns participantes deste estudo utilizaram benzodiazepínicos, que podem ter influenciado nos efeitos neuromoduladores da tDCS. Brunoni et al. (2013) demonstrou que os benzodiazepínicos podem alterar a excitabilidade cerebral, o que reduz os efeitos da tDCS, devido a redução da atividade GABA e glutamatérgica pela estimulação anódica e catódica, respectivamente. Além disso, o estudo de Bennabi et al. (2015) é um ensaio clínico piloto, com amostra pequena e dados incertos sobre a randomização. Logo, não está claro se a associação do tDCS apenas com antidepressivos são capazes de melhorar os sintomas psicomotores de pessoas com TDM, reforçando a necessidade de estudos mais robustos sobre o tema.

A insônia pode ser um indicador no surgimento do TDM, constituindo um importante fator a ser avaliado (CHELLAPPA, 2009). O estudo de Li et al. (2022) demonstrou uma melhora significativa dos sinais eletroencefalográficos durante o sono de pessoas com TDM após o tDCS associado a Escitalopram (20 mg/dia) ou cloridrato de duloxetine (60 mg/dia), possivelmente, devido a mudanças regionais na excitabilidade cortical pós-estimulação.

Nitsche et al. (2003) mostrou que a tDCS aplicada com intensidade entre 1–2 mA pode provocar mudanças regionais na excitabilidade cortical que podem durar até algumas horas após a estimulação. No entanto, não foram coletados dados clínicos do sono, portanto, não está claro o efeito do tDCS associado a antidepressivo sobre a qualidade do sono de pessoas com TDM. Dito isto, são necessários novos estudos avaliando o efeito sobre desfechos clínicos relacionados ao sono nesta população.

O TDM causa incapacidades variadas, envolvendo diminuição da produtividade e do desempenho no trabalho, restringindo a participação social, impactando negativamente na qualidade de vida (MACHADO; ALMEIDA; DUMITH, 2022). burkhardt et al. (2023) não encontram diferenças importantes entre os grupos sobre o estado geral de saúde e função social relacionados a qualidade de vida após a tDCS associado a ISRS. Da mesma forma, Ribeiro (2008) também não encontraram uma diferença nos domínios estado geral de saúde e função social da SF-36 após tDCS em pessoas com fibromialgia e TDM. Esse resultado pode estar associado a falha na resposta terapêutica administrada, com persistência dos sintomas, que tornam a percepção da qualidade de vida da pessoa com TDM sem diferenças importantes. Apesar dos resultados, a literatura necessita de mais estudos com a perspectiva de avaliar o desfecho em questão.

Além dos fatores supracitados, a duração da intervenção com tDCS é um fator importante para a sua eficácia clínica (BRUNONI et al., 2016). Os resultados encontrados sobre os sintomas psicomotores (BENNABI et al., 2015) e a qualidade de vida (BURKHARDT et al., 2023) podem estar relacionados ao tempo de observação curto (5 dias e 6 semanas, respectivamente) e, portanto, a duração do protocolo da tDCS. Brunoni et al. (2016) traz que o alívio dos sintomas da TDM são dependentes do número de sessões e a quantidade de energia fornecida pelo tDCS. Dito isto, para a melhora dos sintomas psicomotores e da qualidade de vida, talvez seja necessário um número maior de sessões de

tDCS. Portanto, mais estudos são necessários para determinar a duração mínima eficaz do tratamento com tDCS associado ao uso de antidepressivos para alcançar melhorias significativas nos sintomas psicomotores, sono e qualidade de vida.

Uma das limitações deste estudo foi o número reduzido de artigos incluídos para análise. Dois estudos analisados possuem amostras pequenas. Foram excluídos 51 estudos encontrados nas buscas, e um dos principais motivos das exclusões foi o uso de tDCS isolado nos grupos de intervenção. Outro aspecto a ser salientado trata-se do protocolo inicial que tinha por objetivo estudar seis desfechos, porém como não foram encontrados ensaios clínicos randomizados avaliando os desfechos suicídio, fadiga e apetite nas pessoas com TDM de acordo com o tipo de estudo em questão, apenas os desfechos qualidade de vida, sintomas psicomotres e sono foram incluídos. Além disso, para cada desfecho só foi encontrado um estudo sendo o principal fator que impossibilitou a realização de metanálise.

7 CONCLUSÃO

Com base nesta revisão, há evidências iniciais com risco de viés baixo demonstrando que o tDCS como um complemento à terapia antidepressiva não é eficaz no tratamento de pessoas com TDM nos desfechos qualidade de vida e sintomas psicomotores, porém com potenciais mudanças nos sinais eletroencefalográficos durante o sono REM dessas pessoas. No entanto, tais resultados devem ser considerados com cautela devido ao número limitado de estudos incluídos. Apesar da tDCS ser um recurso seguro e de fácil aplicação, novos ensaios clínicos robustos com tempo maior de observação podem contribuir significativamente para a crescente literatura sobre o impacto clínico da tDCS em pessoas com TDM.

Conflito de interesses: A pesquisa foi realizada na ausência de quaisquer relações comerciais ou financeiras que pudessem ser interpretadas como potencial conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, C. C. et al. Drogas antidepressivas. **Comprehensive Pharmacology**, v. 3, p. 308–324, 2022.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-5)**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- BAES, C. VON W.; JURUENA, M. F. Psicofarmacoterapia para o clínico geral. **Revista da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto**, v. 50, n. Supl.1, p. 22–36, 2017.
- BARES, M. et al. Transcranial direct-current stimulation (tDCS) versus venlafaxine ER in the treatment of depression: A randomized, double-blind, single-center study with open-label, follow-up. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 15, p. 3003–3014, 2019.
- BENEDICTO, R. P. Analysis of evolution of mental and behavioral disorders through international Classification of diseases review. **Rev. Eletrônica Saúde Mental Álcool Drog**, v. 9, n. 1, p. 25–32, 2013.
- BENNABI, D. et al. Psychomotor retardation in depression: A systematic review of diagnostic, pathophysiologic, and therapeutic implications. **BioMed Research International**, v. 2013, 2013.
- BENNABI, D. et al. Pilot study of feasibility of the effect of treatment with tDCS in patients suffering from treatment-resistant depression treated with escitalopram. **Clinical Neurophysiology**, v. 126, n. 6, p. 1185–1189, 2015.
- BERLIM, M. T.; NETO, V. D.; TURECKI, G. Estimulação transcraniana por corrente direta: Uma alternativa promissora para o tratamento da depressão maior? **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 31, n. SUPPL. 1, p. 34–38, 2009.
- BERTOLAZI, A. N. **Tradução, adaptação cultural e validação de dois instrumentos de avaliação do sono: escala de sonolência de Epworth e índice de qualidade de sono de Pittsburgh**. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2008.
- BRANDÃO, R. DE A. F. S.; FREGNI, F.; SENA, E. P. DE. Utilização da estimulação magnética transcraniana como método diagnóstico em crianças: uma revisão sistemática. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 11, n. 2, p. 245–248, 2012.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Uso racional de medicamentos: temas selecionados**. 1. ed. Brasília: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, 2012.
- BRUNONI, A. R. et al. Interactions between transcranial direct current stimulation (tDCS) and pharmacological interventions in the Major Depressive Episode: Findings from a naturalistic study. **European Psychiatry**, v. 28, n. 6, p. 356–361, 2013.
- BRUNONI, A. R. et al. Transcranial direct current stimulation for acute major depressive episodes: Meta-analysis of individual patient data. **British Journal of Psychiatry**, v. 208, n. 6, p. 522–531, 2016.
- BRUNONI, A. R. et al. Association of BDNF, HTR2A, TPH1, SLC6A4, and comt polymorphisms with tdcS and escitalopram efficacy: Ancillary analysis of a double-blind, placebo-controlled trial. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 42, n. 2, p. 128–135, 2020.

- BURKHARDT, G. et al. Transcranial direct current stimulation as an additional treatment to selective serotonin reuptake inhibitors in adults with major depressive disorder in Germany (DepressionDC): a triple-blind, randomised, sham-controlled, multicentre trial. **The Lancet**, v. 402, n. 10401, p. 545–554, 2023.
- CARVALHO, F. M. G. et al. **Psicoterapia e farmacoterapia no tratamento da depressão: Uma revisão sistemática de literatura**. Campina Grande: III Conbracis, 2018.
- CHELLAPPA, S. L. Sonolência excessiva diurna e depressão: Causas, implicações clínicas e manejo terapêutico. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 31, n. 3 SUPPL., p. 1–8, 2009.
- CHELLAPPA, S. L.; ARAÚJO, J. F. O sono e os transtornos do sono na depressão. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 34, n. 6, p. 285–289, 2007.
- DELOUYA, D. **Depressão**. 5. ed. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2001.
- DIB, G. C. et al. Tinnitus treatment with Trazodone. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 73, n. 3, p. 390–397, 2007.
- DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE. **Norma da Direção-Geral da Saúde. Prescrição de Antidepressivos**. Lisboa: Ordem dos médicos, 2011.
- FONSECA, V. Psicomotricidade : uma visão pessoal. **Construção Psicopedagógica**, v. 18, n. 17, p. 42–52, 2010.
- FREIRE, M. Á. et al. Escala hamilton: Estudo das características psicométricas em uma amostra do sul do Brasil. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 63, n. 4, p. 281–289, 2014.
- GOERIGK, S. A. et al. Parsing the antidepressant effects of non-invasive brain stimulation and pharmacotherapy: A symptom clustering approach on ELECT-TDCS. **Brain Stimulation**, v. 14, n. 4, p. 906–912, 2021.
- GOMES, M. et al. Neurofisiologia do sono e aspectos farmacoterapêuticos dos seus transtornos. **Rev Bras Neurol**, v. 46, n. 1, p. 5–15, 2010.
- GONÇALVES, M. J. M. et al. Inibidores seletivos da recaptação de serotonina: uma opção segura no tratamento da depressão em idosos. **Referências em Saúde do Centro Universitário Estácio de Goiás**, v. 2, n. 1, p. 126–134, 2019.
- HAGGSTRÄM, F. M. et al. Tratamento do tabagismo com bupropiona e reposição nicotínica. **Jornal de Pneumologia**, v. 27, n. 5, p. 255–261, 2001.
- HARMER, C. J.; DUMAN, R. S.; COWEN, P. J. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. **Lancet Psychiatry**, v. 4, n. 5, p. 409–418, 2017.
- HIGGINS, J.; GREEN, S. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2008.
- HUANG, Y. et al. Efficacy and safety of tdcS and tacs in treatment of major depressive disorder: A randomized, double-blind, factorial placebo-controlled study design. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 17, p. 1459–1468, 2021.
- HUDGENS, S. et al. Meaningful Change in Depression Symptoms Assessed with the Patient

Health Questionnaire (PHQ-9) and Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) Among Patients with Treatment Resistant Depression in Two, Randomized, Double-blind, Active-controlled Tr. **Journal of Affective Disorders**, v. 281, p. 767–775, 2021.

JOG, M. V.; WANG, D. J. J.; NARR, K. L. A review of transcranial direct current stimulation (tDCS) for the individualized treatment of depressive symptoms. **Personalized Medicine in Psychiatry**, v. 17–18, n. May, p. 17–22, 2019.

KOWALSKI, L.; DELANOGARE, E.; OLIVEIRA, T. B. DE. Um novo olhar para o tratamento do transtorno depressivo maior: uma revisão dos estudos clínicos realizados com cetamina e escetamina. **VITTALLE - Revista de Ciências da Saúde**, v. 33, n. 3, p. 134–154, 2021.

LAGE, J. T. **Neurobiologia da depressão**. Porto: Universidade do Porto, 2010.

LAGUARDIA, J. et al. Brazilian normative data for the Short Form 36 questionnaire, version 2. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 16, n. 4, p. 889–897, 2013.

LI, Z. et al. Can Daytime Transcranial Direct Current Stimulation Treatment Change the Sleep Electroencephalogram Complexity of REM Sleep in Depressed Patients? A Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trial. **Frontiers in Psychiatry**, v. 13, n. May, 2022.

MAALOUF, C. W. et al. O uso de antidepressivos entre estudantes universitários: uma comparação entre gêneros. **Revista Foco**, v. 16, n. 12, p. 1–19, 2023.

MACEDO, G. L. DE et al. Análise da depressão em idosos de São Caetano do Sul e os fatores associados avaliados pela GDS-15. **RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar**, v. 4, n. 5, p. 1–13, 2023.

MACHADO, T. R.; ALMEIDA, L. M. DA S.; DUMITH, S. C. Depressão e qualidade de vida em docentes de uma universidade federal do sul do país. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 44, n. 3, p. 72–83, 2022.

MATIAS, A. R. et al. Child Psychomotricity: Development, Assessment, and Intervention. **Children**, v. 10, n. 10, p. 9–11, 2023.

MAXIMIANO, J. Psicomotricidade e Relaxação em Psiquiatria. **Psilogos**, v. 1, n. 1, p. 85–95, 2004.

MCGUINNESS, L. A.; HIGGINS, J. P. T. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. **Research Synthesis Methods**, v. 12, n. 1, p. 55–61, 2021.

MESSINGER, M. F. **Adaptação ao português brasileiro e aplicação do Índice Prototípico de Melancolia de Sydney (SMPI) em amostra de pacientes deprimidos ambulatoriais**. Porto Alegre: Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul, 2019.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; SOARES, M. B. DE M. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, n. suppl 1, p. 24–40, 1999.

MOURA, H.; CALDIERARO, M. A.; DIEHL, A. Transtornos depressivos e transtornos por uso de substâncias. In: **Diretrizes para o Diagnóstico e Tratamento de Comorbidades Psiquiátricas e transtornos por uso de substâncias**. 1. ed. Curitiba: Appris Ltda, 2021. p.

27–54.

MSD. **Antidepressivos - Manuais MSD edição para profissionais**. Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/multimedia/table/antidepressivos>>. Acesso em: 8 jan. 2024.

NETO, G. V. M. et al. Agomelatina: um novo fármaco no tratamento da depressão. **Revista Eletrônica Parlatorium**, v. 9, n. 2, 2015.

NITSCHKE, M. A. et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. **Journal of Physiology**, v. 553, n. 1, p. 293–301, 2003.

OLIVEIRA, J. V. **Amitriptilina: Um Levantamento Bioinformático**. [s.l.] Universidade Federal de Uberlândia, 2018.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **The BMJ**, v. 372, 2021.

PAPINI JUNIOR, C. R. et al. Estrategias nao farmacologicas utilizadas na reducao da depressao em idosos: revisao sistematica. **Revista de Enfermagem do Centro Oeste Mineiro**, v. 8, p. 1–11, 2018.

PARK, S. et al. Effects of transcranial direct current stimulation using miniaturized devices vs sertraline for depression in Korea: A 6 week, multicenter, randomized, double blind, active-controlled study. **Journal of Psychiatric Research**, v. 127, n. April, p. 42–47, 2020.

PERES, U. T. **Depressão e melancolia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Zahar, 2010.

PHILIP, N. S. et al. Low-Intensity Transcranial Current Stimulation in Psychiatry. **Am J Psychiatry**, v. 174, n. 7, p. 628–639, 2017.

QUARK PRODUTOS MÉDICOS. **Manual tDCs**. Piracicaba: Quark Produtos Médicos, [s.d.].

REMÉDIO, J. C. **Agomelatina: o primeiro antidepressivo agonista melatoninérgico e regulador dos ritmos biológicos**. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica Do Rio Grande Do Sul, 2013.

RIBERTO, M. **Estimulação transcraniana com corrente contínua associada ao tratamento multidisciplinar da fibromialgia: um estudo duplo-cego, aleatorizado e controlado**. São Paulo: [s.n.].

RÔLA, C. V. S.; COSTA E SILVA, S. P.; NICOLA, P. A. Instrumentos de avaliação da Qualidade de Vida de pessoas jovens e idosas: um estudo de revisão sistemática. **Id on Line Revista Multidisciplinar e de Psicologia**, v. 12, n. 42, p. 111–120, 2018.

ROSA, I. S. S.; CAVALCANTE, M. S.; JUNIOR, A. T. T. Breve Relato Dos Antidepressivos Tricíclicos, Incluindo O Efeito Terapêutico Do Cloridrato De Bupropiona. **Revista Científica FAEMA**, v. 9, n. edesp, p. 551–558, 2018.

SCHESTATSKY, P.; MORALES-QUEZADA, L.; FREGNI, F. Simultaneous EEG monitoring during transcranial direct current stimulation. **Journal of visualized experiments : JoVE**, n. 76, p. 1–11, 2013.

SILVA, F. C. C. DA et al. Ketamina, da anestesia ao uso abusivo: artigo de revisão. **Revista Neurociencias**, v. 18, n. 2, p. 227–237, 2010.

SPERBER, A. D. Translation and Validation of Study Instruments for Cross-Cultural Research. **Gastroenterology**, v. 126, n. 1, p. 124–128, 2004.

STELLA, F.; ANSELMO, J. C.; GOVONE, J. S. Alterações do estado mental e da psicomotricidade em usuários Introdução. **Motriz**, v. 11, n. 2005, p. 25–35, 2005.

TELES, M. L. S. **O que é Depressão**. Kindle ed. São Paulo: Brasiliense, 2017.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **FDA approves new nasal spray medication for treatment-resistant depression; available only at a certified doctor's office or clinic**. Disponível em: <<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-nasal-spray-medication-treatment-resistant-depression-available-only-certified>>. Acesso em: 8 jan. 2024.

WEAVER, T. E. Outcome measurement in sleep medicine practice and research. Part I: Assessment of symptoms, subjective and objective daytime sleepiness, health-related quality of life and functional status. **Sleep Medicine Reviews**, v. 5, n. 2, p. 103–128, 2001.

WHO. **Depressão - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde**. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>>. Acesso em: 8 jan. 2024.

ZANARDI, R. et al. Transcranial direct current stimulation: A novel approach in the treatment of vascular depression. **Brain Stimulation**, v. 13, n. 6, p. 1559–1565, 2020.

APÊNDICES

Apêndice A. Cadastro na PROSPERO



PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

Effects of the use of antidepressants versus transcranial electrostimulation by direct current: a systematic review and meta-analysis

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided [here](#).

Citation

Roberto Menezes da Silva, Roberto Rodrigues Bandeira Tosta Maciel. Effects of the use of antidepressants versus transcranial electrostimulation by direct current: a systematic review and meta-analysis. PROSPERO 2023 CRD42023412389 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42023412389

Review question

Quais são os efeitos da eletroestimulação transcraniana por corrente contínua associada aos antidepressivos sobre a qualidade de vida, sono, apetite, fadiga, psicomotricidade e suicídio?

Searches

Bases de dados: EMBASE, MEDLINE, Cochrane Library, ScienceDirect e Web of Science e Scopus. Nos idiomas inglês e português com ano de publicação em aberto.

Types of study to be included

Serão incluídos ensaios clínicos controlados randomizados.

Condition or domain being studied

A depressão é um transtorno comum, mas sério, que interfere na vida diária, capacidade de trabalhar, dormir, estudar, comer e aproveitar a vida.

Participants/population

Pessoas com diagnóstico de depressão em uso de antidepressivos que passaram pela intervenção de eletroestimulação contínua.

Intervention(s), exposure(s)

Utilizando antidepressivos e eletroestimulação transcraniana por corrente contínua.

Comparator(s)/control

Utilizando antidepressivos comparando com eletroestimulação transcraniana por corrente contínua.

Context

Estudo que avaliaram os efeitos dos antidepressivos nos indivíduos comparados a eletroestimulação transcraniana por corrente contínua nos desfechos qualidade de vida, sono, fadiga, apetite, psicomotricidade e suicídio. E relacionaram aos desfechos gravidade da doença, sintomas e remissão.

Main outcome(s)

As avaliações serão feitas coletando os dados das escalas utilizadas e submetidos no programa para avaliação.

Additional outcome(s)

Nenhum

Data extraction (selection and coding)

Serão extraídos os escores através da escala de Hamilton dos desfechos fadiga, qualidade de vida, sono, psicomotricidade e suicídio

Risk of bias (quality) assessment

As recomendações Cochrane Collaboration serão utilizadas para avaliar o risco de viés para todos os artigos por meio do instrumento ACROBAT-NRSI (A Cochrane Risk of Bias Assessment Tool for Non-Randomized Studies). Com os seguintes domínios: confundimento, seleção dos participantes, aferição da intervenção, não recebimento da

intervenção atribuída, perdas, aferição dos desfechos, relato seletivo dos desfechos.

Strategy for data synthesis

A heterogeneidade estatística do efeito do tratamento entre os estudos será avaliada pelo teste de inconsistência I^2 . Os seguintes pontos de corte serão adotados: 0% a 25% - heterogeneidade leve, aceitável; 25% a 50% - heterogeneidade moderada; > 50% heterogeneidade alta (HIGGINS et al., 2011).

Analysis of subgroups or subsets

As estimativas de efeitos combinados serão obtidas comparando a diferença da linha de base até o final do estudo. Será realizada a análise dos subgrupos de acordo com os desfechos estudados: gravidade da doença, exacerbações e grau de comprometimento. Um valor de p inferior a 0,05 será considerado estatisticamente significante

Contact details for further information

Roberto Menezes da Silva
robertom.silva@hotmail.com

Organisational affiliation of the review

Universidade do Estado da Bahia (UNEB)
www.ppgfarma.uneb.br

Review team members and their organisational affiliations

Mr Roberto Menezes da Silva. Universidade do Estado da Bahia (UNEB)
Dr Roberto Rodrigues Bandeira Tosta Maciel. Universidade do Estado da Bahia (UNEB)

Type and method of review

Systematic review

Anticipated or actual start date

04 July 2022

Anticipated completion date

04 September 2023

Funding sources/sponsors

Sem patrocinadores até o momento.

Grant number(s)

State the funder, grant or award number and the date of award

Não se aplica.

Conflicts of interest

None known

Language

English, Portuguese-Brazil

Country

Brazil

Stage of review

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Antidepressive Agents; Electric Stimulation Therapy; Humans

Date of registration in PROSPERO

10 April 2023

Date of first submission

30 March 2023

Stage of review at time of this submission

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	Yes	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.

The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.

Versions

10 April 2023

10 April 2023

Apêndice B. Manuscrito submetido

1

Eficácia da estimulação transcraniana por corrente contínua associada a antidepressivos no tratamento de pessoas com transtorno depressivo maior: uma revisão sistemática

Efficacy of transcranial direct current stimulation associated with antidepressants in the treatment of people with major depressive disorder: a systematic review

Roberto Menezes da Silva¹, Roberto Rodrigues Bandeira Tosta Maciel^{2*}

¹Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Departamento de Ciências da Vida, Universidade do Estado da Bahia (UNEB).

²Doutor em Fisioterapia pela Universidade Cidade de São Paulo (UNICID). Professor do Departamento de Ciências da Vida da Universidade do Estado da Bahia (UNEB).

*Autor correspondente: Roberto Rodrigues Bandeira Tosta Maciel. Departamento de Ciências da Vida, Universidade do Estado da Bahia. R. Miguel Santana, 72-132 - Engomadeira, Salvador - BA, 41200-105. E-mail: rmaciел@uneb.br

RESUMO

Introdução: A estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS) é uma técnica de neuromodulação de baixa intensidade que pode produzir uma resposta clinicamente significativa em pacientes com transtorno depressivo maior (TDM). Parece ser uma estratégia adicional útil a terapia com antidepressivos para potencializar a melhora do sono, sintomas psicomotores e qualidade de vida de pessoas com TDM. **Objetivo:** Investigar se a tDCS combinado com o antidepressivo é eficaz na melhora do sono, sintomas psicomotores e qualidade de vida de pessoas com TDM. **Materiais e Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática, com busca realizada nas bases de dados Embase, SCOPUS, Medline/PubMed e Science Direct. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que investigaram a eficácia da tDCS associado a antidepressivos em comparação com antidepressivos associados ou não ao placebo. Os desfechos analisados foram sono, sintomas psicomotores e qualidade de vida das pessoas com TDM. A ferramenta *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* 2.0 foi

aplicada para avaliação do risco de viés. **Resultados:** Foram analisados três ensaios clínicos randomizados, totalizando 211 participantes, com risco de viés variando entre baixo e incerto. Houve melhora significativa favorável ao tDCS associado a antidepressivos nos sinais eletroencefalográficos no sono REM, porém não houve diferença significativa nos sintomas psicomotores e qualidade de vida. **Conclusão:** Há evidências iniciais com baixo risco de viés de que a tDCS associada ao medicamento antidepressivo é eficaz na mudança nos sinais eletroencefalográficos durante o sono REM, porém não é eficaz no tratamento de sintomas psicomotores e qualidade de vida de pessoas com TDM.

Palavras-chave: Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua; tDCS; Transtorno depressivo maior; Depressão; Antidepressivos.

INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma doença que leva alteração emocional no indivíduo, desenvolvendo sentimento de tristeza crônica, contínua e exacerbada, o que gera a sensação de frustração e insatisfação acentuada, provocando a ideação suicida, ou a real prática do ato (1). Pessoas com TDM podem apresentar sintomas psicomotores, como lentidão psicomotora ou agitação psicomotora, distúrbios do sono, entre outros sintomas, interferindo nas atividades básicas como comer e dormir, no lazer e nas atividades laborais, impactando na qualidade de vida (2).

O TDM representa um aumento de gastos para a saúde global, afetando mais de 300 milhões de pessoas. O impacto do TDM é agravado pela falta de resposta das terapias antidepressivas de primeira linha, nas quais se esperam que um terço das pessoas com TDM melhore o sono, os sintomas psicomotores e a qualidade de vida após tratamento inicial. Porém, a falha na resposta terapêutica ao fármaco antidepressivo gera o agravamento do estado de saúde do indivíduo (3). Logo, para a melhora desses sintomas, estratégias adicionais de tratamento não farmacológicas são necessárias. Nesse sentido, a estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS) vem sendo empregada como recurso promissor no TDM (1,3).

A tDCS é uma técnica da neuromodulação de baixa intensidade não invasiva que tem demonstrado efeitos terapêuticos positivos nas pessoas com TDM (3,4). As pessoas com TDM cursam com alteração de substâncias neurotransmissoras, causando hipoatividade no lobo pré-frontal dorsolateral, região considerada alvo para controle do humor, por este motivo a tDCS é aplicada com corrente fraca e contínua através de eletrodos na superfície do couro cabeludo com o objetivo de provocar transformações na atividade do córtex cerebral e alterar a sua excitabilidade local (5–7). A estimulação tem o potencial de aumentar a atividade do lobo pré-frontal dorso lateral que está inibido após alteração dos neurotransmissores, podendo ser eficaz na melhora do sono, nos sintomas psicomotores e qualidade de vida (6).

Embora vários estudos anteriores tenham investigado a eficácia da tDCS adicionada a terapia antidepressiva nos sintomas depressivos de pessoas com TDM (8), não foram encontrados resumos de evidências recentes que avaliem especificamente o efeito da adição da tDCS com fármacos antidepressivos quando comparada a antidepressivos isoladamente na recuperação do sono, dos sintomas psicomotores e qualidade de vida das pessoas com TDM. Portanto, este estudo tem como objetivo investigar a eficácia da tDCS em adição à terapia medicamentosa antidepressiva na melhora do sono, dos sintomas psicomotores e qualidade de vida de pessoas com TDM.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão sistemática que segue a recomendação *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (9). O protocolo das etapas de construção desta revisão sistemática foi submetido à *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), sob a numeração CRD42023412389.

Estratégia de busca e seleção dos estudos

Foram utilizadas as seguintes bases de dados: *EMBASE*, *Medline/Pubmed*, *Science Direct* e *Web of Science*. A última busca foi realizada em julho de 2023. Foram utilizadas as palavras-chave e sinônimos de acordo com as bases de dados, identificados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), no Medical Subject Headings (Mesh) e

Embase Subject headings (Emtree), utilizando os operadores booleanos “AND” e “OR”. A busca foi feita por meio das palavras encontradas nos títulos, assuntos e resumos dos artigos, conforme quadro 1.

Quadro 1 – Bases de dados e palavras-chave.

Base de dados	Palavras chaves
Embase	'depression'/exp AND 'antidepressant agent'/exp AND 'transcranial direct current stimulation'/exp AND 'controlled clinical trial'/exp
Scopus	(TITLE-ABS-KEY (tdcs) OR TITLE-ABS-KEY ("transcranial direct current stimulation") AND TITLE-ABS-KEY (depression) OR TITLE-ABS-KEY ("major depressive disorder") OR TITLE-ABS-KEY ("antidepressive agents"))).
Medline/Pubmed	((tDCS) OR (transcranial direct current stimulation)) AND (depression)) AND (major depressive disorder)
Science Direct	(tDCS OR "transcranial direct current stimulation") AND depression OR "major depressive disorder

CrITÉRIOS de elegibilidade

A elaboração desta pesquisa foi estruturada a partir da estratégia PICOT (*Population, Intervention, Control, Outcome, and Type of study*):

- População: indivíduos maiores de 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de TDM de acordo com DSM-5;
- Intervenção: pelo menos um grupo com tDCS associado ao antidepressivo de qualquer classe;
- Comparação: pelo menos um grupo com antidepressivo isolado ou em associação ao tDCS placebo;
- Desfecho: sono, sintomas psicomotores e qualidade de vida;
- Tipo de estudo: ensaios clínicos randomizados.

Foram excluídos protocolos de pesquisa, estudos com outras populações associadas e com antidepressivos associados a outro fármaco que aumentasse a resposta positiva para o desfecho em questão.

Avaliação do risco de viés

As recomendações Cochrane Collaboration foram utilizadas para avaliar o risco de viés para todos os ensaios clínicos randomizados por meio da ferramenta RoB 2.0 (*Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*) (10), composto por cinco domínios: Viés no processo de randomização; Desvios da intervenção pretendida; Viés devido a dados faltantes; Viés na aferição dos desfechos; Viés no relato dos desfechos. A avaliação do risco de viés foi realizada por dois pesquisadores independentes. Um terceiro avaliador foi acionado nos casos de inconsistências entre os revisores e tomou a decisão final.

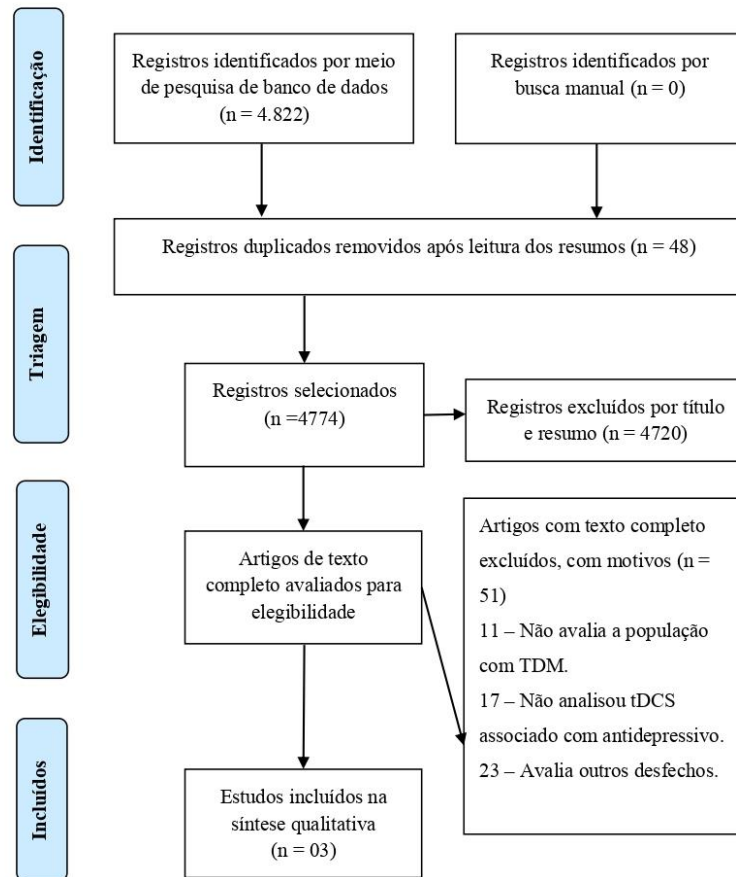
Extração e análise dos dados

A extração de dados dos estudos incluídos foi realizada utilizando um formulário padronizado adaptado da Cochrane Collaboration Checklist (11), extraídos por dois revisores independentes. Nos casos de discordância, um terceiro revisor independente avaliou e tomou a decisão final. Os resultados foram analisados de acordo com os desfechos de interesse: sono, sintomas psicomotores e qualidade de vida.

RESULTADOS

A pesquisa nas bases de dados resultou em 4.822 artigos, incluídos 3 artigos, totalizando 211 participantes analisados, conforme figura 1.

Figura 1 – Fluxograma da busca e seleção dos estudos de acordo com o PRISMA.



Os dados dos participantes analisados nos estudos incluídos, assim como os parâmetros de prescrição da tDCS e os instrumentos utilizados para avaliação dos desfechos de interesse estão descritos na tabela 1. Em relação às características dos participantes analisados, a idade variou entre 18 e 65 anos, sendo que 129 eram do sexo feminino e 82 do sexo masculino. Um estudo (12) incluiu participantes com diagnóstico de TDM resistente, todos diagnosticados de acordo com o DSM-5. Dois estudos (13,14) utilizaram como critério de inclusão a pontuação ≥ 15 e 20 na escala de HAM-D. Um estudo (12) recrutou os pacientes com pontuação ≥ 25 na MADRS.

Em relação os instrumentos de avaliação utilizados nos estudos analisados, a avaliação do desfecho qualidade de vida foi realizada pelos domínios de estado geral de saúde e função social do questionário *Short Form Health Survey* (SF-36) (14); no desfecho sintomas psicomotores (retardo psicomotor), um estudo (12) utilizou a escala de Avaliação de Retardo Salpêtrière (SRRS); e no desfecho sono/insônia, um estudo (13) utilizou a polissonografia. O período de avaliação da baseline e última reavaliação variou de cinco dias a seis semanas.

Sobre as características dos antidepressivos, foram utilizados antidepressivos da classe ISRS nos três estudos e um desses estudos (13) utilizou um antidepressivo da classe Inibidor seletivo de recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSN). Um estudo (12) utilizou dose constante de 10 a 20 mg/dia de escitalopram; um estudo (13) com escitalopram dose 20 mg/dia ou cloridrato de duoloxetina com dose de 60 mg/dia. Um estudo (14) não relatou o tipo de ISRS e a dose estável utilizada. A duração do uso dos antidepressivos variou de cinco a seis semanas.

Em relação as características dos tDCS, foi utilizada uma intensidade de 2mA em todos estudos, com variação de tempo por sessão de 20 a 30 minutos. Em dois estudos (13,14), os eletrodos estavam localizados bifrontal na área F3 e F4 e outro estudo (12) localizado na área F3 e FP2, de acordo o sistema eletroencefalograma 10/20. As frequências das sessões variaram de 1 a 2 vezes ao dia, com total de 10 a 24 sessões. O tDCS placebo teve uma variação de tempo de subida de 15 a 30s até intensidade 2 mA e depois tempo de descida com variação de 10-30s para intensidade 0 mA mantido por uma variação de tempo de 20 a 30 minutos.

Tabela 1 – Descrição das características dos estudos incluídos.

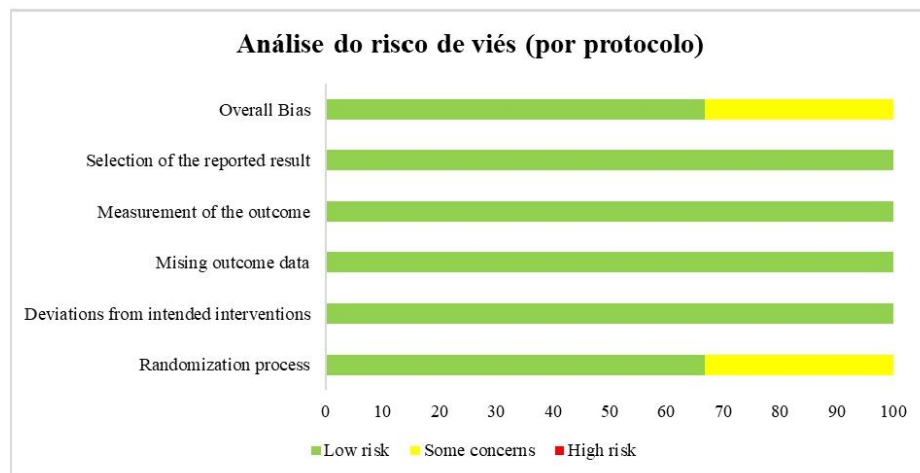
Autor/data	Tipo de estudo	Participantes	Intervenção	Desfecho/instrumento
Burkhardt et al., 2023	ECR Triplo- cego, controle-placebo	EXP: n = 77; 48 (62%) mulheres; 40,2 ± 13,6 anos	tDCS (int.2mA, tempo de subida 15s, e tempo de descida 30s, 30 minutos, por 24 sessões, em 6 semanas) + ISRS (dose estável, por 35,9 ± 61,2 semanas antes da randomização e por 6 semanas de intervenção)	Qualidade de vida (Domínios Estado geral de Saúde e Função social da SF-36).
		CG: n = 73; 41 (56%) mulheres; 40 ± 13,3 anos	tDCS placebo (int. 2mA, com subida por 15s, seguido de int. 0mA por 30s;30minutos; por24 sessões, em 6 semanas) + ISRS (dose estável, por25,6 ± 42,0semanas antes da randomização e por 6 semanas de intervenção)	
Bennabi et al., 2015	ECR piloto duplo-cego, controle-placebo	EXP: n = 12; 10 (83,3) mulheres; 60,4 ± 12 anos	tDCS (int. de 2mA; 30 minutos por sessão; 2x ao dia; 10 sessões, por 5 dias) + Escitalopram (10 a 20 mg/dia)	Retardo psicomotor (SRRS)
		CG: n = 11; 5 (45,5) mulheres;	tDCS placebo (int. 2mA, seguido de redução gradual até 0mA; 2x ao dia; 30 minutos; por 5	

		59,9 ± 15,4 anos	dias) + Escitalopram (10 a 20 mg/dia)
Li et al., 2022	ECR duplo- cego, controle- placebo	EXP: n = 19; 13 (68,4%) mulheres; 44,79±15,25 anos	tDCS (int. 2mA, tempo de subida/descida 30s, 20 minutos por sessão; 5x por semana, por 10 sessões, durante 2 semanas) + Escitalopram (20 mg/dia) ou cloridrato de duloxetina (60 mg/dia)
		CG: n = 18; 9 (50%) mulheres; 43,61 ± 11,89 anos	tDCS placebo (int. 2mA, tempo de subida/descida 30s, seguido de redução gradual até 0mA, 20 minutos por sessão; 5x por semana, por 10 sessões, durante 2 semanas) + Escitalopram (20 mg/dia) ou cloridrato de duloxetina (60 mg/dia)

ECR: Ensaio clínico randomizado; EXP: Grupo experimental; GC: Grupo controle; int.: intensidade; ISRS: Inibidores seletivos de recaptação de serotonina; SF-36: Short Form Health Survey; SRRS: Avaliação de Retardo Salpêtrière; tDCS: estimulação transcutânea por corrente contínua; TDM: Transtorno de depressão maior;

Todos os estudos incluídos compararam o tDCS associado a um antidepressivo com o tDCS placebo também associado a um antidepressivo. Em relação ao desfecho qualidade de vida, um estudo (14) mostrou não houve diferença significativa entre os grupos nos domínios estado geral de saúde (DM 0,4; IC 95% -0,6 a 1,4; $p = 0,47$) e função social (DM -0,1; IC 95% -0,8 a 0,6; $p = 0,70$). Quanto aos sintomas psicomotores, um estudo (12) mostrou que não houve diferença ($F(2,28) = 0.11$; $p = 0,63$) entre os grupos na avaliação do retardo psicomotor. E no que se refere ao sono, um estudo (Li et al., 2022) mostrou uma diferença entre os grupos favorecendo o tDCS na melhora dos sinais da EEG durante o sono REM noturno avaliado pela polissonografia.

Figura 2 – Análise do risco de viés (por protocolo) pela RoB 2 dos estudos incluídos.



Na análise do risco de viés dos estudos incluídos, a análise conjunta dos estudos apresentou baixo risco de viés (Figura 2). O estudo (12) apresentou risco de viés incerto, enquanto que dois estudos (13,14) apresentaram baixo risco de viés (Tabela 2).

Tabela 1. Análise do risco de viés por desfecho.

<u>Desfecho</u>	<u>Peso</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Total</u>	<u>Legenda</u>
Sintomas psicomotores	1	!	+	+	+	+	!	+ Baixo risco
Sono	1	+	+	+	+	+	+	! Incerto
Qualidade de vida	1	+	+	+	+	+	+	- Alto risco

D1: Processo de randomização; D2: Desvios das intervenções pretendidas; D3: Dados de resultados ausentes; D4: Medição do resultado; D5: Seleção do resultado relatado

DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão sistemática demonstraram evidências iniciais de que a tDCS associado à terapia com antidepressivos não é eficaz como tratamento adicional dos sintomas psicomotores e qualidade de vida de pessoas com TDM. Porém, podem ser vistas alterações eletroencefalográficas positivas durante o sono REM dessas pessoas. Esta análise foi composta por três ensaios clínicos randomizados, um estudo para cada desfecho, com risco de viés variando entre incerto e baixo risco.

As pessoas com TDM apresentam sintomas psicomotores comumente descritos como retardo psicomotor, caracterizados por movimentos lentificados, andar arrastado, postura curvada, e falta de expressividade facial (15). No estudo piloto de Bennabi et al. (2015), o uso da tDCS associado a antidepressivos não demonstrou impacto no retardo psicomotor. No entanto, alguns participantes deste estudo utilizaram benzodiazepínicos, que podem ter influenciado nos efeitos neuromoduladores da tDCS. Brunoni et al. (2013) demonstrou que os benzodiazepínicos podem alterar a excitabilidade cerebral, o que reduz os efeitos da tDCS, devido a redução da atividade GABA e glutamatérgica pela estimulação anódica e catódica, respectivamente. Além disso, o estudo de Bennabi et al. (2015) é um ensaio clínico piloto, com amostra pequena e dados incertos sobre a randomização. Logo, não está claro se a associação do tDCS apenas com antidepressivos são capazes de melhorar os sintomas psicomotores de pessoas com TDM, reforçando a necessidade de estudos mais robustos sobre o tema.

A insônia pode ser um indicador no surgimento do TDM, constituindo um importante fator a ser avaliado (17). O estudo de Li et al. (2022) demonstrou uma melhora significativa

dos sinais eletroencefalográficos durante o sono de pessoas com TDM após o tDCS associado a Escitalopram (20 mg/dia) ou cloridrato de duloxetina (60 mg/dia), possivelmente, devido a mudanças regionais na excitabilidade cortical pós-estimulação. Nitsche et al. (2003) mostrou que a tDCS aplicada com intensidade entre 1–2 mA pode provocar mudanças regionais na excitabilidade cortical que podem durar até algumas horas após a estimulação. No entanto, não foram coletados dados clínicos do sono, portanto, não está claro o efeito do tDCS associado a antidepressivo sobre a qualidade do sono de pessoas com TDM. Dito isto, são necessários novos estudos avaliando o efeito sobre desfechos clínicos relacionados ao sono nesta população.

O TDM causa incapacidades variadas, envolvendo diminuição da produtividade e do desempenho no trabalho, restringindo a participação social, impactando negativamente na qualidade de vida (19). burkhardt et al. (2023) não encontram diferenças importantes entre os grupos sobre o estado geral de saúde e função social relacionados a qualidade de vida após a tDCS associado a ISRS. Da mesma forma, Ribeiro (2008) também não encontraram uma diferença nos domínios estado geral de saúde e função social da SF-36 após tDCS em pessoas com fibromialgia e TDM. Esse resultado pode estar associado a falha na resposta terapêutica administrada, com persistência dos sintomas, que tornam a percepção da qualidade de vida da pessoa com TDM sem diferenças importantes. Apesar dos resultados, a literatura necessita de mais estudos com a perspectiva de avaliar o desfecho em questão.

Além dos fatores supracitados, a duração da intervenção com tDCS é um fator importante para a sua eficácia clínica (21). Os resultados encontrados sobre os sintomas psicomotores (12) e a qualidade de vida (14) podem estar relacionados ao tempo de observação curto (5 dias e 6 semanas, respectivamente) e, portanto, a duração do protocolo da tDCS. Brunoni et al. (2016) traz que o alívio dos sintomas da TDM são dependentes do número de sessões e a quantidade de energia fornecida pelo tDCS. Dito isto, para a melhora dos sintomas psicomotores e da qualidade de vida, talvez seja necessário um número maior de sessões de tDCS. Portanto, mais estudos são necessários para determinar a duração mínima eficaz do tratamento com tDCS associado ao uso de antidepressivos para alcançar melhorias significativas nos sintomas psicomotores, sono e qualidade de vida.

Uma das limitações deste estudo foi o número reduzido de artigos incluídos para análise. Dois estudos analisados possuem amostras pequenas. Foram excluídos 51 estudos encontrados nas buscas, e um dos principais motivos das exclusões foi o uso de tDCS isolado nos grupos de intervenção. Além disso, para cada desfecho só foi encontrado um estudo sendo o principal fator que impossibilitou a realização de metanálise.

CONCLUSÃO

Com base nesta revisão, há evidências iniciais com risco de viés baixo demonstrando que o tDCS como um complemento à terapia antidepressiva não é eficaz no tratamento de pessoas com TDM nos desfechos qualidade de vida e sintomas psicomotores, porém com potenciais mudanças nos sinais eletroencefalográficos durante o sono REM dessas pessoas. No entanto, tais resultados devem ser considerados com cautela devido ao número limitado de estudos incluídos. Apesar da tDCS ser um recurso seguro e de fácil aplicação, novos ensaios clínicos robustos com tempo maior de observação podem contribuir significativamente para a crescente literatura sobre o impacto clínico da tDCS em pessoas com TDM.

REFERÊNCIAS

1. Papini Junior CR, De Jesus FQ, De Almeida IO, Coelho KR, Kuznier TP. Estratégias não farmacológicas utilizadas na redução da depressão em idosos: revisão sistemática. *Rev Enferm do Cent Oeste Min*. 2018;8:1–11.
2. Macedo GL de, Sammour MCC, Gemignani EYMY, Maia ÉF, João MVM, Maia LCP, et al. Análise da depressão em idosos de São Caetano do Sul e os fatores associados avaliados pela GDS-15. *RECIMA21 - Rev Científica Multidiscip*. 2023;4(5):1–13.
3. Jog M V., Wang DJJ, Narr KL. A review of transcranial direct current stimulation (tDCS) for the individualized treatment of depressive symptoms. *Pers Med Psychiatry*. 2019;17–18(May):17–22.
4. Philip NS, Nelson B, Frohlich F, Lim KO, Widge AS, Carpenter LL. Low-Intensity Transcranial Current Stimulation in Psychiatry. *Am J Psychiatry*. 2017;174(7):628–39.
5. Goerigk SA, Padberg F, Chekroud A, Kambeitz J, Böhner M, Brunoni AR. Parsing the antidepressant effects of non-invasive brain stimulation and pharmacotherapy: A symptom clustering approach on ELECT-TDCS. *Brain Stimul*. 2021;14(4):906–12.
6. Brunoni AR, Carracedo A, Amigo OM, Pellicer AL, Talib L, Carvalho AF, et al. Association of BDNF, HTR2A, TPH1, SLC6A4, and COMT polymorphisms with tDCS and escitalopram efficacy: Ancillary analysis of a double-blind, placebo-controlled trial. *Brazilian J Psychiatry*. 2020;42(2):128–35.
7. Zanardi R, Poletti S, Prestifilippo D, Attanasio F, Barbini B, Colombo C. Transcranial direct current stimulation: A novel approach in the treatment of vascular depression. *Brain Stimul*. 2020;13(6):1559–65.
8. Bares M, Brunovsky M, Stopkova P, Hejzlar M, Novak T. Transcranial direct-current stimulation (tDCS) versus venlafaxine ER in the treatment of depression: A randomized, double-blind, single-center study with open-label, follow-up. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:3003–14.

9. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372.
10. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods*. 2021;12(1):55–61.
11. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. John Wiley & Sons. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2008.
12. Bennabi D, Nicolier M, Momnin J, Tio G, Pazart L, Vandel P, et al. Pilot study of feasibility of the effect of treatment with tDCS in patients suffering from treatment-resistant depression treated with escitalopram. *Clin Neurophysiol*. 2015;126(6):1185–9.
13. Li Z, Zhao X, Feng L, Zhao Y, Pan W, Liu Y, et al. Can Daytime Transcranial Direct Current Stimulation Treatment Change the Sleep Electroencephalogram Complexity of REM Sleep in Depressed Patients? A Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Front Psychiatry*. 2022;13(May).
14. Burkhardt G, Kumpf U, Crispin A, Goerigk S, Andre E, Plewnia C, et al. Transcranial direct current stimulation as an additional treatment to selective serotonin reuptake inhibitors in adults with major depressive disorder in Germany (DepressionDC): a triple-blind, randomised, sham-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2023;402(10401):545–54.
15. Messinger MF. Adaptação ao português brasileiro e aplicação do Índice Prototípico de Melancolia de Sydney (SMPI) em amostra de pacientes deprimidos ambulatoriais. Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul. [Porto Alegre]: Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul; 2019.
16. Brunoni AR, Ferrucci R, Bortolomasi M, Scelzo E, Boggio PS, Fregni F, et al. Interactions between transcranial direct current stimulation (tDCS) and pharmacological interventions in the Major Depressive Episode: Findings from a naturalistic study. *Eur Psychiatry*. 2013;28(6):356–61.
17. Chellappa SL. Sonolência excessiva diurna e depressão: Causas, implicações clínicas e manejo terapêutico. *Rev Psiquiatr do Rio Gd do Sul*. 2009;31(3 SUPPL.):1–8.
18. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol*. 2003;553(1):293–301.
19. Machado TR, Almeida LM da S, Dumith SC. Depressão e qualidade de vida em docentes de uma universidade federal do sul do país. *Rev Baiana Saúde Pública*. 2022;44(3):72–83.
20. Riberto M. Estimulação transcraniana com corrente contínua associada ao tratamento multidisciplinar da fibromialgia: um estudo duplo-cego, aleatorizado e controlado [Internet]. [São Paulo]: Universidade de São Paulo; 2008. Available from: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5144/tde-13022009-134542/>
21. Brunoni AR, Moffa AH, Fregni F, Palm U, Padberg F, Blumberger DM, et al.

Transcranial direct current stimulation for acute major depressive episodes: Meta-analysis of individual patient data. *Br J Psychiatry*. 2016;208(6):522–31.

Apêndice C. Comprovante de submissão

10/01/2024, 10:32

Email – Roberto Rodrigues Bandeira Tosta Maciel – Outlook

[RCS] Agradecimento pela submissão

Adriane Cristina Bernat Kolankiewicz <revistaseletronicas@unijui.edu.br>

Qua, 10/01/2024 10:32

Para: Roberto Rodrigues Bandeira Tosta Maciel <rmaciel@uneb.br>

Roberto Rodrigues Bandeira Tosta Maciel,

Agradecemos a submissão do trabalho "Eficácia da estimulação transcraniana por corrente contínua associada a antidepressivos no tratamento de pessoas com transtorno depressivo maior: uma revisão sistemática " para a Revista Contexto & Saúde.
Acompanhe o progresso da sua submissão por meio da interface de administração do sistema, disponível em:

URL da submissão:

<https://www.revistas.unijui.edu.br/index.php/contextoesaude/authorDashboard/submission/15509>

Login: robertomaciel

Em caso de dúvidas, entre em contato via e-mail: revistaseletronicas@unijui.edu.br

Agradecemos mais uma vez considerar nossa revista como meio de compartilhar seu trabalho.

Revista Contexto & Saúde

<http://www.revistas.unijui.edu.br/index.php/contextoesaude>

Revista Contexto & Saúde

Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde (PPGAIS)

Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul

ANEXOS

Anexo A. PRISMA Checklist

Secção e Tópico	Item #	Verificação do item	Local onde o item está
TÍTULO			
Título	1	Identifica a publicação como uma revisão sistemática.	1
RESUMO			
Resumo	2	Ver a lista de verificação PRISMA 2020 para Resumos.	6 e 7
INTRODUÇÃO			
Fundamentação	3	Fundamenta a revisão no contexto do conhecimento existente.	14
Objetivos	4	Apresenta explicitamente o(s) objetivo(s) ou questão(ões) respeitantes à revisão.	16
MÉTODOS			
CrITÉrios de elegibilidade	5	Especifica os critérios de inclusão e exclusão para a revisão e forma como os estudos foram agrupados para as sínteses.	46
Fontes de informação	6	Especifica todas as bases de dados, registos, websites, organizações, listas de referências e outras fontes pesquisadas ou consultadas para identificação dos estudos. Especifica a última data em que cada fonte foi pesquisada ou consultada.	45
Estratégia de pesquisa	7	Apresenta as estratégias de pesquisa completas para todas as bases de dados, registos e websites, incluindo todos os filtros e limites utilizados.	45
Processo de seleção	8	Especifica os métodos utilizados para decidir se um estudo satisfaz os critérios de inclusão da revisão, incluindo quantos revisores fizeram a triagem de cada registo e publicação selecionada, se trabalharam de uma forma independente e, se aplicável, os detalhes de ferramentas de automatização utilizadas no processo.	46
Processo de recolha de dados	9	Especifica os métodos utilizados para recolha de dados das publicações, incluindo quantos revisores recolheram a informação de cada publicação, se trabalharam de uma forma independente, todos os processos de obtenção ou confirmação de dados por parte dos investigadores do estudo e, se aplicável, detalhes de ferramentas de automatização utilizadas.	46
Dados dos itens	10a	Lista e define todos os resultados para os quais os dados foram pesquisados. Especifica se foram pesquisados todos os resultados compatíveis com cada domínio em cada estudo (p. ex. para todas as medidas, momentos, análises) e, se não, especifica os métodos utilizados para decidir quais resultados a recolher.	47
	10b	Lista e define todas as outras variáveis para as quais os dados foram pesquisados (p. ex. características dos participantes e intervenções, fontes de financiamento). Descreve os pressupostos utilizados sobre informação em falta ou pouco clara.	47
Avaliação do risco de viés nos estudos	11	Especifica os métodos utilizados para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos, incluindo detalhes sobre o(s) instrumento(s) utilizado(s), quantos revisores avaliaram cada estudo e se trabalharam de forma independente e ainda, se aplicável, detalhes de ferramentas de automatização utilizadas no processo.	46
Medidas de efeito	12	Especifica para cada resultado a(s) medida(s) de efeito (p. ex. risco relativo e diferença de média) utilizada(s) na síntese ou apresentados resultados.	47
Método de síntese	13a	escreve os processos utilizados para decidir os estudos elegíveis para cada síntese (p. ex. apresentar as	49 e 50

		características da intervenção apresentada no estudo e comparar com os grupos planejados para cada síntese (item #5)).	
	13b	Descreve todos os métodos necessários de preparação de dados para apresentação ou síntese, tais como lidar com os dados em falta no resumo da estatística, ou conversões de dados.	Não se aplica
	13c	Descreve todos os métodos utilizados para apresentar ou exibir os resultados individuais de estudos e sínteses.	51
	13d	Descreve todos os métodos utilizados para resumir os resultados e fornece uma justificativa para a(s) escolha(s). Se foi realizada uma meta-análise, Descreve o(s) modelo(s) e método(s) para identificar a presença e extensão da heterogeneidade estatística, e de software utilizado(s).	46 e 56
	13e	Descreve todos os métodos utilizados para explorar possíveis causas de heterogeneidade entre os resultados do estudo (p. ex. análise desubgrupos, meta-regressão).	Não se aplica
	13f	Descreve todas as análises de sensibilidade realizadas para avaliar a robustez a síntese dos resultados.	Não se aplica
Avaliação do viés reportado	14	Descreve todos os métodos utilizados para avaliar o risco de viés devido à falta de resultados numa síntese (decorrente de viés de informação).	46
Avaliação do grau de confiança	15	Descreve todos os métodos utilizados para avaliar a certeza (ou confiança) no corpo de evidência de um resultado.	46
RESULTADOS			
Seleção dos estudos	16a	Descreve os resultados do processo de pesquisa e seleção, desde o número de registros identificados na pesquisa até ao número de estudos incluídos na revisão, idealmente utilizando um fluxograma.	48
	16b	Cita estudos que parecem satisfazer os critérios de inclusão, mas que foram excluídos, e explica as razões da exclusão.	48
Características dos estudos	17	Cita cada estudo incluído e apresenta as suas características.	49
Risco de viés nos estudos	18	Apresenta a avaliação de risco de viés para cada estudo incluído.	52
Resultados individuais dos estudos	19	Para todos os resultados de cada estudo, apresenta: (a) resumo da estatística para cada grupo (quando apropriado) e (b) uma estimativa do efeito e a sua precisão (p. ex. intervalo de confiança/credibilidade), utilizando idealmente tabelas ou gráficos estruturados.	51
Resultados das sínteses	20a	Para cada síntese, resumo das características e risco de viés entre os estudos selecionados.	53
	20b	Apresenta os resultados de todas as sínteses estatísticas realizadas. Se foi feita uma meta-análise, apresenta para cada resultado o resumo da estimativa e a sua precisão (p. ex. intervalo de confiança/credibilidade) e medidas de heterogeneidade estatística. Se forem comparados grupos, descreve a direção do efeito.	51 e 52
	20c	Apresenta os resultados de todas as investigações de possíveis causas de heterogeneidade entre os resultados do estudo.	Não se aplica
	20d	Apresenta resultados de todas as análises de sensibilidade realizadas para avaliar a robustez dos resultados sintetizados.	Não se aplica
Vieses reportados	21	Apresenta a avaliação do risco de viés devido à falta de resultados (resultantes de viés de informação) para cada síntese avaliada.	53 e 54
Nível de significância	22	Apresenta a avaliação de certeza (ou confiança) no corpo de evidência para cada resultado avaliado.	53 e 54
DISCUSSÃO			
Discussão	23a	Fornecer uma interpretação geral dos resultados no contexto de outra evidência.	54
	23b	Discute todas as limitações da evidência, incluídas na revisão.	56

	23c	Discute todas as limitações dos processos de revisão utilizados.	56
	23d	Discute as implicações dos resultados para a prática, política e investigação futura.	56
OUTRAS INFORMAÇÕES			
Registo do	24a	Fornece informação sobre o registo da revisão, incluindo o nome e número de registo, ou refere que a revisão não está registada.	45

Traduzido por: Verónica Abreu, Sónia Gonçalves-Lopes*, José Luís Sousa* e Verónica Oliveira / *ESS Jean Piaget - Vila Nova de Gaia - Portugal*

A partir de: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Para mais informações, visite: <http://www.prisma-statement.org/>