



APRIMORAMENTO
DA GESTÃO DE
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE
TRADUÇÃO,
INTERCÂMBIO E
APROPRIAÇÃO SOCIAL
DO CONHECIMENTO

REVISÃO RÁPIDA



Eletroconvulsoterapia para depressão refratária à farmacoterapia

Sumário

Resumo Executivo -----	3
Contexto -----	4
Registro da tecnologia na Anvisa -----	4
Estágio de incorporação ao SUS -----	4
Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais --	4
Pergunta -----	4
Métodos -----	5
Critérios de inclusão e de seleção -----	5
Definição das estratégias e realização das buscas -----	5
Seleção das evidências -----	5
Avaliação da qualidade das evidências -----	5
Evidências -----	6
Síntese dos resultados -----	9
Conclusão -----	10
Referências -----	10
Identificação dos responsáveis pela elaboração -----	11
Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração -----	11
Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado -----	11

Resumo Executivo

Tecnologia

A eletroconvulsoterapia envolve a indução de uma convulsão para fins terapêuticos pela administração de um choque de estímulo elétrico de frequência variável por meio de eletrodos aplicados no couro cabeludo.

Indicação

É indicada principalmente para tratar a depressão grave, refratária à farmacoterapia, mas também é indicada para indivíduos com outras condições, incluindo quadros de risco iminente de suicídio, presença de sintomas catatônicos e psicóticos graves, situações nas quais outros tratamentos são mais arriscados devido aos efeitos colaterais, como, por exemplo, em pacientes idosos, durante a gestação e amamentação, mania e seus subtipos, esquizofrenia e outras psicoses funcionais resistentes ao uso de antipsicóticos, epilepsia refratária e transtornos mentais em epiléticos, síndrome neuroléptica maligna, e doença de Parkinson.

Pergunta

A eletroconvulsoterapia é eficaz para o tratamento e prevenção de recaída em pessoas com depressão grave e recorrente que não respondem a intervenções farmacológicas?

Métodos

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados eletrônicas: Pubmed e NICE *Evidence Search*, em 30 de junho de 2018. A pesquisa recuperou 105 registros. Após a remoção de duplicatas e exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, restaram cinco publicações. Estas foram inteiramente lidas e, ao final, quatro metanálises foram selecionadas para compor a revisão rápida. A qualidade metodológica foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*.

Resultados

Quatro metanálises sugeriram uma resposta significativamente maior da eletroconvulsoterapia (ECT) real em relação à ECT simulada e ao placebo. Uma das metanálises aponta que a probabilidade de ocorrer uma resposta positiva foi aproximadamente cinco vezes maior com ECT real do que com ECT simulada e placebo. Na comparação da ECT com antidepressivos em geral, foi demonstrada significativa superioridade da ECT, com uma probabilidade de resposta quatro vezes maior em relação aos antidepressivos. Comparações separadas com ECT e antidepressivos tricíclicos foram realizadas e indicaram uma eficácia significativamente maior da ECT. Uma metanálise de comparação indireta mostrou que a ECT pode eficazmente atenuar os sintomas de pacientes com depressão comparado com uso de antidepressivos.

Conclusão

Com base nas evidências localizadas, pode-se concluir que a ECT é superior à medicação antidepressiva e simulação de ECT ou placebo. Portanto, a ECT pode ser considerada uma opção terapêutica para o tratamento da depressão.

Contexto

Registro da tecnologia na Anvisa

A depressão refratária à farmacoterapia costuma ser um transtorno crônico e incapacitante, que ocasiona prejuízos na qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Ainda que o tratamento com fármacos antidepressivos seja efetivo para a maioria dos pacientes, muitos deles não respondem corretamente ao seu uso ou não toleram os efeitos adversos. Uma opção para esses casos é a eletroconvulsoterapia (ECT), um procedimento que envolve a indução de uma convulsão para fins terapêuticos pela administração de um choque de estímulo elétrico de frequência variável por meio de eletrodos aplicados no couro cabeludo. As principais hipóteses para seu mecanismo de ação incluem mudanças induzidas por crises em neurotransmissores, neuroplasticidade e conectividade funcional. A ECT aumenta níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, do inglês *Brain-derived neurotrophic factor*), o que contribui para o efeito antidepressivo ^{1,2}.

A ECT é usada principalmente para tratar a depressão grave, refratária à farmacoterapia, mas também é indicada para indivíduos com outras condições, incluindo quadros de risco iminente de suicídio, presença de sintomas catatônicos e psicóticos graves, situações nas quais outros tratamentos são mais arriscados devido aos efeitos colaterais, como, por exemplo, em pacientes idosos, durante a gestação e amamentação; mania e seus subtipos; esquizofrenia e outras psicoses funcionais resistentes ao uso de antipsicóticos, epilepsia refratária e transtornos mentais em epiléticos, síndrome neuroléptica maligna e doença de Parkinson³.

No Brasil, o procedimento está registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (80342230008) pela empresa Neurosoft do Brasil Comércio, Importação de Equipamentos Médicos Ltda., com classificação de risco III (alto risco) ⁴.

Estágio de incorporação ao SUS

Até a presente data essa tecnologia não foi avaliada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) e não está disponível no SUS.

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Não disponível.

Pergunta

A eletroconvulsoterapia é eficaz para o tratamento e prevenção de recaída em pessoas com depressão grave e recorrente que não respondem a intervenções farmacológicas?

P: Indivíduos com depressão grave

I: Eletroconvulsoterapia

C: Medicamentos disponíveis no SUS (amitriptilina, clomipramina, fluoxetina, nortriptilina) ou nenhum tratamento ou acompanhamento psicossocial

O: Melhora dos sintomas depressivos, bem como taxa de abandono e reações adversas

S: Revisões sistemáticas (RS) ou ensaios clínicos randomizados (ECRs)

Métodos

Critérios de inclusão e de seleção

Eram elegíveis para inclusão revisões sistemáticas com ou sem metanálises ou, na falta delas, ensaios clínicos randomizados quando avaliavam a eletroconvulsoterapia no tratamento da depressão comparada a outros medicamentos disponíveis pelo SUS ou nenhum tratamento, não importando a idade e visando tratamento e prevenção de recaída e recorrência da depressão.

Definição da estratégia e realização das buscas

Foram realizadas buscas nas bases de dados eletrônicas: Pubmed e NICE Evidence Search, em 30 de junho de 2018. As estratégias de busca utilizadas foram desenvolvidas com base na combinação de palavras-chave estruturada a partir do acrônimo PICOS usando os termos *Mesh* no Pubmed e adaptando-os ao NICE (Tabela 1).

Tabela 1. Estratégias de busca para cada base de dados

Base	Estratégias	Identificados
Pubmed	((“electroconvulsive therapy”[MeSH] OR ECT) AND (Depressive Disorder, Treatment-Resistant [Mesh] OR “treatment-resistant depression” [tiab] OR “resistant depression”[tiab])) AND (meta-analysis[ptyp] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[mh] OR (systematic[tiab] AND review[tiab]) NOT ((case[ti] AND report[ti]) OR editorial[ptyp] OR comment[ptyp] OR letter[ptyp] OR newspaper article [ptyp]))	24
NICE Evidence Search	(“electroconvulsive therapy” AND Depression) ^a	81

^a Filtro para Systematic Reviews (Revisões Sistemáticas) e Health Technology Assessments (Avaliação de Tecnologias em Saúde)

Seleção das evidências

A pesquisa recuperou inicialmente 105 registros. Após a remoção de duplicatas e exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, restaram cinco publicações⁵⁻⁹. Essas foram inteiramente lidas e, ao final, quatro metanálises⁵⁻⁸ foram selecionadas. Um estudo foi excluído por comparar a eletroconvulsoterapia de manutenção associado a farmacoterapia e farmacoterapia isolada⁹.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR)¹⁰.

Evidências

As características e o sumário das evidências selecionadas estão apresentados na Tabela 2, e a respectiva avaliação da qualidade na Tabela 3.

Tabela 2. Características e sumário das evidências selecionadas

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações
Song et al., 2015⁵	Avaliar a eficácia e a segurança do antidepressivo combinado com ECT em comparação com a ECT sozinha para o tratamento de depressão maior.	Meta-análise de comparação indireta de ECRs. A pesquisa foi nas bases PubMed, ISI Web of Science, CENTRAL, Clinicaltrials.gov, EMBASE, SinoMed, com artigos publicados até novembro de 2014. Os desfechos investigados foram a taxa de resposta e efeitos colaterais.	Dentre os estudos, três ensaios clínicos randomizados comparam a ECT e antidepressivos, e a metanálise por efeitos fixos indicou: Eficácia: RR 2,24; IC95% 1,51-3,33 Segurança: deterioração da memória, 2 ECRs, RR 0,88; IC95% 0,41-1,88	(1) O número de estudos para a evidência é pequeno. (2) Possível viés de seleção, algumas bases de dados indexadas em inglês e chinês não foram pesquisadas. (3) Nenhum instrumento definitivo para avaliar o estado da deterioração da memória foi descrito em todos os estudos elegíveis. (4) Teste de viés de publicação não foi realizado
Pagnin et al., 2004⁶	Analisar a eficácia da ECT na depressão.	Revisão metanalítica de ensaios clínicos randomizados que compararam ECT com ECT simulado ou placebo ou antidepressivos, e por uma revisão metanalítica complementar de ensaios clínicos não randomizados que compararam ECT com fármacos antidepressivos. A pesquisa foi na base MEDLINE, com artigos em inglês e publicados até fevereiro de 2003. Os desfechos investigados foram a taxa de resposta definida como redução de pelo menos 50% da linha de base ao ponto final na escala de Hamilton para a depressão (HRSD).	ECT versus efeito placebo, ECT simulado ou placebo (11 ECRs, 523 sujeitos): OR 4,77 (IC95% 2,39-9,49) * ECT real versus ECT simulado (7 ECRs, 245 sujeitos): OR 2,83; IC 95% 1,30-6,17. * ECT real versus placebo (3 ECRs, 266 sujeitos): OR 11,083; IC95% 3,10-39,65. ECT versus antidepressivos (13 ensaios controlados, 892 indivíduos): OR 3,72; IC 95% 2,60-5,32 * ECT versus TCAs (9 ensaios, 531 pacientes): OR 2,99; IC 95% 1,91-4,71. * O único estudo, com 39 sujeitos, comparou ECT versus SSRIs em pacientes com depressão resistente ao tratamento e mostrou uma maior taxa de resposta da ECT. Uma metanálise de estudos observacionais, que incluiu 2.275 pacientes, comparou ECT versus antidepressivos, e confirmaram a superioridade da ECT: OR 2,84; IC 95% 1,91-4,21.	(1) Alguns dos estudos incluídos contribuíram com mais de um tamanho de efeito para o tamanho global do efeito combinado, os pacientes do grupo controle podem ter sido contados duas vezes na metanálise. (2) Metanálise apenas de estudos publicados e de uma única base de dados. (3) Os estudos eram em geral heterogêneos para múltiplos aspectos: diagnóstico da depressão, variações nas técnicas de ECT e procedimentos adotados, tamanhos das amostras. Além disso, a maioria dos estudos não especificou parâmetros elétricos e tipo de equipamento adotado. (4) A pesquisa foi restrita ao idioma inglês. (5) Período de tempo de pesquisa curto.



Continuação

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações
<p>Kho et al., 2004⁷</p>	<p>Analisar eficácia da ECT na melhora dos sintomas depressivos.</p>	<p>Revisão Sistemática e metanálise de ECRs por meio de busca nas bases MEDLINE e PsycLit. Foram incluídos estudos publicados a partir de 1978 até dezembro de 2001. A eficácia foi determinada pela taxa de resposta ao tratamento e remissão de sintomas depressivos pontuados por meio da HRSD e MADRS.</p>	<p>Quinze estudos controlados compararam ECT real com farmacoterapia ou ECT simulada. Incluindo todos os estudos, a comparação da eficácia da ECT com tratamentos controles, do basal ao período pós-tratamento, demonstrou um TE de 0,90, IC 95% 0,52; 1,27.</p>	<p>(1) Houve variações nos parâmetros da ECT administrada, que incluíam a máquina utilizada, o número de sessões, a dosagem e a forma de onda, a colocação do eletrodo, e o tipo e a dosagem da terapia concomitante.</p> <p>(2) A validade de muitas das escalas de mensuração usadas nos estudos para medir o resultado não foi claramente estabelecida.</p> <p>(3) Não havia detalhes individuais do estudo sobre os participantes (além da idade), a duração ou intensidade do tratamento e a duração do acompanhamento.</p> <p>(4) Os estudos diferiram um do outro em termos de intervenções de controle, resultados e outros aspectos importantes. Isso se refletiu na heterogeneidade estatística altamente significativa observada para a maioria das comparações agrupadas.</p>

Continua



Conclusão

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações
<p>UK ECT Group, 2003⁸</p>	<p>Avaliar a eficácia e segurança da ECT em pacientes com transtornos depressivos.</p>	<p>Revisão Sistemática e metanálises de ECRs e estudos observacionais identificados por meio das bases <i>Cochrane Collaboration Depressive Anxiety and Neurosis and Schizophrenia Group Controlled trial registers, Cochrane Controlled Trials register, Biological Abstracts, CINAHL, EMBASE, LILACS, MEDLINE, PsycINFO, e SIGLE</i>, no período de janeiro de 1999 a setembro de 2000. Os desfechos utilizados foram alterações em uma escala contínua de sintomas depressivos (HRSD) após um procedimento de ECT e aos 6 meses de seguimento, além de sintomas depressivos, função cognitiva e mortalidade.</p>	<p>A metanálise dos dados de eficácia em curto prazo comparou ECT com ECT simulada, ECT versus farmacoterapia e diversas formas de ECT no tratamento de pacientes com transtornos depressivos. A ECT real foi significativamente mais eficaz que a ECT simulada (seis estudos, 256 pacientes com TE -0,91 e IC 95% -1,27; -0,54) e mais eficaz que farmacoterapia (18 estudos, 1.144 pacientes com TE -0,80 e IC 95% -1,29; -0,29). Houve interrupção precoce em ambos os tratamentos, embora não tenha havido diferença significativa (OR 0,79; IC95% 0,30–2,39).</p>	<p>(1) Os ECRs apresentavam versões diferentes da HRSD, alguns usaram 21 itens e outros não mencionaram a versão utilizada. (2) Havia diferenças entre os estudos em doses e métodos de administração da ECT. (3) Os estudos não eram cegos, não foram avaliados quanto à qualidade. (4) Os efeitos a longo prazo da ECT não foram examinados. (5) Uma grande proporção dos estudos incluídos foi realizada antes da introdução de técnicas modernas de administração da ECT e, portanto, não reflete a prática atual.</p>

ECT: Eletroconvulsoterapia; ECRs: Ensaio Clínico Randomizado; RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança; HRSD: *Hamilton Rating Scale for Depression*; OR: *odds ratios*; TCAs: Antidepressivos tricíclicos; SSRIs: Inibidores seletivos da recaptação da serotonina; TE: tamanho de efeito; MADRS: *Montgomery and Asberg Rating Scale*.

Tabela 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas

Estudos	AMSTAR item											# Sim
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Song <i>et al.</i> , 2015 ⁵	S	S	S	S	N	S	S	N	S	N	N	7
Pagin <i>et al.</i> , 2004 ⁶	S	S	N	S	N	S	S	N	S	S	S	8
Kho <i>et al.</i> , 2003 ⁷	S	N	S	S	N	S	S	N	S	S	S	8
UK ECT Group, 2003 ⁸	S	S	S	S	N	S	S	N	S	S	S	9

Legenda: N: não; NA: não se aplica; S: sim. # Sim: número de sim; AMSTAR item: 1. A pergunta da revisão está bem estruturada? 2. A seleção de estudos e a extração de dados foram pareadas? 3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? 4. Houve busca na literatura cinzenta? 5. Os estudos incluídos e excluídos estão relacionados? 6. Os estudos incluídos estão descritos? 7. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada? 8. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? 9. Os métodos usados para agrupar os resultados foram adequados? 10. A probabilidade de viés de publicação foi estimada? 11. Os potenciais conflitos de interesse foram informados?

Síntese dos resultados

Uma metanálise de comparação indireta⁵ com 3 ECRs mostrou que a ECT pode eficazmente atenuar os sintomas de pacientes com depressão comparado com uso de antidepressivos. As características clínicas e metodológicas foram consideradas como homogêneas e o teste de heterogeneidade indicou baixa variância entre os estudos. Em relação à segurança, a metanálise mostrou que a ECT não causará mais deterioração da memória em comparação com uso de antidepressivos.

Uma metanálise⁶ que avaliou a eficácia da ECT na depressão por meio da análise de ensaios clínicos randomizados controlados sugeriu uma resposta significativamente maior da ECT real em relação à ECT simulada e ao placebo. No geral, a probabilidade de ocorrer uma resposta positiva foi aproximadamente cinco vezes maior com ECT real do que com ECT simulada e placebo. Na comparação da ECT com antidepressivos em geral, foi demonstrada significativa superioridade da ECT, com uma probabilidade de resposta quatro vezes maior em relação aos antidepressivos. Comparações separadas com ECT e antidepressivos tricíclicos foram realizadas e indicaram uma eficácia significativamente maior da ECT.

No mesmo ano, outra metanálise⁷ avaliou a eficácia da ECT na melhora dos sintomas depressivos, por meio da análise de 15 estudos. Foi demonstrado que a ECT é significativamente superior no tratamento da depressão se comparada aos antidepressivos ou à ECT simulada.

Outra revisão sistemática⁸ com ensaios randomizados controlados comparava a eficácia da ECT real com ECT simulada, farmacoterapia, ou diferentes técnicas da ECT na melhora da depressão. Entre os estudos, seis comparavam a ECT real e simulada, e forneceram dados utilizáveis para sintomas depressivos, os quais indicaram que 82% dos indivíduos submetidos a ECT real eram menos deprimidos que a média dos tratados com ECT simulada. Ademais, outros 18 estudos comparavam a ECT e farmacoterapia para melhora da depressão, os quais também indicaram maior eficácia da ECT. Embora esses estudos forneçam uma estimativa de eficácia relativa da ECT em comparação com a farmacoterapia, a maioria dos ensaios não incluiu ECT simulada no braço de controle. Assim, qualquer diferença pode não ser devido ao estímulo elétrico e indução de uma convulsão sozinha, mas pode ser devido a outros componentes do procedimento ECT, incluindo anestesia e cuidados de enfermagem.

Conclusão

Com base nas evidências localizadas, pode-se concluir que a ECT é superior à medicação antidepressiva e simulação de ECT ou placebo. Portanto, a ECT pode ser considerada uma opção terapêutica para o tratamento da depressão.

Embora a conclusão geral dos autores das metanálises de que ECT seja eficaz parece razoável, suas conclusões mais específicas foram baseadas em comparações de subgrupos de estudos, em vez de comparações dentro de ensaios randomizados e, portanto, precisam ser interpretadas com cautela. Além disso, houve considerável variação entre os estudos nos critérios utilizados para estabelecer o diagnóstico de depressão refratária.

Esta é uma conclusão baseada exclusivamente em evidências em saúde e a incorporação de tecnologias requer outras evidências, como custo-efetividade e impacto orçamentário na perspectiva do SUS, para ser incorporada no SUS.

Referências

1. Braga RJ, Petrides G. Somatic therapies for treatment-resistant psychiatric disorders. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29(Suppl 2): S77-84.
2. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of electroconvulsive therapy. 2003. Pg. 1-36.
3. Machado FB, Moraes-Filho IM, Fidelis A, Almeida RJ, Nascimento MSSP, Carneiro KC. Eletroconvulsoterapia: implicações éticas e legais. *Rev. Cient. Sena Aires.* 2018; 7(3): 235-47.
4. Brasil. Ministério da Saúde. ANVISA. Consulta de produtos para saúde. Eletroconvulsoterapia [Internet]. 2018 [cited 2018 Jun 30]; Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351312855201045/>
5. Song GM, Tian X, Shuai T, Yi LJ, Zeng Z, Liu S, Zhou JG, Wang Y. Treatment of Adults with Treatment-Resistant Depression: Electroconvulsive Therapy Plus Antidepressant or Electroconvulsive Therapy Alone? Evidence from an Indirect Comparison Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015 Jul;94(26): e1052. doi: 10.1097/MD.0000000000001052.
6. Pagnin D, de Queiroz V, Pini S, Cassano GB. Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. *J ECT.* 2004 Mar;20(1):13-20.
7. Kho KH, van Vreeswijk MF, Simpson S, Zwinderman AH. A meta-analysis of electroconvulsive therapy efficacy in depression. *J ECT.* 2003 Sep;19(3):139-47.
8. UK ECT Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2003; 361:799–808.

9. Elias A, Phutane VH, Clarke S, Prudic J. Electroconvulsive therapy in the continuation and maintenance treatment of depression: Systematic review and meta-analyses. *Aust N Z J Psychiatry*. 2018 May;52(5):415-424. doi: 10.1177/0004867417743343. Epub 2017 Dec 19.

10. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007; 7:10.

■ Identificação dos responsáveis pela elaboração

Keitty Regina Cordeiro de Andrade

Mestre em Ciências da Saúde com ênfase em Saúde Coletiva e doutoranda em Ciências Médicas com ênfase em Epidemiologia e Saúde Pública

Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Faculdade de Medicina

E-mail: keittyregina@hotmail.com

Telefone: 61 98334-9119

■ Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração

A autora afirma não haver conflitos de interesse a serem declarados.

▶ **Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado**