

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO**  
**COMPORTAMENTO**

Eduardo Antonio Tedeschi

**Fatores associados à qualidade da convulsão induzida pela eletroconvulsoterapia**

Porto Alegre

2019

Eduardo Antonio Tedeschi

**Fatores associados à qualidade da convulsão induzida pela eletroconvulsoterapia**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Psiquiatria**.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Vieira da Silva Magalhães.

Porto Alegre

2019

*Os pescadores sabem que o mar é perigoso e a tormenta terrível, mas este conhecimento não os impede de lançar-se ao mar. (Vincent Van Gogh)*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço de todo o coração a meu orientador, professor Dr. Pedro Vieira da Silva Magalhães, pelo carinho, pela paciência e pelo empréstimo de sabedoria que dedicou a mim e a minha família durante o processo de construção desta dissertação.

Agradeço aos meus pais, pela dedicação hercúlea na minha criação e pela incansável fomentação do meu crescimento.

Agradeço à minha esposa, por respeitar meus limites e estar ao meu lado incondicionalmente; agradeço ao meu filho, por me proporcionar a oportunidade de ressignificar minhas emoções e prioridades.

Por fim, agradeço aos colegas do grupo de pesquisa, em especial ao futuro colega psiquiatra Lucas Mohr Patusco, aos alunos e promissores pesquisadores de iniciação científica, que me ajudaram a montar este interminável banco de dados.

## **RESUMO**

**Introdução:** A Eletroconvulsoterapia é um procedimento médico que consiste na indução de crises convulsivas com intuito de tratar sintomas psiquiátricos. A refratariedade dos sintomas, assim como a necessidade de rápida resolução, constituem suas principais indicações. Avaliar a qualidade da crise convulsiva é uma necessidade inerente à eficácia do procedimento.

**Objetivos:** Sabe-se que a qualidade da crise está associada à eficácia do tratamento na terapia eletroconvulsiva (ECT), mas poucos estudos investigaram as variáveis potenciais que podem influenciá-la. Nosso objetivo foi investigar fatores prospectivamente associados à qualidade de crises em um grande banco de dados de pacientes submetidos à ECT.

**Métodos:** Esta é uma coorte retrospectiva, que inclui dados de sessões de todos os pacientes internados que realizaram ECT entre 2009-2015, em um hospital universitário no Brasil. Os critérios de inclusão foram idade acima de 18 anos e ECT realizado para uma indicação aguda. Utilizamos modelos mistos lineares para investigar os efeitos do paciente, sessão e medicação no tempo da crise convulsiva.

**Resultados:** 427 pacientes foram recrutados. A informação da sessão estava disponível para 387 destes, com um total de 3.544 sessões e 4.167 estímulos individuais. Múltiplos estímulos foram necessários em 12,4% das sessões. A duração mediana das crises foi de 30 segundos (IQR 20 - 37). O tempo das crises foi diretamente correlacionado com a dose de estímulo e inversamente correlacionado com o número da sessão, a idade do paciente, o uso de anticonvulsivantes no dia anterior, os betabloqueadores durante a sessão e a dosagem do anestésico tiopental. O uso de benzodiazepínicos não foi associado a uma menor duração das crises, independentemente da dosagem.

**Conclusão:** A qualidade das crises foi influenciada por vários fatores estudados, muitos dos quais são potencialmente modificáveis e poderiam ser avaliados antes do início do tratamento. Esses dados, embora não randomizados, representam um recurso valioso para informar as decisões clínicas e futuras questões de pesquisa.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Electroconvulsive therapy is a medical procedure that consists of the induction of convulsive seizures in order to treat psychiatric symptoms. The refractoriness of the symptoms, as well as the need for rapid resolution, are the main indications. Assessing the quality of the seizure is an inherent necessity of the efficacy of the procedure. **Objective:** Seizure quality is known to be associated with treatment efficacy in electroconvulsive therapy (ECT), but few studies have investigated the potential variables that may influence it. Our objective was to investigate factors prospectively associated with seizure quality in a large database of patients who underwent ECT. **Methods:** This is a retrospective cohort, that includes session data from every inpatient who underwent ECT between 2009-2015 at a university hospital in Brazil. Inclusion criteria were age over 18 and ECT performed for an acute indication. We used linear mixed models to investigate the effects of patient, session and medication on seizure length. **Results:** 427 individual patients were recruited. Session information was available for 387 of these, with a total of 3544 individual sessions and 4167 individual stimulations. Multiple stimulations were necessary in 12.4% of sessions. Median seizure length was 30 seconds (IQR 20 – 37). Seizure length was directly correlated with stimulus dosage (the energy output), and inversely correlated with the session number, patient age, use of anticonvulsants in the day before and beta-blockers during the session and the thiopental dosage. The use of benzodiazepines was not associated with a shorter seizure duration, irrespective of dosage. **Conclusion:** Seizure quality was influenced by a number of the studied factors, many of which are potentially modifiable and could be assessed before initiating treatment. These data, even though non randomized, represent a valuable resource for informing both clinical decisions and future research questions.

ECT – Electroconvulsoterapia

APA – American Psychiatric Association

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>8</b>
1.1 ELETROCONVULSOTERAPIA .....	8
1.2 HISTÓRIA DA ELETROCONVULSOTERAPIA .....	8
<b>2 MECANISMO DE AÇÃO</b> .....	<b>9</b>
<b>3 INDICAÇÕES DO PROCEDIMENTO</b> .....	<b>9</b>
3.1 DEPRESSÃO .....	10
3.2 ESQUIZOFRENIA .....	10
3.3 MANIA E ESTADOS MISTOS .....	10
3.4 CATATONIA .....	11
3.5 DOENÇA DE PARKINSON .....	11
3.6 SÍNDROME NEUROLÉPTICA MALIGNA (SNM) .....	11
<b>4 CONTRAINDICAÇÕES</b> .....	<b>11</b>
<b>5 TÉCNICAS DE ADMINISTRAÇÃO</b> .....	<b>12</b>
5.1 POSICIONAMENTO DOS ELETRODOS .....	12
5.2 FREQUÊNCIA E NÚMERO DE SESSÕES .....	13
5.3 CONSENTIMENTO INFORMADO .....	13
5.4 MECANISMO DE INDUÇÃO DA CRISE .....	13
5.5 DETERMINAÇÃO DA DOSE ELÉTRICA .....	14
<b>6 PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA CRISE</b> .....	<b>14</b>
6.1 PARÂMETROS MOTORES .....	15
6.2 PARÂMETROS AUTONÔMICOS .....	15
6.3 PARÂMETRO CENTRAL .....	15
<b>7 FATORES MODIFICADORES DA QUALIDADE DO PROCEDIMENTO</b> .....	<b>16</b>
7.1 CARACTERÍSTICAS INDIVIDUAIS .....	16
7.2 MEDICAMENTOS EM USO .....	17
7.3 INDUÇÃO ANESTÉSICA .....	17
7.4 PARÂMETROS DO APARELHO .....	18
<b>8 TIPOS DE APARELHO</b> .....	<b>18</b>
<b>9 ELETROENCEFALOGRAMA</b> .....	<b>19</b>
<b>10 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>19</b>
<b>11 OBJETIVOS</b> .....	<b>20</b>
11.1 OBJETIVO GERAL .....	20
11.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	20
<b>12 MÉTODOS</b> .....	<b>20</b>
12.1 DELINEAMENTO .....	20
12.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	21
12.3 INSTRUMENTOS DE PESQUISA .....	21
12.4 DESFECHOS .....	21
12.5 PROCEDIMENTO .....	21
12.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	22
<b>13 RESULTADOS</b> .....	<b>23</b>
13.1 ARTIGO .....	24
<b>14 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>37</b>
<b>15 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS</b> .....	<b>38</b>
<b>16 REFERÊNCIAS</b> .....	<b>39</b>
<b>APÊNDICE A – APROVAÇÃO DO CEP</b> .....	<b>45</b>
<b>APÊNDICE B – APRESENTAÇÕES</b> .....	<b>46</b>



# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 ELETROCONVULSOTERAPIA

Eletroconvulsoterapia (ECT) é uma forma de tratamento usada desde 1930, sendo um eficaz e seguro procedimento em transtornos de humor graves, refratários e/ou que necessitem de uma rápida resolução. A esquizofrenia é outro transtorno que se beneficia da ECT, principalmente em casos refratários ou com sintomas catatônicos (1) (2).

O objetivo da ECT é gerar uma crise convulsiva generalizada por meio de estímulos elétricos no couro cabeludo de pacientes que, anteriormente, são anestesiados com um relaxante muscular e um hipnótico (3). Segundo metanálise publicada em 2016, que avaliou 18 países entre 1973 e 2016, aproximadamente 17 pessoas para cada 100.000 habitantes realizaram induções convulsivas por meio de corrente elétrica (4). Avaliar a qualidade da ECT e os fatores modificadores de sua resposta é assunto relevante e necessário para minimizar efeitos colaterais e aumentar a eficácia da abordagem.

## 1.2 HISTÓRIA DA ELETROCONVULSOTERAPIA

A história da convulsão induzida por uma corrente elétrica é iniciada em 1933, quando Meduna percebeu que havia uma rara sobreposição entre crises convulsivas e esquizofrenia e que, por vezes, a melhora desses esquizofrênicos era precipitada por um episódio convulsivo (5).

Inicialmente, houve uma tentativa de induzir as crises com diversos tratamentos biológicos – prática de infusão de sangue de pacientes esquizofrênicos, administração de drogas convulsivantes, insulino-terapia –, porém todos sem sucesso. A maioria dessas administrações produzia uma sensação de terror e uma recusa em relação à administração de novas injeções (6). Após estudos com animais, Ugo Cerletti e Lucio Bini (1938) propuseram induções por estímulos elétricos nas têmporas dos pacientes, sendo o primeiro sucesso relatado em um paciente maníaco delirante de 39 anos, em que foi usada uma corrente alternada, não modificada, de 220 V. A ideia de um anestésico que reduzisse os efeitos da crise convulsiva foi desenvolvendo-se, e, em 1940, Bennett usou curare como relaxante muscular (7). Em 1952, após a descoberta de succinilcolina, criou-se uma melhor alternativa

de relaxante muscular (8). Com o uso da anestesia geral e dos relaxantes musculares, reduziu-se a maioria dos problemas relacionados à ECT (9).

## **2 MECANISMO DE AÇÃO**

A base do tratamento com a estimulação cerebral através da eletricidade é a capacidade de indução de uma crise convulsiva, o efeito terapêutico da ECT é dependente de crises generalizadas, enquanto estímulos subconvulsivos tem efeito mais fraco ou inexistente(10). Desde os primeiros trabalhos que visavam estudar a qualidade da crise havia uma sugestão que para uma convulsão ter efeitos antidepressivos ela deveria ter entre 25 e 30 segundos(11), tornando-se um padrão universal e uma recomendação atual da APA(12).

Uma das hipóteses para explicar o funcionamento da eletroconvulsoterapia foi proposta em 2013 por Fosse e Read (13). Segundo esses autores, a ECT reduziria a atividade no córtex frontal e nos lobos temporais por semanas, e até meses, sendo as alterações indicadas por meio de um aumento da atividade das ondas theta e delta no eletroencefalograma (EEG) (14). Em segundo lugar, a ECT ativaria o eixo de estresse HPA (hipotálamo-hipófise-adrenal), que é suficientemente forte para ser acompanhada por mudanças estruturais no centro de comando do núcleo hipotalâmico paraventricular. Em terceiro lugar, o sistema de dopamina mesocorticolímbico seria ativado, e essa ativação pode durar, pelo menos, alguns dias. Em quarto lugar, a ECT afetaria os processos de glutamato-GABA em redes frontotemporais, incluindo ativações agudas e uma proporção reduzida de glutamato para GABA (15) (16). Apesar de o seu mecanismo de tratamento continuar incerto, sua atuação nas áreas relatadas previamente e a ausência de problemas farmacocinéticos, como o metabolismo hepático ou a penetração na barreira hematoencefálica, parecem tornar o procedimento seguro e eficaz (17).

## **3 INDICAÇÕES DO PROCEDIMENTO**

Com o advento da psicofarmacologia, em 1950, a eletroconvulsoterapia viu sua indicação declinar. Até a década de 1970, a indicação era indefinida e ficava primariamente direcionada para transtornos depressivos. Com estudos subsequentes, houve uma mudança nas indicações e na recomendação formal de associações acadêmicas, como a *American*

*Psychiatric Association (APA), o Royal College of Psychiatrists Special Committee on ECT e o National Institute for Clinical Excellence (NICE) (18).*

### 3.1 DEPRESSÃO

A depressão maior é um grave problema de saúde pública, o estudo STAR-D mostrou que aproximadamente 50% dos indivíduos que receberam monoterapia antidepressiva de primeira linha não tiveram mais que uma resposta parcial. Atualmente, o uso de ECT envolve paciente com um histórico de falha terapêutica. Nessas populações, a eletroconvulsoterapia mostrou uma taxa de resposta de 60 a 80% e taxa de remissão de 50 a 60% (19). Tais achados são corroborados por grandes estudos meta-analíticos que verificaram a enorme vantagem da ECT quando comparada às medicações antidepressivas (20).

### 3.2 ESQUIZOFRENIA

Apesar de a ECT ter sido utilizada pela primeira vez em pacientes com esquizofrenia, o uso de antipsicóticos fez com que seu uso ficasse reduzido. Atualmente, a ECT é usada tanto de forma isolada como associada a antipsicóticos, mostrando-se uma ferramenta útil em quadros de agudização de sintomas psicóticos e nos pacientes com características catatônicas (18). Indivíduos com sintomas negativos ou doença crônica têm uma resposta menos favorável ao procedimento (21).

### 3.3 MANIA E ESTADOS MISTOS

O transtorno bipolar é uma doença grave e extremamente recorrente, associada à deterioração cognitiva e funcional. Apesar de um crescente número de psicotrópicos, muitos pacientes permanecem refratários ao tratamento e com necessidade de polifarmácia (22) (23).

Atualmente, diversas recomendações sugerem que a ECT é útil em casos de mania aguda, estados mistos graves (24), em pacientes altamente suicidas, com características catatônicas e naqueles com doença refratária aos psicotrópicos (25).

### 3.4 CATATONIA

Catatonía é uma síndrome neuropsiquiátrica grave, caracterizada por características motoras proeminentes, incluindo imobilidade, mutismo, estereotípiã e negativismo.

Após realizado o diagnóstico, o uso de benzodiazepínicos tem uma taxa de remissão de aproximadamente 60 a 70%, independentemente da causa ou das manifestações clínicas (26), sendo a eletroconvulsoterapia reservada para casos refratários aos benzodiazepínicos e em casos de catatonía maligna (27).

### 3.5 DOENÇA DE PARKINSON

A literatura aponta uma resposta favorável do ECT aos sintomas motores secundários à doença, porém o tempo em que a função motora tem sua melhora sustentada é variável (28). Segundo alguns autores, pacientes com fenômeno *on-off* parecem ter uma melhor resposta ao procedimento (29).

### 3.6 SÍNDROME NEUROLÉPTICA MALIGNA (SNM)

A síndrome neuroléptica maligna é uma condição causada por um efeito adverso severo dos neurolépticos, antidepressivos e outras drogas antipsicóticas. O uso da ECT fica restrito a situações em que haja refratariedade ou contraindicações ao tratamento de escolha (dantrolene e bromocriptina), relatos de caso sugerem que o estímulo cerebral por indução elétrica desses pacientes teria uma vantagem não apenas na SNM, mas também na doença psiquiátrica comórbida (30) (31).

## 4 CONTRAINDICAÇÕES

Apesar de a eletroconvulsoterapia ser um tratamento indicado para vários casos, em especial para quadros mentais, existem algumas contraindicações que, apesar de não serem absolutas, devem ser analisadas de maneira mais criteriosa e com preocupações adicionais, entre elas (32):

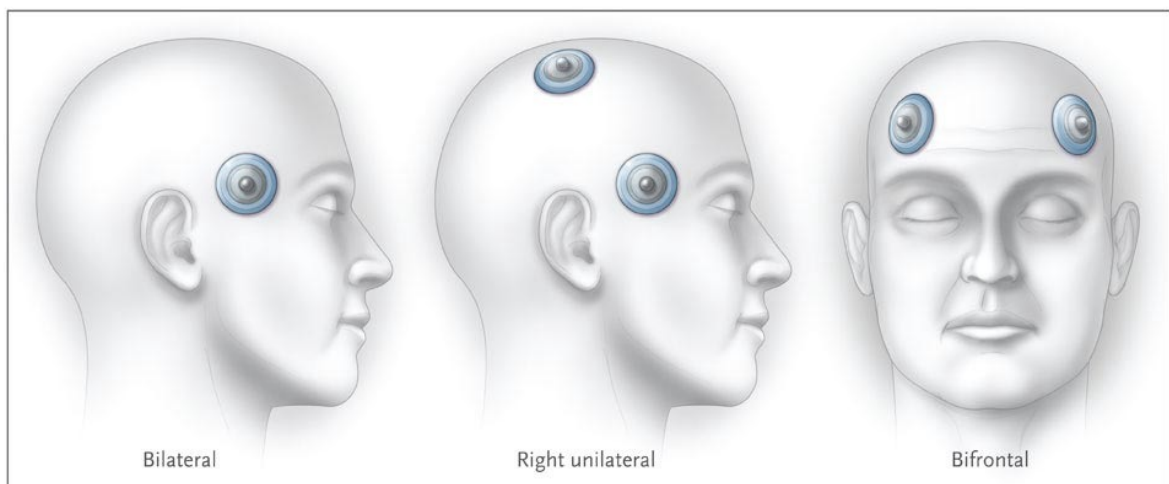
- Doenças cardíacas instáveis, como infarto no miocárdio recente ou arritmias;
- Doenças cerebrovasculares, como tumor, acidente vascular cerebral ou aneurismas;

- Condições que aumentam a pressão intracraniana;
- Doenças pulmonares graves;
- Doenças hemorrágicas ou anticoagulação;
- Glaucoma;
- Hipo ou hipercalemia;
- Hipertensão arterial sistêmica grave não tratada;
- Condições associadas a um escore de risco 4 (doença sistêmica grave com ameaça à vida) ou 5 (paciente moribundo, morte esperada nas próximas 24 horas) da classificação de status físico da *American Society of Anesthesiologists* (ASA Physical Status Classification System).

## 5 TÉCNICAS DE ADMINISTRAÇÃO

### 5.1 POSICIONAMENTO DOS ELETRODOS

Figura 1 – Posição dos eletrodos



Fonte: Lisandby, 2007.

Para a indução da crise, são utilizados dois eletrodos de estimulação na cabeça do paciente. A escolha do local onde esse eletrodo será colocado tem influência na resposta ao procedimento e nos para-efeitos induzidos (33). Classicamente, duas posições foram mais estudadas, bitemporal e unitemporal, embora atualmente a posição bifrontal – e outras variações – também venham sendo utilizadas (34).

Os efeitos cognitivos produzidos pela escolha do posicionamento são frequentemente estudados, e, geralmente, percebe-se que a escolha pela posição bilateral produz efeitos adversos amnésicos maiores e mais persistentes (33). Na posição unilateral, os eletrodos são dispostos da seguinte maneira: o primeiro eletrodo é posicionado na área frontotemporal no lado direito, e o outro, no escalpo centroparietal, lateralmente ao vértice da linha média. Quando falamos em posição bilateral, os eletrodos são colocados nas regiões bitemporais, com o centro do eletrodo 2,5 cm acima do ponto médio de uma linha imaginária, que vai do tragus da orelha ao canto externo do olho (35).

## 5.2 FREQUÊNCIA E NÚMERO DE SESSÕES

Tradicionalmente, a ECT é administrada duas a três vezes na semana; no nosso serviço, aplicamos o procedimento em dias alternados (12). Quando pensamos no número de sessões, há variações importantes de uma pessoa para outra. Recomenda-se em torno de seis a doze sessões em pacientes depressivos, sendo que o número total destas deve ser baseado na resposta clínica e nos efeitos colaterais cognitivos (36).

## 5.3 CONSENTIMENTO INFORMADO

Segundo Lei Federal 10.216 de 2001, o termo de consentimento livre e esclarecido é uma obrigatoriedade para a realização do procedimento; caso não seja possível obtê-lo do próprio paciente, o familiar deve assiná-lo. Esse termo deve conter quem indicou a ECT e por quais razões, além de descrever brevemente como é o procedimento, bem como o curso (número de sessões, frequência semanal) e suas principais complicações. Por ser um tratamento voluntário, deve conter claramente o nome do profissional responsável e a forma de contatá-lo. O termo deve ficar disponível para o paciente, sendo que este pode retirá-lo a qualquer momento.

## 5.4 MECANISMO DE INDUÇÃO DA CRISE

Para que ocorra uma crise convulsiva, é necessário que ocorra a despolarização neuronal e posterior recrutamento de outros neurônios com consequente ativação de uma estimulação rítmica e repetida, gerando focos convulsivos que se espalham pela superfície

cortical. Para que isso aconteça, são necessários ajustes nos parâmetros de estímulos oriundos do aparelho de eletroconvulsoterapia (37).

### 5.5 DETERMINAÇÃO DA DOSE ELÉTRICA

A determinação da dose elétrica passa pela titulação do limiar convulsígeno. Esse limiar é definido como a dose elétrica mínima para induzir uma crise terapêutica generalizada. A determinação do limiar é realizada na primeira sessão e consiste na estimulação elétrica repetidas vezes, até que haja a generalização da crise, sendo esta a dose mais precisa para o paciente. A vantagem desse método é a precisão da dose e a individualização para cada paciente (38).

## 6 PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA CRISE

A qualidade da crise convulsiva induzida pela ECT é definida como a capacidade de desencadear uma crise generalizada. Pode ser configurada por alteração de alguns parâmetros ictais, como descrito abaixo (39).

Figura 2 – Parâmetros de avaliação da qualidade da crise

DATA	PARÂMETROS				TA INICIAL	FC INICIAL	TA FINAL	FC FINAL	TIPO	SUCC	TEMPO CONV. CLIN.	TEMPO CONV. EEG	BERKA	Nº SESSÃO	OBSERVAÇÕES DA SESSÃO	
	PULSO	FREQ.	DUR.	COR.												
10/04/10	1.0	40	0.5	0.8	107	80	121	78	200	60	117	204	8.2	1	1 = 5.5.5.5	
14/11/10	1.0	60	2.0	0.8	120	106	120	100	60	110	130	40.6	2	2	↑ suc = 70	
15/11/10	1.0	60	2.0	0.8	100	76	110	80	60	200	70	110	1.28	3	3	
15/11/10	1.0	60	2.0	0.8	100	79	90	60	58	200	70	45	5.5	4	4	↑ suc = 80 (Bradicardia + dipirone)
15/11/10	1.0	60	2.0	0.8	110	80	110	70	66	200	70	55	1.24	5	5	
21/11/10	1.0	60	2.0	0.8	110	70	110	70	56	200	90	46	5.4	6	6	suc = 90 80% REMANESCENDO
15/11/10	1.0	60	2.0	0.8	110	80	120	80	56	200	90	56	1.06	7	7	
25/11/10	1.0	60	2.0	0.8	120	106	120	100	63	200	90	57	1.03	8	8	

Fonte: Autor

## 6.1 PARÂMETROS MOTORES

A avaliação de parâmetros motores é essencial para estimar a eficácia do procedimento (40) após indução elétrica. Se o limiar convulsivo for ultrapassado, segue-se a generalização da crise convulsiva, gerando contração de múltiplos grupos musculares, que pode ser visualizada durante o procedimento ou através de aparelhos específicos (35).

Apesar de poucos e controversos estudos, a duração da crise convulsiva tem sido correlacionada como um fator marcador da qualidade do procedimento. Inicialmente, acreditava-se que o tempo de vinte segundos seria o necessário para determinar a eficácia da ECT. Atualmente, a APA (*American Psychiatric Association*) definiu como referencial o tempo de quinze segundos (18). O que sabemos é que uma convulsão abortiva, ou com tempo menor que quinze segundos, tem a capacidade de prever a eficácia da série de ECT (37).

## 6.2 PARÂMETROS AUTONÔMICOS

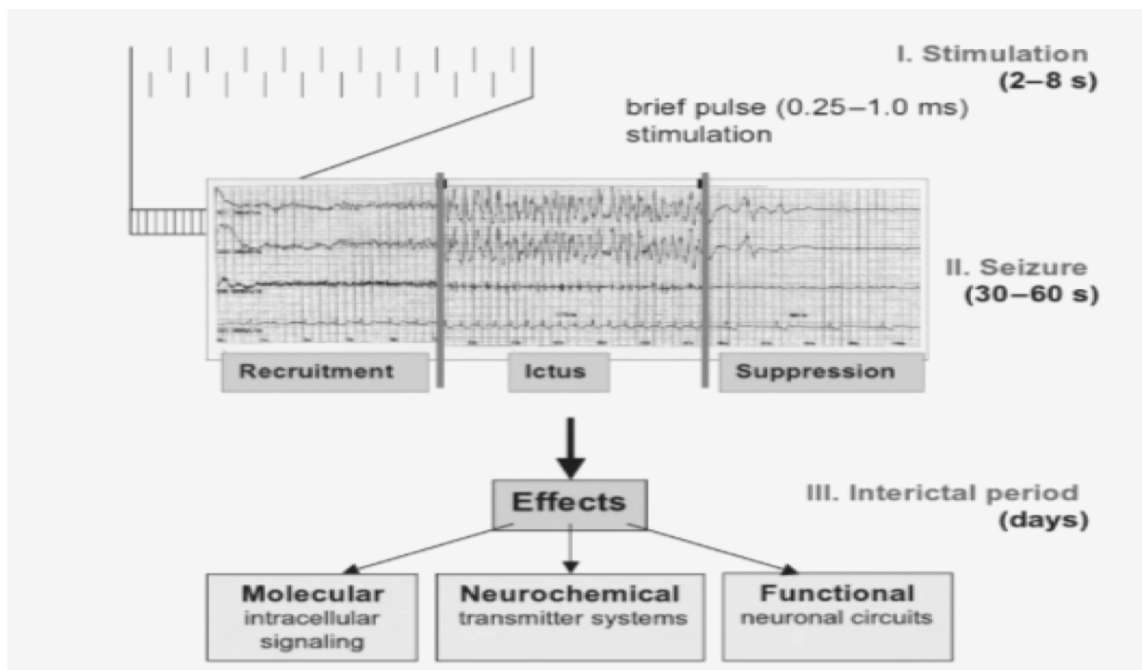
As manifestações autonômicas variam com o uso de anestésicos, medicamentos prévios e com o posicionamento dos eletrodos (41). O estímulo elétrico causará uma descarga parassimpática mesmo se a crise não generalizar; caso haja generalização da crise, haverá uma liberação simpática com aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial (42). Considera-se um marcador de qualidade da crise quando a frequência cardíaca atinge um pico de, pelo menos, 130bpm ou 110bpm em pacientes com mais de 70 anos ou betabloqueados (43) (10) (38).

## 6.3 PARÂMETRO CENTRAL

Após a indução, segue-se uma despolarização neuronal, que gera um sinal elétrico o qual pode ser avaliado por meio do eletroencefalograma (resposta central), sendo esse sinal caracterizado principalmente por alterações na sua frequência e amplitude. Os primeiros estudos mostraram que o grau de supressão do EEG, imediatamente após o estímulo elétrico, assim como o grau de supressão pós-ictal podem ser preditores de eficácia clínica (44). Nessa mesma direção, Suppes et al. demonstraram que o silêncio pós-ictal (supressão pós-ictal) é um preditor de eficácia clínica (45). Outro parâmetro associado à qualidade e resposta é o estímulo elétrico dentro da sessão, sendo a capacidade de o estímulo ultrapassar o limiar convulsivo um marcador de eficácia ao ECT (46).



Figura 3 – Parâmetros do encefalograma



Fonte: Swartz, C. *Electroconvulsive and Neuromodulation Therapies*, 2009.

## 7 FATORES MODIFICADORES DA QUALIDADE DO PROCEDIMENTO

Sabemos que a qualidade da eletroconvulsoterapia passa pela técnica utilizada, por condições inerentes ao paciente e por fármacos administrados concomitantemente ao procedimento. Essa análise inicial visa avaliar desde as características individuais do paciente (idade, peso, sexo etc.), assim como medicações com o potencial de modificar o limiar (anticonvulsivantes, benzodiazepínicos, hipnóticos, antiarrítmicos, antidepressivos, antipsicóticos, lítio etc.), além de características de cada sessão de ECT (47).

### 7.1 CARACTERÍSTICAS INDIVIDUAIS

Antes mesmo do paciente ser conduzido ao ECT, suas características individuais já podem dar-nos um indicativo da resposta à estimulação. Em 2016, Pinna et al. realizaram uma revisão sobre os fatores preditores de resposta ao ECT em pacientes com transtorno depressivo maior uni e bipolar ou em mania. Nessa publicação, a progressão da idade, assim como depressão psicótica, características melancólicas, episódios mais curtos e resposta rápida ao procedimento, foram correlacionados como marcadores de boa resposta, fato que

não ocorreu com o gênero dos indivíduos (48). Essas mesmas características foram corroboradas, em 2018, em uma meta-análise publicada no *British Journal of Psychiatry* (49).

## 7.2 MEDICAMENTOS EM USO

Outro fator que parece ter a capacidade de influenciar a resposta e a qualidade do procedimento são os medicamentos em uso durante as sessões, dos medicamentos psicotrópicos citamos os benzodiazepínicos e os estabilizadores de humor com propriedades anticonvulsivantes. Os benzodiazepínicos aumentam o limiar convulsivo, além de inibir a propagação das convulsões e alterar alguns efeitos comportamentais da ECT (10) (50). Em relação ao carbonato de lítio, Jagadisha et al. compararam dois grupos de pacientes durante o ECT, um grupo recebendo lítio e um grupo controle, sendo que os avaliadores dos desfechos propostos estavam cegados. Nesse estudo, não houve diferença significativa em termos de variáveis convulsivas, recuperação anestésica e tempo de apneia; houve correlação direta entre o tempo de recuperação pós-anestésica e o nível sérico de lítio (51) (52).

Os antidepressivos tendem a ter características semelhantes, independentemente de sua classe. Os tricíclicos parecem ter uma característica pró convulsivante, assim como os ISRS (Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina), ISRSN (Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina) e os IMAOS (Inibidores da Monooxidase) (53) (54). Entre os medicamentos não psicotrópicos, os betabloqueadores são uma alternativa para indivíduos que necessitam prevenir taquicardia e hipertensão durante o procedimento; entre eles, os mais estudados foram o esmolol, o labetalol e o atenolol (35), sendo o esmolol o agente mais indicado na resposta cardiovascular, apesar de influenciar a duração da convulsão em doses mais elevadas (55).

## 7.3 INDUÇÃO ANESTÉSICA

Durante o procedimento, fatores anestésicos parecem ter relação com a qualidade da crise, entre eles, estão os agentes anestésicos escolhidos e o intervalo de tempo entre a indução e o procedimento (56). Atualmente, durante o procedimento anestésico, visa-se buscar agentes que tenham início rápido, curta duração e efeito mínimo sobre o limiar e a duração da crise (57). Os agentes anestésicos mais usados são tiopental, propofol, etmoidato, cetamina e succinilcolina. Dados na literatura são controversos em relação às diferenças entre os indutores. Canbek et al. sugerem que etmoidato, propofol e tiopental não possuem

diferenças significativas em relação à segurança e eficácia no procedimento (57). Em contrapartida, Hoyer et al. demonstraram que a cetamina e o etomidado estão associados a convulsões de melhora de qualidade quando comparados com o tiopental e o propofol (58).

Outras características durante o ato anestésico que podem não só melhorar a segurança, mas também influenciar a qualidade da crise, são a pré-oxigenação e a hiperventilação, sendo a hiperventilação espontânea o principal fator para aumentar o tempo de crise (59) (60).

#### 7.4 PARÂMETROS DO APARELHO

A ECT é administrada por uma máquina que produz um pulso breve e constante, capaz de fornecer uma dose elétrica de 25 a 800mC. Um dos parâmetros fundamentais para a previsão da resposta clínica é o grau em que o estímulo elétrico excede o limiar convulsivo(46). A energia, descrita como o produto de tensão e corrente ao longo de toda a duração do estímulo, parece ser um fator que influencia a resposta ao procedimento, a redução para evitar efeitos cognitivos tem relação com a redução da eficácia clínica (61).

A duração do pulso deve ser escolhida de acordo com o posicionamento dos eletrodos. O uso de pulso ultrabreve comparado com pulso breve, em uma análise de qualidade do procedimento e resposta clínica, mostrou que o pulso ultrabreve foi inferior ao pulso breve em relação à qualidade e resposta da crise (62).

O posicionamento dos eletrodos também é frequentemente avaliado, tanto para otimizar o tratamento como para reduzir os efeitos cognitivos. Uma revisão sistemática e meta-análise publicada em 2016 avaliou o posicionamento unilateral com altas doses comparado com posicionamento bilateral em pacientes deprimidos; nessa análise, não houve diferença significativa na resposta ao procedimento, com menor efeitos cognitivos nos indivíduos que usaram o posicionamento unilateral (63).

## 8 TIPOS DE APARELHO

No Brasil, existem dois aparelhos com corrente alternada e pulso breve/ultrabreve: Thymatron® e Mecta®. Os modelos Mecta® permitem uma variação de corrente entre 0.5A e 0.8ª, enquanto os modelos Thymatron® têm corrente fixa de 0.9A.

Figura 4 - Tipos de aparelho de eletroconvulsoterapia



Fonte: <http://www.obsidianhealth.co.za/index.php/mecta/>

## 9 ELETROENCEFALOGRAMA

Durante a crise convulsiva induzida pela ECT, ocorre uma série de efeitos neurofisiológicos significativos, muitos destes podem ser vistos pelo EEG (64).

As alterações no eletroencefalograma demonstraram a presença de alguns sinais característicos, porém não patognomônicos, que podem ser indicativos de melhora, piora e até preditores de resposta ao procedimento (65) (66).

Logo após a indução da crise, ocorre um breve período de atividade de baixa amplitude e alta frequência, “efeito dessincronizante”, seguido por uma fase de um ritmo regular e de baixa frequência chamado “recrutamento epilético”. Após o início da atividade tônica, inicia-se uma fase de polipasse de 6 a 12 Hz; com a transição para a fase clônica, há, tipicamente, um aumento das estereotipias da forma da onda, associada a uma redução de sua frequência, evoluindo para um padrão de alta amplitude de ondas lentas, acompanhadas por surtos síncronos de atividade de pico. No final da convulsão, parece haver uma supressão da atividade no EEG, que parece ser um marcador da qualidade da crise (64) (35).

Apesar de esses estudos demonstrarem uma relação entre a ECT e o EEG, ainda há inconsistências para afirmar que tais marcadores do EEG são sinônimos de qualidade adequada da crise, mantendo-se a resposta clínica e a visualização da crise motora como importantes parâmetros de qualidade.

## 10 JUSTIFICATIVA

O uso da eletroconvulsoterapia como ferramenta terapêutica é de suma importância nas doenças neuropsiquiátricas. Devido a isso, há necessidade de aprimoramento do conhecimento sobre os parâmetros técnicos que podem afetar sua qualidade e, logo, sua

eficácia, como medicamentos betabloqueadores, indutores anestésicos, fármacos com propriedades anticonvulsivantes e mesmo dados inerentes ao indivíduo, tais como idade e sexo. Durante as sessões, parâmetros motores, autonômicos e centrais pós-indução são rotineiramente registrados. A revisão e a análise desses dados em busca de fatores que alterem a qualidade técnica do procedimento e minimizem efeitos adversos têm importância para o clínico que está envolvido no procedimento, assim como para o paciente submetido à eletroconvulsoterapia.

## **11 OBJETIVOS**

### **11.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar retrospectivamente a qualidade das convulsões induzidas por eletroconvulsoterapia e sua relação entre diversos parâmetros clínico-comportamentais da crise convulsiva, além de fatores da sessão e prévios à sessão de ECT.

### **11.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Mensurar o número médio de sessões por pacientes;
2. Proporção da necessidade de repetição do estímulo dentro da sessão;
3. Verificar possíveis fatores inerentes ao paciente que possam alterar a qualidade da convulsão, como: idade, sexo, diagnóstico, medicações;
4. Verificar a relação entre o uso de anestésicos e betabloqueadores antes do estímulo elétrico e possíveis alterações no tempo convulsivo;
5. Determinar a correlação entre número de sessões de eletroconvulsoterapia e o concomitante aumento do limiar convulsígeno.

## **12 MÉTODOS**

### **12.1 DELINEAMENTO**

Foi realizada uma coorte retrospectiva, por meio da coleta de dados obtidos rotineiramente durante a assistência. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

## 12.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes adultos referidos à ECT com qualquer indicação aguda, internados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, durante o período de 2009 a 2015.

## 12.3 INSTRUMENTOS DE PESQUISA

Foram extraídos dos prontuários médicos dos pacientes sexo, idade e etnia; além de todos os medicamentos utilizados e diagnóstico da alta segundo a CID-10.

De cada sessão de eletroconvulsoterapia foram extraídos os medicamentos utilizados durante a sessão – anestésicos e bloqueadores musculares –, bem como outros eventuais medicamentos. Também foram extraídas as variáveis relacionadas à dose do estímulo elétrico – amplitude de pulso, frequência, duração e corrente –, bem como o posicionamento de eletrodos. De cada sessão também foi obtido o tempo de convulsão motora pelo EEG, quando disponível, bem como a necessidade de repetição do estímulo.

## 12.4 DESFECHOS

O tempo de convulsão (em segundos) foi o desfecho principal para esta análise, pois a duração da crise convulsiva tem sido correlacionada como um fator marcador da qualidade do procedimento (18) (67). Optamos por usar o tempo das convulsões motoras como parâmetro para a qualidade da convulsão / desfecho primário, porque a duração das convulsões do EEG foi registrada e disponível para apenas 2.350 sessões. O tempo de convulsões motora e eletroencefalográfica (EEG) foi significativamente correlacionado ( $r = 0,32$ ,  $p < 0,001$ ), especialmente quando o tempo foi inferior a 120 segundos ( $r = 0,51$ ,  $p < 0,001$ ). Também utilizamos como desfecho a necessidade apontada pelo psiquiatra de se repetir a aplicação do estímulo.

## 12.5 PROCEDIMENTO

A ECT foi realizada três vezes na semana (segunda, quarta e sexta-feira em centro cirúrgico ambulatorial, sob supervisão de um psiquiatra, um anestesista e uma equipe de enfermagem, de acordo com as normas técnicas do Conselho Federal de Medicina. A indução

anestésica e a escolha dos anestésicos foram realizadas de acordo com a experiência clínica do anestesiológico, sendo frequentemente usado tiopental como indutor anestésico (3mg/kg) e succinilcolina como relaxante muscular (0,75 – 01 mg/kg), ambos via intravenosa (56). Uma pré-oxigenação é feita após a indução anestésica e anteriormente ao procedimento eletroconvulsivo (60). A colocação de eletrodos é determinada pela equipe assistente do paciente, mas, por protocolo do hospital, é inicialmente unilateral à direita, e, se a ausência de resposta é postulada, há alteração para o posicionamento bilateral (33). Três máquinas foram utilizadas nesse período, Mecta 5000 M (entre 2009 e 2013), Mecta 5000 Q (julho de 2013 a janeiro de 2014) e Mecta 4000 Q (janeiro de 2014 até os dias atuais) (MECTA Corporation, Tualatin OR, USA). A estimulação inicial foi realizada conforme titulação, e as sessões posteriores mantinham os parâmetros desde que a convulsão tivesse atingido um tempo de crise superior a 15 segundos (35) (68). Durante o período de 2009 a 2013, o tempo de crise foi corroborado por meio do uso do EEG, sendo a medida realizada de maneira automática pela máquina. A duração da convulsão foi estimada pelo garroteamento do membro superior esquerdo, impedindo, assim, que o relaxante muscular atinja essa extremidade e a visualização das contrações motoras seja possível. A avaliação do estímulo da dose foi considerada por meio da carga do estímulo (69). Em caso de se julgar a convulsão inadequada, os pacientes são reestimulados até duas vezes. Estes são retirados da sala após ventilação espontânea e permanecem em sala de recuperação até a reorientação e posterior retorno à unidade psiquiátrica.

## 12.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para as análises longitudinais, as observações repetidas do paciente são usadas para todos os desfechos. Para nosso desfecho principal, duração de convulsão motora, utilizamos modelos mistos lineares, com intercepto e *slope* aleatórios, com o número de sessão tratado como variável de tempo. Os preditores testados como efeitos fixos foram idade e sexo do paciente, diagnóstico, medicações rotineiramente prescritas, medicações usadas na sessão e os parâmetros do estímulo da sessão (amplitude de pulso, frequência e duração). Usamos modelos de equações de estimativas generalizadas para avaliar os fatores associados com o paciente ser reestimulado, com os mesmos preditores inseridos como no modelo misto acima. Resíduos dos modelos finais foram inspecionados quanto à normalidade.

## 13 RESULTADOS

Quatrocentos e vinte e sete pacientes preencheram os critérios de inclusão. A informação da sessão estava disponível para 387 (91%), um total de 3544 sessões e 4167 estímulos individuais (Tabela 1). Múltiplos estímulos foram necessários em 12,4% das sessões. A mediana do número de sessões para cada participante foi de 8 (IQR 6 -12). O comprimento mediano da crise motora foi de 30 segundos (IQR 20 - 37). Não houve resposta motora ao estímulo em 7,9% dos pacientes; para 83,4%, foram mais de 15 segundos, e, para 74,9%, foram mais de 20 segundos. A duração mediana das crises foi menor na primeira sessão (devido ao protocolo de titulação). A partir da segunda sessão, baixou significativamente uma média de 0,56 segundos por sessão (IC 95% 0,43 - 0,68,  $p < 0,001$ ). Para todos os pacientes, a duração mediana das convulsões para a primeira estimulação na segunda sessão foi de 35 segundos, em comparação com 29,5 segundos na 12ª sessão. Houve vários preditores de tempo das convulsões no modelo misto multivariado. Número da sessão, idade do paciente, uso de anticonvulsivantes (no dia anterior), betabloqueadores (durante a sessão) e dosagem de tiopental foram todos inversamente correlacionados com o comprimento. Por outro lado, as variáveis responsáveis pela dosagem do estímulo (largura, frequência e duração do pulso) foram diretamente correlacionadas com o comprimento. O uso de benzodiazepínicos não foi associado à menor duração das crises, independentemente da posologia. Após a primeira sessão, o estímulo foi repetido em 7,1% das sessões. A duração mediana das crises para estímulos considerados insuficientes foi de 0 segundo, na primeira sessão de titulação, e de 14 segundos, nas sessões subsequentes. No modelo ajustado, maior idade do paciente, uso de anticonvulsivantes e betabloqueadores e menores parâmetros de estímulo foram associados à necessidade de um segundo estímulo.

O artigo que mostra esses resultados foi submetido para publicação na revista *European Neuropsychopharmacology*, conforme e-mail recebido:

From: **European Neuropsychopharmacology** <[em@editorialmanager.com](mailto:em@editorialmanager.com)>  
Date: Thu, Aug 8, 2019 at 5:01 PM  
Subject: Submission Confirmation  
To: PEDRO Vieira da Silva MAGALHAES <[pedromaga2@gmail.com](mailto:pedromaga2@gmail.com)>

Factors associated with seizure adequacy along the course of electroconvulsive therapy  
by Eduardo Antonio Tedeschi, MD., M.Sc.; Lucas M Patusco, MD; Sofia Zahler; Murilo  
Martini; Rodrigo C Fonseca; PEDRO Vieira da Silva MAGALHAES, M.D., Ph.D.  
Research article



### 13.1 ARTIGO

**Title:** Factors associated with seizure adequacy along the course of electroconvulsive therapy

**Running title:** Seizure adequacy along the course of ECT

**Authors:** Eduardo Antonio Tedeschi (c); Lucas Mohr Patusco; Sofia Zahler; Murilo Martini; Rodrigo Chiavaro da Fonseca; Pedro VS Magalhaes, M.D., Ph.D.

**Authors' affiliations:**

(a) National Institute for Translational Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil;

(b) Molecular Psychiatry Laboratory, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

(c) Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil;

**\*Correspondence to:**

Prof. Pedro VS Magalhães

Laboratório de Psiquiatria Molecular, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Ramiro Barcelos, 2350

Telephone number: +55 51 21018845, Fax number: +55 51 21018846

E-mail: [pedromaga2@gmail.com](mailto:pedromaga2@gmail.com)

CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil

## ABSTRACT

Eliciting a generalized seizure is essential to electroconvulsive therapy (ECT), but there is still a need to understand how patient and session variables interact to impact seizure quality. Here, we investigate factors associated with motor seizure length as a measure of quality in a large database of patients who underwent ECT. This is a retrospective cohort including data from all adult inpatients who underwent ECT at a university hospital in Brazil from 2009-2015. We used linear mixed models to investigate the effects of patient, session and medication on seizure length. Session information was available for 387 patients, with a total of 3544 individual sessions and 4167 individual stimulations. Multiple stimulations were necessary in 12.4% of sessions. Median seizure length was 30 seconds (IQR 20–37). Seizure length was directly correlated with stimulus dosage, and inversely correlated with the session number, patient age, prescription of anticonvulsants in the day before and beta-blockers during the session and the thiopental dose. Use of benzodiazepines was not associated with a shorter seizure duration, irrespective of dose. Seizure quality was influenced by a number of the studied factors, many of which are potentially modifiable and could be assessed before initiating and manipulated during treatment.

**Keywords:** electroconvulsive therapy; seizure quality; motor seizure length; retrospective cohort.

## INTRODUCTION

In contemporary electroconvulsive therapy (ECT) thinking, eliciting a generalized seizure is regarded as essential to its efficacy, while the total stimulus charge applied to the patient is accountable for adverse effects (Bumb et al., 2015). However, the ability of the electrical charge to produce a generalized seizure is variable and based on several factors. As such, there is an interest to have reliable measures of seizure quality - or adequacy - that could ideally predict the outcome of a course of ECT (Krystal and Weiner, 1994).

There have been several seizure quality indices proposed in the past few years, often based on ictal parameters on electroencephalography (EEG), most recently by Kranaster and colleagues (Kranaster et al., 2018b, 2018a). Motor seizure length is another parameter traditionally measured during the ECT session, and thought to be a proxy of quality. There have been relevant criticisms to this measure on account of lack of rigorous clinical studies (Lalla and Milroy, 1996). Nevertheless, monitoring seizure duration is recommended in clinical guidelines (Ferrier and Waite, 2013), at least to establish very short or missed seizures. There is also often significant agreement between EEG seizure pattern and duration (Rattehalli et al., 2009).

There are several variables that can potentially explain variations in quality. This ranges from patient variables - age, sex, diagnosis, current treatment - to session variables - anesthetic used and dosage, electrode positioning and stimulus parameters. Ictal indices like the postictal degree (Farzan et al., 2014), the heart-peak frequency amplitude (Ochiai et al., 2004), the interval between the time of induction and the procedure (Galvez and Loo, 2017), pre and postoxygenation and hyperventilation during anesthesia appear to have an influence on crisis quality (de Arriba-Arnau et al., 2017).

While individual randomized studies have evaluated the impact of specific variables - choice of anesthetic, ventilation - there have been few longitudinal investigations that attempt to integrate different sources of data, including patient, medication and session variables. Many of the factors associated with quality are modifiable, that is, can be effectively manipulated by the clinician to improve the quality of the session. With the objective of constructing a model that predicted the trajectory of seizure length during ECT, we conducted a retrospective cohort study with every patient undergoing an acute course of ECT in a University center in Brazil.

## 2 EXPERIMENTAL PROCEDURE

Session data from every inpatient who underwent ECT at Hospital de Clínicas de Porto Alegre from January 2009 to December 2015 was included. We included only data from adult patients for whom ECT was prescribed for an acute indication (i.e. all maintenance procedures were excluded).

The psychiatric ward has 36 acute beds. ECT sessions are conducted at the institution's outpatient surgical center, and is administered thrice weekly (on Mondays, Wednesdays and Fridays). A general anesthetic followed by a muscle relaxant are routinely administered, as per international guidelines (Kadiyala and Kadiyala, 2017). Thiopental (3mg/kg) and succinylcholine (0.75-1mg/kg) were used in almost every session, as per institution protocol. Patients undergo hyperventilation prior to stimulus delivery. Electrode placement is determined by the patient's physician, but the service standard is high-potency right unilateral placement, with the titration method used to determine stimulus dose in the first session.

Motor seizure length and EEG seizure length are used to determine seizure adequacy, with repeated administration for abortive or missed seizures (Ferrier and Waite, 2013). If the seizure is judged inadequate by the treating psychiatrist, patients can be restimulated up to 2 times. Three ECT devices were in use during this period, the MECTA 5000 M (between 2009 and 2013), the MECTA 5000 Q (between July 2013 to January 2014) and the MECTA 4000 Q (from January 2014 onward) (MECTA Corporation, Tualatin OR, USA).

For each recorded session, we extracted data on ECT device parameters – pulse width, frequency, duration, current and energy - and medications used intrasession. We recorded the dosage of thiopental and succinylcholine and whether the patient received a beta-blocker – usually metoprolol. For each stimulation - first, second or third - we included data on motor and EEG seizure length. When there was need for restimulation, we also recorded this information. The treating psychiatrist observes and measures the seizure length in seconds according to established protocol. We elected to use motor seizure length as the primary outcome because EEG seizure length was recorded and available only for 2350 sessions. Motor and EEG seizure length were significantly correlated ( $r=0.32$ ,  $p<0.001$ ), especially when length was shorter than 120 seconds ( $r=0.51$ ,  $p<0.001$ ).

The medical records of the patients were inspected for gender, age and ethnicity, as well as for medications used the day before the procedure and primary ICD-10 diagnosis at discharge.

## STATISTICAL ANALYSIS

For the longitudinal analyses, within patient repeated observations are used for all outcomes. For our main outcome, motor seizure length, we use random intercept and random slope linear mixed models, with session number treated as the time variable. Predictors tested as fixed effects were patient age and gender, diagnosis, routinely prescribed medications, medications used intrasession and the session stimulus parameters (pulse width, frequency and duration). Since the first session tends to have unique characteristics because of titration, we entered the first session as an interaction term with session number and with stimulus within session in the model. All models use as random effects the intercept and time and unstructured covariance matrixes (Singer and Willett, 2003). We use generalized estimating equations models to assess factors associated with the patient being restimulated, with the same predictors entered as in the mixed model above. Residuals from the final models were inspected for normality.

## 3 RESULTS

Four hundred and twenty-seven individual patients fulfilled inclusion criteria. Session information was available for 387 (91%), a total of 3544 individual sessions and 4167 individual stimulations (Table 1). Multiple stimulations were necessary in 12.4% of sessions. The median number of sessions for each participant was 8 (IQR 6 -12).

Median motor seizure length was 30 seconds (IQR 20 – 37). There was no motor response to stimulus in 7.9% of trials; for 83.4% of trials it was over 15 seconds and for 74.9% it was over 20 seconds. Median seizure length was lower in the first session (because of the titration protocol). From the second session onwards it significantly lowered an average of 0.56 seconds per session (95% CI 0.43 – 0.68,  $p < 0.001$ ). For all patients, median seizure length for the first stimulation in the second session was 35 seconds, compared to 29.5 seconds in the 12<sup>th</sup> session (Figure 1).

There were several predictors of seizure length in the multivariable mixed model. Session number, patient age, use of anticonvulsants (in the day before), beta-blockers (during the session) and the thiopental dosage were all inversely correlated with length. Conversely, the variables responsible for stimulus dosage (pulse width, frequency and duration) were directly correlated with length. Use of benzodiazepines was not associated with shorter seizure duration, irrespective of dosage (Table 2).

After the first session, stimulus was repeated in 7.1% of sessions. Median seizure length for stimulations judged insufficient was 0 seconds in the first – titration - session and 14 seconds in the subsequent sessions. In the adjusted model, higher patient age, use of anticonvulsants and beta-blockers and lower stimulus parameters were associated with the need for a second stimulus (Table 3).

#### **4 DISCUSSION**

We found several predictors of motor seizure length as a proxy of quality in this retrospective cohort. While there are a number of prospective studies, including randomized trials, investigating isolated variables, this report benefits from a large and consistent database of ECT procedures looking at seizure quality with the relevant predictors. As such, we are able to delineate more precisely how seizure length fluctuates over the sessions. Although many of the predictors have been demonstrated before, both an expected trajectory of motor seizure length and the magnitude of independent effects when controlled for all these factors are relevant new findings.

As previously described (H. Sackeim et al., 1987; H. A. Sackeim et al., 1987; Sackeim, 1999), seizure length tends to shorten along the course of ECT. After the titration protocol in the first session, maximum duration occurs in the second, and tends to lower significantly from there, at least for the first electrical stimulation. The second and third stimuli tend to be more variable in duration, without a clear evolving pattern. As expected, the titration protocol caused the first sessions to have particular characteristics, and correcting for this fact greatly improved the model. Although we do not correlate such changes in length with patient improvement in this report, such findings of a natural shortening in duration should have implications for the notion that an increasing threshold is a proxy of efficacy (Coffey et al., 1995; Sackeim, 1999; Sackeim et al., 1991). Of patient characteristics, age was associated with a shorter seizure length, but sex was not. Both variables have been associated with seizure threshold before (Joo et al., 2017; Rasimas et al., 2007).

Another consistent finding was the association of anticonvulsant therapy and seizure quality (Gassy and Rey, 1990; Sienaert et al., 2011; Standish-Barry et al., 1985). In this analysis, use of any anticonvulsant drug was associated with seizures 5 seconds shorter and a 75% greater risk of needing repeat stimulation. Use of benzodiazepines, on the other hand, had no effect on seizure quality, even at high doses. While it has been recommended that their concomitant use with ECT be avoided (Standish-Barry et al., 1985), where their impact on

quality has been measured, it is often found that they have no impact (Bundy et al., 2010; Serfaty et al., 1996). This reinforces the point that perhaps the impact of daily medications is much superseded by general anesthetics using during the procedure (Bundy et al., 2010; Serfaty et al., 1996). In that respect, dosage of sodium thiopental was clearly associated with seizure quality, with every 20mg shortening seizure duration by one-second. There have been interesting discussions in the recent literature on possible benefits of using alternate anesthetic agents or combinations in order to maximize quality and minimize side-effects (Stripp et al., 2018), but we are unable to evaluate other possibilities, as nearly all patients received thiopental. A more revealing finding is the association of metoprolol with shorter seizures. Beta-blockers are sometimes employed to block the adrenergic activation caused by seizure induction, but there have been reports they may have unintended effects on seizure quality (Boere et al., 2014). Here, they were associated with a 66% greater chance of inadequate seizures, and 2.7 seconds shorter seizures on average. Since their benefit can be questionable for most patients, these results question their routine use in ECT practice.

In most treatment protocols, ECT stimulus dosage is set to overcome the patient's seizure threshold; in right unilateral ECT, more significantly so (Ferrier and Waite, 2013). Nevertheless, some follow-up studies have failed to demonstrate a direct correlation between dosage and seizure quality. Some authors have found an inverse correlation between dosing and length, sometimes leading to suggestions that reducing dosage may improve seizure quality (Joo et al., 2017; Wang et al., 2013). Here we believe is one of the strengths of our mixed model approach to analysis, where data is analyzed longitudinally and patients may have different starting points. Because patients who are dosed in the high ranges of ECT devices are those with a higher threshold, they need to be analyzed based on their trajectory. Otherwise, group effects are likely to just capture this initial association. Our results reveal that pulse width, frequency and duration have independent and significant effects on seizure quality, with higher parameters associated with longer durations.

Retrospective studies are inherently limited by having their data collected for purposes other than research, and important parameters that have an impact on quality may have been missed. We also report here the effect of several factors on seizure quality, not on the efficacy of the treatment. However, seizure quality is likely a key mediator of the efficacy of ECT, and studying how it varies may help in influencing this parameter. It is also dynamic, and the clinician has the opportunity to take measures to improve it in the course of ECT, when efficacy may not be yet clear. Since this was standard protocol at our center, several currently interesting hypotheses could not be investigated, such as the use of alternative anesthetics,

electrode positioning and ventilation strategies. We were also unable to evaluate EEG seizures and test the most interesting literature on novel quality markers.

Nevertheless, the use of motor seizure length as one of the benchmarks for seizure adequacy is still widely recommended. So understanding what influences this parameter is relevant for the understanding of ECT. In addition, this is a longitudinal assessment of a large database, where we attempted to disentangle various predictors of quality, and conducting randomized trials on all these variables seems unlikely and unfeasible. As we demonstrated the impact of several clinical variables on motor seizure length, until further definitive studies are conducted at least, clinicians could strive to manipulate such variables. Holding back anticonvulsants and beta-blockers are two obvious examples. Optimizing therapy for those patients expected to have higher thresholds and lower seizure quality could also be achieved via several actions, such as stimulus dosing and choice of anesthetics.

#### **AUTHOR DISCLOSURES**

Role of funding source. Funding for this study was provided by a Hospital de Clínicas de Porto Alegre research grant. The sponsor had no further role in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication.

Authors PM and ET designed the study and wrote the protocol, and undertook the statistical analyses, and author ET wrote the first draft of the manuscript. All authors contributed to and have approved the final manuscript.

#### **ACKNOWLEDGEMENT**

Prof. Magalhães is supported by a National Council for Scientific and Technological Development – CNPq productivity fellowship.

#### **REFERENCES**

- Boere, E., Birkenhager, T.K., Groenland, T.H.N., van den Broek, W.W., 2014. Beta-blocking agents during electroconvulsive therapy: a review. *Br. J. Anaesth.* 113, 43–51.  
<https://doi.org/10.1093/bja/aeu153>
- Bumb, J.M., Aksay, S.S., Janke, C., Kranaster, L., Geisel, O., Gass, P., Hellweg, R., Sartorius, A., 2015. Focus on ECT seizure quality: serum BDNF as a peripheral biomarker in depressed patients. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 265, 227–232.  
<https://doi.org/10.1007/s00406-014-0543-3>



- Bundy, B.D., Hewer, W., Andres, F.-J., Gass, P., Sartorius, A., 2010. Influence of anesthetic drugs and concurrent psychiatric medication on seizure adequacy during electroconvulsive therapy. *J. Clin. Psychiatry* 71, 775–777.  
<https://doi.org/10.4088/JCP.08m04971gre>
- Coffey, C.E., Lucke, J., Weiner, R.D., Krystal, A.D., Aque, M., 1995. Seizure threshold in electroconvulsive therapy (ECT) II. The anticonvulsant effect of ECT. *Biol. Psychiatry* 37, 777–788. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00053-J](https://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00053-J)
- de Arriba-Arnau, A., Dalmau, A., Soria, V., Salvat-Pujol, N., Ribes, C., Sanchez-Allueva, A., Menchon, J.M., Urretavizcaya, M., 2017. Protocolized hyperventilation enhances electroconvulsive therapy. *J. Affect. Disord.* 217, 225–232.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.04.007>
- Farzan, F., Boutros, N.N., Blumberger, D.M., Daskalakis, Z.J., 2014. What does the electroencephalogram tell us about the mechanisms of action of ECT in major depressive disorders? *J. ECT* 30, 98–106. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000144>
- Ferrier, I.N., Waite, J., 2013. *The ECT handbook*, 3rd ed. The Royal College of Psychiatrists.
- Galvez, V., Loo, C.K., 2017. Clinical Applicability of Monitoring the Time Interval Between Anesthesia and Electroconvulsive Therapy. *J. ECT* 33, 4–6.  
<https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000384>
- Gassy, J.E., Rey, J.M., 1990. A survey of ECT in a general hospital psychiatry unit. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 24, 385–390. <https://doi.org/10.3109/00048679009077707>
- Joo, S.W., Joo, Y.H., Kim, C.Y., Lee, J.S., 2017. Effects of stimulus parameters on motor seizure duration in electroconvulsive therapy. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 13, 1427–1434. <https://doi.org/10.2147/NDT.S134503>
- Kadiyala, P.K., Kadiyala, L.D., 2017. Anaesthesia for electroconvulsive therapy: An overview with an update on its role in potentiating electroconvulsive therapy. *Indian J. Anaesth.* 61, 373–380. [https://doi.org/10.4103/ija.IJA\\_132\\_17](https://doi.org/10.4103/ija.IJA_132_17)
- Kranaster, L., Aksay, S.S., Bumb, J.M., Hoyer, C., Jennen-Steinmetz, C., Sartorius, A., 2018a. A novel Seizure Quality Index based on ictal parameters for optimizing clinical decision making in electroconvulsive therapy. Part 1: development. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 268, 819–830. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0910-6>
- Kranaster, L., Jennen-Steinmetz, C., Sartorius, A., 2018b. A novel seizure quality index based on ictal parameters for optimizing clinical decision-making in electroconvulsive therapy. Part 2: Validation. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0962-7>

- Krystal, A.D., Weiner, R.D., 1994. ECT seizure therapeutic adequacy. *Convuls. Ther.* 10, 153–164.
- Lalla, F.R., Milroy, T., 1996. The current status of seizure duration in the practice of electroconvulsive therapy. *Can. J. Psychiatry.* 41, 299–304.  
<https://doi.org/10.1177/070674379604100507>
- Ochiai, R., Yamada, T., Kiyama, S., Nakaoji, T., Takeda, J., 2004. Bispectral index as an indicator of seizure inducibility in electroconvulsive therapy under thiopental anesthesia. *Anesth. Analg.* 98, 1030–5, table of contents.  
<https://doi.org/10.1213/01.ane.0000105874.50605.3c>
- Rasimas, J.J., Stevens, S.R., Rasmussen, K.G., 2007. Seizure length in electroconvulsive therapy as a function of age, sex, and treatment number. *J. ECT* 23, 14–16.  
<https://doi.org/10.1097/01.yct.0000263254.21668.f0>
- Rattehalli, R.D., Thirthalli, J., Rawat, V., Gangadhar, B.N., Adams, C.E., 2009. Measuring electroencephalographic seizure adequacy during electroconvulsive therapy: a comparison of 2 definitions. *J. ECT* 25, 243–245.  
<https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181a09d4d>
- Sackeim, H., Decina, P., Prohovnik, I., Malitz, S., 1987. Seizure threshold in electroconvulsive therapy. Effects of sex, age, electrode placement, and number of treatments. *Arch. Gen. Psychiatry* 44, 355–360.
- Sackeim, H.A., 1999. The anticonvulsant hypothesis of the mechanisms of action of ECT: current status. *J. ECT* 15, 5–26.
- Sackeim, H.A., Decina, P., Portnoy, S., Neeley, P., Malitz, S., 1987. Studies of dosage, seizure threshold, and seizure duration in ECT. *Biol. Psychiatry* 22, 249–268.
- Sackeim, H.A., Devanand, D.P., Prudic, J., 1991. Stimulus intensity, seizure threshold, and seizure duration: impact on the efficacy and safety of electroconvulsive therapy. *Psychiatr. Clin. North Am.* 14, 803–843.
- Serfaty, M.A., Martin, L.M., Lingham, R., Ferrier, I.N., 1996. The effect of psychotropic medication on seizure duration during bilateral electroconvulsive therapy: a retrospective study. *J. Psychopharmacol.* 10, 303–308. <https://doi.org/10.1177/026988119601000408>
- Sienaert, P., Roelens, Y., Demunter, H., Vansteelandt, K., Peuskens, J., Van Heeringen, C., 2011. Concurrent use of lamotrigine and electroconvulsive therapy. *J. ECT* 27, 148–152.  
<https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181e63318>
- Singer, J.D., Willett, J.B., 2003. *Applied Longitudinal Data Analysis: Modeling Change and Event Occurrence.* Oxford University Press, New York.

<https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195152968.001.0001>

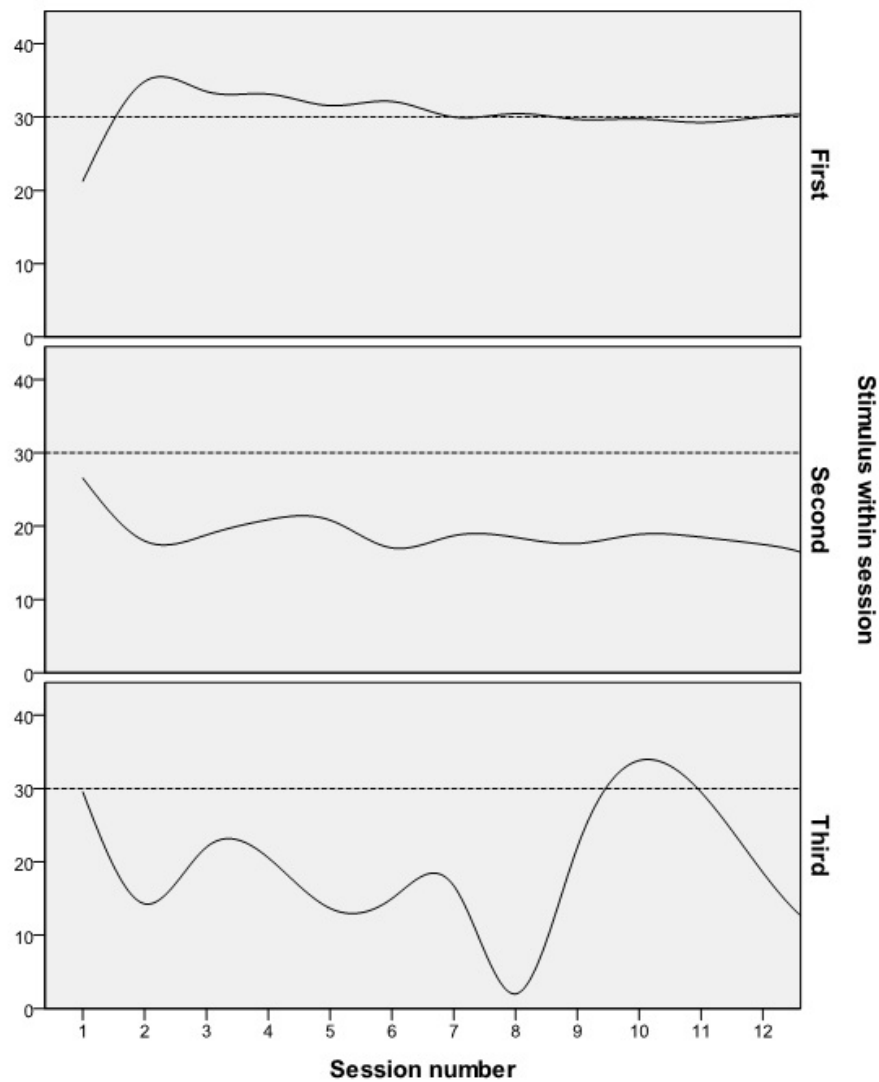
Standish-Barry, H.M., Deacon, V., Snaith, R.P., 1985. The relationship of concurrent benzodiazepine administration to seizure duration in ECT. *Acta Psychiatr. Scand.* 71, 269–271.

Stripp, T.K., Jorgensen, M.B., Olsen, N.V., 2018. Anaesthesia for electroconvulsive therapy - new tricks for old drugs: a systematic review. *Acta Neuropsychiatr.* 30, 61–69. <https://doi.org/10.1017/neu.2017.12>

Wang, C.-C., Lin, C.-H., Chiu, Y.-C., Tseng, C.-C., 2013. The Clonic Phase of Seizures in Patients Treated with Electroconvulsive Therapy is Related to Age and Stimulus Intensity. *Front. psychiatry* 4, 166. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2013.00166>

**Table 1.** Patient (n=387) and session (n=3544) characteristics

Characteristic	
Age (mean ± SD)	47.1 (16.5)
Women	52.7%
<i>Primary diagnosis</i>	
Depression	47.0%
Psychosis	30.3%
Mania	14.0%
Other	8.7%
<i>Prescribed medication</i>	
Any antipsychotic	82.5%
Any antidepressant	33.5%
Any benzodiazepine	19.1%
Any anticonvulsant	7.7%
Lithium	3.4%
<i>Medication used intrasession</i>	
Thiopental dose (mean ± SD)	234.58 (70.34)
Succinylcholine (mean ± SD)	77.36 (23.90)
Beta-blocker	23.8%
Unilateral placement	97.8%
<i>ECT device parameters</i>	
Pulse width (mean ± SD)	1.2 (0.4)
Frequency (mean ± SD)	67.99 (24.90)
Duration (mean ± SD)	2.96 (2.30)

**Figure 1.** Seizure Length ( in seconds) as a function of ECT session and first, second or third stimulation**Table 2.** Final linear mixed model predicting motor seizure length. Negative coefficients indicate shorter seizure length.

Parameters	$\beta$	95% CI	p
Session number	- 0.64	[- 0.83 / - 0.45]	<0.001
1 <sup>st</sup> session	-18.63	[- 12.04 / - 25.23]	<0.001
1 <sup>st</sup> stimulation <sup>a</sup>	19.48	[15.59 / 23.38]	<0.001
2 <sup>nd</sup> stimulation <sup>a</sup>	8.11	[4.01 / 12.2]	<0.001
1 <sup>st</sup> session * 1 <sup>st</sup> stimulation <sup>b</sup>	- 25.47	[- 32.04 / - 18.89]	<0.001
1 <sup>st</sup> session * 2 <sup>nd</sup> stimulation <sup>b</sup>	- 9.20	[- 16.05 / - 2.36]	<0.001
<b>Patient Parameters</b>	-	-	-
Women	0.16	[- 2.21 / 2.53]	0.894
Age	- 0.22	[- 0.3 / - 0.14]	<0.001
<b>Diagnosis</b>	-	-	-
Psychosis <sup>c</sup>	0.00	[-2.99 / 2.99]	0.998
Mania <sup>c</sup>	0.99	[-4.37 / 2.39]	0.566
Other <sup>c</sup>	3.21	[-6.99 / 0.57]	0.095
<b>Medications in use</b>			
Any antidepressant	- 0.14	[- 1.97 / 1.69]	0.881

Lithium	0.52	[- 3.32 / 4.35]	0.791
Any anticonvulsant	- 4.96	[- 7.68 / - 2.24]	<0.001
Any antipsychotic	0.50	[- 1.42 / 2.41]	0.61
Any benzodiazepine	- 1.70	[- 3.58 / 0.18]	0.076
<b><i>ECT device parameters</i></b>			
Pulse	3.72	[1.72 / 5.72]	<0.001
Frequency	0.15	[0.1 / 0.19]	<0.001
Duration	0.66	[0.24 / 1.08]	0.002
<b><i>Session medications</i></b>			
Thiopental dose	- 0.04	[-0.06 / -0.03]	<0.001
Succinylcholine dose	0.02	[-0.02 / 0.06]	0.279
Use of beta blocker	- 2.69	[- 4.61 / 0.78]	0.006

<sup>a</sup>: compared to third stimulus; b: session \* stimulation interaction; <sup>c</sup>: compared to primary diagnosis of depression. Model includes intercept and session number as random effects.

**Table 3.** Final generalized estimated equations model with risks of missed or aborted seizures.

Parameters	OR	95% CI	P
Female sex	1.47	[0.98 - 2.2]	0.062
Age <sup>a</sup>	1.03	[1.02 - 1.04]	<0.001
<b><i>Primary diagnosis</i></b>			
Psychosis <sup>b</sup>	1.48	[0.91 - 2.40]	0.118
Mania <sup>b</sup>	1.46	[0.89 - 2.39]	0.138
Other <sup>b</sup>	0.76	[0.41 - 1.39]	0.37
<b><i>Medications in use</i></b>			
Antidepressants	1.14	[0.77 - 1.69]	0.505
Lithium	1.43	[0.71 - 2.88]	0.318
Anticonvulsants	1.75	[1.18 - 2.60]	0.005
Antipsychotics	1.09	[0.72 - 1.64]	0.681
Benzodiazepines	0.91	[0.62 - 1.34]	0.631
<b><i>Session</i></b>			
Session	1.02	[0.99 - 1.05]	0.238
1 <sup>st</sup> session	16.63	[8.99 - 30.78]	<0.001
<b><i>ECT device</i></b>			
Pulse	3.47	[2.12 - 5.68]	<0.001
Frequency	0.99	[0.98 - 1.00]	0.022
Duration	1.13	[1.01 - 1.26]	0.037
Bilateral electrode placement	3.37	[0.92 - 12.28]	0.066
<b><i>Session medications</i></b>			
Thiopental dosage	1.00	[1.00 - 1.01]	0.271
Succinylcholine dosage	1.00	[0.99 - 1.01]	0.808
Beta-blocker use	1.66	[1.15 - 2.39]	0.006

<sup>a</sup>: every 1 year increase

<sup>b</sup>: compared to depression

## 14 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eletroconvulsoterapia é um efetivo tratamento para transtornos psiquiátricos refratários, ou em situações que necessitem de rápida resolução, porém alguns pacientes respondem parcialmente ou recidivam muito rapidamente, estudos que visam avaliar tais desfechos são fundamentais para evitar procedimentos ineficazes e reduzir efeitos colaterais. Acredita-se que uma crise terapêutica efetiva tenha um tempo de crise adequada e alterações de EEG robustas durante o procedimento.

A qualidade da crise convulsiva é um fator determinante na resposta terapêutica. Concomitantemente a isso, identificar os fatores que podem influenciar essa qualidade torna-se crucial para aumentar a eficácia e reduzir efeitos indesejáveis. Diversos estudos buscam relacionar fatores individuais do paciente, fatores relacionados aos parâmetros de estímulo e medicamentos usados pré e pós procedimentos como marcadores de qualidade de crise. Apesar desses estudos, existem na literatura diversas incertezas quando o assunto é qualidade da crise.

Este estudo teve por finalidade avaliar de maneira retrospectiva fatores que influenciam a qualidade do procedimento, sexo, idade, medicamentos em uso previamente e durante a sessão, assim como parâmetros autonômicos, centrais e motores. Além disso, avaliamos os parâmetros relacionados às máquinas utilizadas.

Apesar das limitações inerentes ao desenho escolhido, este estudo tem um dos maiores bancos de dados da literatura no campo da eletroconvulsoterapia e o maior relacionado à análise de qualidade de crise convulsiva. A construção do conhecimento nessa área é fundamental, pois, apesar de sua eficácia já ser conhecida, a eletroconvulsoterapia ainda é um método pouco estudado quando comparado a outros procedimentos médicos terapêuticos.

## 15. Conclusão e Perspectivas

Durante avaliação dos resultados de nosso estudo de coorte, encontramos inúmeros preditores de qualidade de crise convulsiva. Embora existam vários estudos que investigam variáveis isoladas, nosso estudo consistiu da análise de um grande e consistente banco de dados avaliando a qualidade da crise com os preditores relevantes aventados na literatura. Devido a isso, somos capazes de delinear mais precisamente como o tempo das crises oscila durante as sessões. Após o protocolo de titulação na primeira sessão, e a exclusão deste estímulo na análise, observamos que o tempo de crise tem uma tendência a reduzir,

sendo o tempo máximo alcançado no segundo estímulo. Em relação as características dos pacientes, observamos que a idade foi associada a um menor tempo de convulsão, ao contrario do sexo que não apresentou relação.

Outro achado consistente foi a associação de anticonvulsivantes e a qualidade da crise, na nossa análise o uso de qualquer droga anticonvulsivante foi associada com convulsões 5 segundos mais curtas e um risco 75% maior de necessidade de repetir a estimulação. O uso de benzodiazepínicos, por outro lado, não teve efeito sobre a qualidade das crises. Mesmo em doses altas.

Outro dado importante foi a relação entre a dose do anestésico tiopental e a qualidade da crise, sendo que, a cada 20 mg do anestésico, há uma redução de 01 segundo no tempo. A associação de metoprolol com convulsões curtas em nossa análise, mostrou uma chance 66% maior de convulsões inadequadas e um tempo, em media, 2.7 segundos menor de crise. Quando analisamos as variáveis dos estímulos, nossos resultados revelaram que a largura, frequência e duração do pulso tem efeitos independentes e significativos na qualidade da crise, com parâmetros mais elevados associados a durações mais longas.

Esta é uma avaliação longitudinal de um grande banco de dados, onde tentamos separar vários preditores de qualidade, onde a realização de estudos randomizados nessa área parecem improváveis e inviáveis. Como demonstramos o impacto destas variáveis clinicas no tempo da crise, acreditamos que nosso estudo torna-se um norte para otimizar a avaliação clinica antes da indicação do procedimento.

Visto o tamanho do nosso banco de dados, estudos futuros serão aventados com a finalidade de avaliar não somente a qualidade da crise, mas também eficácia do procedimento em psicopatologias específicas, estudos comparativos com outros métodos terapêuticos.

## REFERÊNCIAS

1. Leiknes KA, Jarosh-von Schweder L, Høie B. Contemporary use and practice of electroconvulsive therapy worldwide. *Brain Behav.* maio de 2012;2(3):283–344.
2. Medda P, Perugi G, Zanello S, Ciuffa M, Rizzato S, Cassano GB. Comparative response to electroconvulsive therapy in medication-resistant bipolar I patients with depression and mixed state. *J ECT.* junho de 2010;26(2):82–6.
3. Hoyer C, Kranaster L, Janke C, Sartorius A. Impact of the anesthetic agents ketamine, etomidate, thiopental, and propofol on seizure parameters and seizure quality in electroconvulsive therapy: a retrospective study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* abril de 2014;264(3):255–61.
4. Lesage A, Lemasson M, Medina K, Tsopmo J, Sebti N, Potvin S, et al. The Prevalence of Electroconvulsive Therapy Use Since 1973: A Meta-analysis. *J ECT.* dezembro de 2016;32(4):236–42.
5. Fink M. Convulsive therapy: a review of the first 55 years. *J Affect Disord.* março de 2001;63(1–3):1–15.
6. Fink M. Meduna and the origins of convulsive therapy. *Am J Psychiatry.* setembro de 1984;141(9):1034–41.
7. Bennett AE. Curare: a preventive of traumatic complications in convulsive shock therapy (including a preliminary report on a synthetic curare-like drug). 1941. *Am J Psychiatry.* junho de 1994;151(6 Suppl):248–58.
8. Holmberg G, Thesleff S. Succinyl-choline-iodide as a muscular relaxant in electroshock therapy. *Am J Psychiatry.* maio de 1952;108(11):842–6.
9. Perizzolo J, Berlim MT, Szobot CM, Lima AFB da S, Schestatsky S, Fleck MP de A. Aspectos da prática da eletroconvulsoterapia: uma revisão sistemática. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul [Internet].* agosto de 2003 [citado 15 de junho de 2019];25(2):327–34. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0101-81082003000200009&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0101-81082003000200009&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)
10. Minelli A, Abate M, Zampieri E, Gainelli G, Trabucchi L, Segala M, et al. Seizure Adequacy Markers and the Prediction of Electroconvulsive Therapy Response. *J ECT.* junho de 2016;32(2):88–92.
11. Ottosson JO. Seizure characteristics and therapeutic efficiency in electroconvulsive therapy: an analysis of the antidepressive efficiency of grand mal and lidocaine-modified seizures. *J Nerv Ment Dis.* setembro de 1962;135:239–51.
12. Jaffe R. *The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging: A Task Force Report of the American Psychiatric Association*, 2nd ed. *Am J Psychiatry [Internet].* 1º de fevereiro de 2002 [citado 3 de maio de 2018];159(2):331–331. Disponível em: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.159.2.331>



13. Fosse R, Read J. Electroconvulsive Treatment: Hypotheses about Mechanisms of Action. *Front Psychiatry* [Internet]. 27 de agosto de 2013 [citado 5 de novembro de 2017];4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3753611/>
14. Sackeim HA, Luber B, Katzman GP, Moeller JR, Prudic J, Devanand DP, et al. The Effects of Electroconvulsive Therapy on Quantitative Electroencephalograms: Relationship to Clinical Outcome. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1º de setembro de 1996 [citado 24 de novembro de 2017];53(9):814–24. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/497644>
15. Hasler G, van der Veen JW, Grillon C, Drevets WC, Shen J. Effect of acute psychological stress on prefrontal GABA concentration determined by proton magnetic resonance spectroscopy. *Am J Psychiatry*. outubro de 2010;167(10):1226–31.
16. de Diego-Adeliño J, Portella MJ, Gómez-Ansón B, López-Moruolo O, Serra-Blasco M, Vives Y, et al. Hippocampal abnormalities of glutamate/glutamine, N-acetylaspartate and choline in patients with depression are related to past illness burden. *J Psychiatry Neurosci JPN*. março de 2013;38(2):107–16.
17. Scheel-Krüger J, Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neurosci Biobehav Rev*. dezembro de 2013;37(10 Pt 1):2331–71.
18. Committ APA, Weiner RD. *Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging*. 2nd edition. Washington, D.C: Amer Psychiatric Pub Inc; 2001. 368 p.
19. Weiner RD, Reti IM. Key updates in the clinical application of electroconvulsive therapy. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl*. 2017;29(2):54–62.
20. Kho KH, van Vreeswijk MF, Simpson S, Zwinderman AH. A meta-analysis of electroconvulsive therapy efficacy in depression. *J ECT*. setembro de 2003;19(3):139–47.
21. Maletzky BM. The first-line use of electroconvulsive therapy in major affective disorders. *J ECT*. junho de 2004;20(2):112–7.
22. Perugi G, Medda P, Toni C, Mariani MG, Socci C, Mauri M. The Role of Electroconvulsive Therapy (ECT) in Bipolar Disorder: Effectiveness in 522 Patients with Bipolar Depression, Mixed-state, Mania and Catatonic Features. *Curr Neuropharmacol*. 17 de outubro de 2016;
23. Ketter TA. Diagnostic features, prevalence, and impact of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. junho de 2010;71(6):e14.
24. Valentí M, Benabarre A, García-Amador M, Molina O, Bernardo M, Vieta E. Electroconvulsive therapy in the treatment of mixed states in bipolar disorder. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. janeiro de 2008;23(1):53–6.
25. Dierckx B, Heijnen WT, van den Broek WW, Birkenhäger TK. Efficacy of electroconvulsive therapy in bipolar versus unipolar major depression: a meta-analysis. *Bipolar Disord*. março de 2012;14(2):146–50.

26. Unal A, Altindag A, Demir B, Aksoy I. The Use of Lorazepam and Electroconvulsive Therapy in the Treatment of Catatonia: Treatment Characteristics and Outcomes in 60 Patients [Internet]. 2017. Disponível em: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85021104926&doi=10.1097%2fYCT.0000000000000433&partnerID=40&md5=88bc409a81913a57e27eeb0d782990c1>
27. Bartolommei N, Lattanzi L, Callari A, Cosentino L, Luchini F, Mauri M. Catatonia: A critical review and therapeutic recommendations. *J Psychopathol* [Internet]. 2012;18(3):234–46. Disponível em: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84870873971&partnerID=40&md5=468780d1224355b4450dffffdb33ceaa2>
28. Faber R, Trimble MR. Electroconvulsive therapy in Parkinson’s disease and other movement disorders. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 1991;6(4):293–303.
29. Narang P, Glowacki A, Lippmann S. Electroconvulsive Therapy Intervention for Parkinson’s Disease. *Innov Clin Neurosci.* outubro de 2015;12(9–10):25–8.
30. Harland CC, O’Leary MM, Winters R, Owens J, Hayes B, Melikian V. Neuroleptic malignant syndrome: a case for electroconvulsive therapy. *Postgrad Med J* [Internet]. janeiro de 1990 [citado 16 de junho de 2019];66(771):49–51. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2429376/>
31. Chiou Y-J, Lee Y, Lin C-C, Huang T-L. A Case Report of Catatonia and Neuroleptic Malignant Syndrome With Multiple Treatment Modalities. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 30 de outubro de 2015 [citado 16 de junho de 2019];94(43). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4985383/>
32. Mankad MV, Beyer JL, Weiner RD, Krystal A. *Clinical Manual of Electroconvulsive Therapy.* American Psychiatric Pub; 2010. 242 p.
33. Kellner CH, Tobias KG, Wiegand J. Electrode placement in electroconvulsive therapy (ECT): A review of the literature. *J ECT.* setembro de 2010;26(3):175–80.
34. Gálvez V, Li A, Oxley C, Waite S, De Felice N, Hadzi-Pavlovic D, et al. Health Related Quality of Life after ECT for depression: A study exploring the role of different electrode-placements and pulse-widths. *J Affect Disord.* dezembro de 2016;206:268–72.
35. Rosa MA, Rosa MO. *Fundamentos da eletroconvulsoterapia.* Artmed Editora; 2015. 193 p.
36. Taylor S. Electroconvulsive therapy: a review of history, patient selection, technique, and medication management. *South Med J.* maio de 2007;100(5):494–8.
37. Brasil GA| EA Bookman, Artes Médicas, Penso, McGraw-Hill, Tekne, Revistas Pátio e BMJ. *Livro Fundamentos da Eletroconvulsoterapia | Artmed | Grupo A* [Internet]. [citado 3 de maio de 2018]. Disponível em: <http://loja.grupoa.com.br/livros/psiquiatria/fundamentos-da-eletroconvulsoterapia/9788582711460>
38. Abrams R. Stimulus titration and ECT dosing. *J ECT.* março de 2002;18(1):3–9; discussion 14-15.

39. Kadiyala PK, Kadiyala LD. ECT: a new look at an old friend. *Curr Opin Anaesthesiol*. agosto de 2018;31(4):453–8.
40. A.J.Shah. Electroconvulsive therapy (ECT): Important parameters which influence its effectiveness [Internet]. ResearchGate. [citado 29 de abril de 2018]. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/287634789\\_Electroconvulsive\\_therapy\\_ECT\\_Important\\_parameters\\_which\\_influence\\_its\\_effectiveness/citations](https://www.researchgate.net/publication/287634789_Electroconvulsive_therapy_ECT_Important_parameters_which_influence_its_effectiveness/citations)
41. Swartz CM. Physiological response to ECT stimulus dose. *Psychiatry Res*. 27 de dezembro de 2000;97(2–3):229–35.
42. Swartz CM, Shen WW. ECT generalized seizure drives heart rate above treadmill stress test maximum. *J ECT*. junho de 2007;23(2):71–4.
43. Ochiai R, Yamada T, Kiyama S, Nakaoji T, Takeda J. Bispectral Index as an Indicator of Seizure Inducibility in Electroconvulsive Therapy under Thiopental Anesthesia. *Anesth Analg* [Internet]. 2004;98(4):1030–5. Disponível em: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-1642461640&partnerID=40&md5=78ceca879ee3d37a32f027be7a91dc65>
44. Farzan F, Boutros NN, Blumberger DM, Daskalakis ZJ. What does the electroencephalogram tell us about the mechanisms of action of ECT in major depressive disorders? *J ECT* [Internet]. 2014;30(2):98–106. Disponível em: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84901642346&doi=10.1097%2fYCT.000000000000144&partnerID=40&md5=160b71a5d28b4641a2fa4119b8652b15>
45. Suppes T, Webb A, Carmody T, Gordon E, Gutierrez-Esteinou R, Hudson JI, et al. Is postictal electrical silence a predictor of response to electroconvulsive therapy? *J Affect Disord* [Internet]. 1996;41(1):55–8. Disponível em: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0030569261&doi=10.1016%2f0165-0327%2896%2900066-3&partnerID=40&md5=0cd27b2d0eafc54b2a276afc2c21789c>
46. (11) Electroconvulsive therapy (ECT): Important parameters which influence its effectiveness [Internet]. ResearchGate. [citado 29 de abril de 2018]. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/287634789\\_Electroconvulsive\\_therapy\\_ECT\\_Important\\_parameters\\_which\\_influence\\_its\\_effectiveness](https://www.researchgate.net/publication/287634789_Electroconvulsive_therapy_ECT_Important_parameters_which_influence_its_effectiveness)
47. Seshadri M, Mazi-Kotwal NZ. Response predictors in ECT: a discussion about seizure threshold. *Br J Med Pr*. 2011;4:a424.
48. Pinna M, Manchia M, Oppo R, Scano F, Pillai G, Loche AP, et al. Clinical and biological predictors of response to electroconvulsive therapy (ECT): A review [Internet]. 2016. Disponível em: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85006013241&doi=10.1016%2fj.neulet.2016.10.047&partnerID=40&md5=3b7410c5c4f9d16891b0c8d16d4d1358>
49. van Diermen L, van den Ameele S, Kamperman AM, Sabbe BCG, Vermeulen T, Schrijvers D, et al. Prediction of Electroconvulsive Therapy Response and Remission in Major Depression: Meta-analysis - CORRIGENDUM. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. maio de 2018;212(5):322.

50. Zolezzi M. Medication management during electroconvulsant therapy. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:931–9.
51. Thirthalli J, Harish T, Gangadhar BN. A prospective comparative study of interaction between lithium and modified electroconvulsive therapy. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry.* março de 2011;12(2):149–55.
52. Naguib M, Koorn R. Interactions between psychotropics, anaesthetics and electroconvulsive therapy: implications for drug choice and patient management. *CNS Drugs.* 2002;16(4):229–47.
53. Shah AJ, Wadoo O, Latoo J. Electroconvulsive therapy (ECT): important parameters which influence its effectiveness. *Br J Med Pr.* 2013;6(4):a634.
54. Naguib M, Koorn R. Interactions between psychotropics, anaesthetics and electroconvulsive therapy: implications for drug choice and patient management. *CNS Drugs.* 2002;16(4):229–47.
55. Boere E, Birkenhäger TK, Groenland THN, van den Broek WW. Beta-blocking agents during electroconvulsive therapy: a review. *Br J Anaesth.* julho de 2014;113(1):43–51.
56. Gálvez V, Loo CK. Clinical Applicability of Monitoring the Time Interval Between Anesthesia and Electroconvulsive Therapy. *J ECT.* março de 2017;33(1):4–6.
57. Canbek O, Ipekcioglu D, Menges OO, Atagun MI, Karamustafalioglu N, Cetinkaya OZ, et al. Comparison of Propofol, Etomidate, and Thiopental in Anesthesia for Electroconvulsive Therapy: A Randomized, Double-blind Clinical Trial. *J ECT.* junho de 2015;31(2):91–7.
58. Hoyer C, Kranaster L, Janke C, Sartorius A. Impact of the anesthetic agents ketamine, etomidate, thiopental, and propofol on seizure parameters and seizure quality in electroconvulsive therapy: a retrospective study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* abril de 2014;264(3):255–61.
59. Aksay SS, Bumb JM, Janke C, Hoyer C, Kranaster L, Sartorius A. New evidence for seizure quality improvement by hyperoxia and mild hypocapnia. *J ECT.* dezembro de 2014;30(4):287–91.
60. de Arriba-Arnau A, Dalmau A, Soria V, Salvat-Pujol N, Ribes C, Sánchez-Allueva A, et al. Protocolized hyperventilation enhances electroconvulsive therapy. *J Affect Disord.* 01 de 2017;217:225–32.
61. Bean GJ, Marchese V, Martin BA. Electric stimulus energy and the clinical response to electroconvulsive therapy. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* novembro de 1991;36(9):637–44.
62. Brunner I, Grözinger M. Brief vs. ultrabrief pulse ECT: focus on seizure quality. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 18 de julho de 2018;
63. Kolshus E, Jelovac A, McLoughlin DM. Bitemporal v. high-dose right unilateral electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychol Med.* fevereiro de 2017;47(3):518–30.

64. Krystal AD, West M, Prado R, Greenside H, Zoldi S, Weiner RD. EEG effects of ECT: implications for rTMS. *Depress Anxiety*. 2000;12(3):157–65.
65. Nobler MS, Sackeim HA, Solomou M, Luber B, Devanand DP, Prudic J. EEG manifestations during ECT: effects of electrode placement and stimulus intensity. *Biol Psychiatry*. 1º de setembro de 1993;34(5):321–30.
66. Simsek GG, Zincir S, Gulec H, Eksioglu S, Semiz UB, Kurtulmus YS. Do ictal EEG characteristics predict treatment outcomes in schizophrenic patients undergoing electroconvulsive therapy? *Nord J Psychiatry* [Internet]. 2015;69(6):466–71. Disponível em: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84931831408&doi=10.3109%2f08039488.2014.1003403&partnerID=40&md5=5b4bacac618a171ae65a33dfefcabf1a>
67. (14) *Clinical Manual of Electroconvulsive Therapy* [Internet]. ResearchGate. [citado 15 de julho de 2018]. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/232171800\\_Clinical\\_Manual\\_of\\_Electroconvulsive\\_Therapy](https://www.researchgate.net/publication/232171800_Clinical_Manual_of_Electroconvulsive_Therapy)
68. G. Rasmussen K. *Improving ECT Efficacy and Decreasing Cognitive Side Effects*. 2015. 83 p.
69. Peterchev AV, Rosa MA, Deng Z-D, Prudic J, Lisanby SH. Electroconvulsive therapy stimulus parameters: rethinking dosage. *J ECT*. setembro de 2010;26(3):159–74.

## **APÊNDICE A – APROVAÇÃO DO CEP**

## **APÊNDICE B – APRESENTAÇÕES**