

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
RESIDÊNCIA MÉDICA EM PSIQUIATRIA**

**ASPECTOS CRONOBIOLÓGICOS EM PACIENTES COM
DEPRESSÃO REFRATÁRIA TRATADOS COM ESTIMULAÇÃO
TRANSCRANIANA DE CORRENTE CONTÍNUA (ETCC) - UMA
SÉRIE DE CASOS**

Trabalho de Conclusão de Residência em Psiquiatria
Dayane Christina Rodrigues de Andrade

Orientadora: Professora Maria Paz Loayza Hidalgo

PORTO ALEGRE
2022

CIP - Catalogação na Publicação

de Andrade, Dayane Christina Rodrigues
Aspectos cronobiológicos em pacientes com depressão refratária tratados com estimulação transcraniana de corrente contínua (ETCC) - uma série de casos / Dayane Christina Rodrigues de Andrade. -- 2022.
58 f.
Orientadora: Maria Paz Loayza Hidalgo.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Residência Médica em Psiquiatria, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua.
2. Actigrafia. 3. Depressão. I. Hidalgo, Maria Paz Loayza, orient. II. Título.

RESUMO

Embora os mecanismos relacionados ao desenvolvimento de transtornos de humor não estejam totalmente clarificados, é crescente a literatura que associa perda da organização circadiana com a manifestação de sintomas depressivos. Estudos tem demonstrado alterações nos ritmos de atividade e repouso como fatores de risco para o desenvolvimento de depressão. Dentre as alterações reportadas, a redução nos níveis de atividade durante o dia, aumento da atividade noturna, redução da amplitude de atividade e a fragmentação do sono foram associados à pacientes deprimidos¹⁻⁴. Além disso, maior exposição à luz foi associada a menor incidência de sintomas depressivos⁵⁻⁷. O tratamento com ETCC (estimulação transcraniana de corrente contínua) é uma alternativa que vem sendo investigada no contexto da depressão refratária. Esse estudo é um braço do projeto “Estimulação elétrica transcraniana domiciliar aliada à orientação educativa na depressão refratária visando a medicina de precisão com tecnologia aplicável ao SUS: ensaio clínico randomizado”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (GPPG 2021-0526) e avalia parâmetros cronobiológicos derivados de questionários e de actigrafia em indivíduos com depressão refratária que foram tratados com o ETCC domiciliar e será apresentado na forma de série de casos. Busca avaliar em 6 pacientes o ritmo de atividade-repouso derivado de actigrafia antes e após o uso de ETCC e o perfil de exposição a luz antes e após o uso de ETCC. Foram elaborados actogramas, perfis de exposição a luz e atividade. Os dados de actigrafia, as medidas de dispersão, de cosinor, da cronobiologia e as análises estatísticas foram processados no RStudio 2022.02.3+492²⁵. Foi utilizado o teste t-student pareado para comparação das médias do período inicial ao período final. Neste estudo, não foram identificados aumentos ou diminuições inequívocas para o grupo dos pacientes, mas foi identificado para a maioria dos sujeitos da pesquisa, o aumento do nível de atividade total, a diminuição da atividade no período do sono e o aumento de exposição à luz, após período de tratamento com o ETCC domiciliar. Estes resultados seguem as tendências observadas na literatura nas variações dos ritmos circadianos com tratamentos para depressão. Embora não seja possível identificar claramente alterações nos marcadores avaliados, houve tendência de melhora significativa dos sintomas depressivos – mesmo se considerando a inexistência de grupo controle e a natureza do estudo, não randomizado e aberto.^{8,9}

Palavras-chave: 1. Estimulação transcraniana por corrente contínua. 2. Actigrafia. 3. Depressão.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	5
2	JUSTIFICATIVA.....	9
3	OBJETIVOS	9
3.1	GERAL.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.9
3.2	ESPECÍFICO	9
4	METODOLOGIA DA PESQUISA	10
4.1	RECRUTAMENTO E CARACTERÍSTICA DA AMOSTRA	9
4.2	PROCEDIMENTOS	9
4.3	QUESTIONÁRIOS	11
4.4	PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE DADOS.....	11
5	RESULTADOS.....	16
5.1	PACIENTE 02.....	21
5.1.1	Atividade.....	21
5.1.2	Luz.....	21
5.2	PACIENTE 03.....	25
5.2.1	Atividade.....	25
5.2.2	Luz.....	25
5.3	PACIENTE 04.....	28
5.3.1	Atividade.....	28
5.3.2	Luz.....	28
5.4	PACIENTE 05.....	31
5.4.1	Atividade.....	31
5.4.2	Luz.....	31
5.5	PACIENTE 06.....	34
5.5.1	Atividade.....	34
5.5.2	Luz.....	34
5.6	PACIENTE 07.....	37
5.6.1	Atividade.....	37
5.6.2	Luz.....	37
6	DISCUSSÃO	42
7	CONCLUSÃO.....	44

REFERÊNCIAS.....	45
APÊNDICE A – GRÁFICOS TODOS OS PACIENTES.....	49
APÊNDICE B – TABELAS	57

1. INTRODUÇÃO

A depressão é uma doença prevalente, afetando cerca de 3,7 milhões de pessoas no mundo e impactando na capacidade funcional dos indivíduos¹⁰. Num episódio depressivo, os pacientes podem apresentar sintomas emocionais, cognitivos e neurovegetativos. A depressão pode ser vista como um modelo que integra constructos neurobiológicos, cognitivos e psicológicos. A neurotransmissão, a neuroinflamação, os ritmos circadianos, mecanismos de estresse oxidativo, sistemas de resposta ao estresse, endocanabinóides e endovanilóides são alguns dos sistemas alterados¹¹. A partir dessa sistemática também são descritos alterações de neuroimagem (diminuição de conectividade em circuitos límbicos e frontais), déficits cognitivos (em função executiva e prejuízos na memória), alterações no processamento emocional (pensamentos mais rígidos com vieses negativos atencionais, afetivos, de interpretação e de memória) e sintomas reportados pelos pacientes (pensamentos ruminativos rígidos, comportamentos desadaptativos)¹².

Embora os mecanismos relacionados ao desenvolvimento de transtornos de humor não estejam totalmente clarificados, é crescente a literatura que associa perda da organização circadiana com a manifestação de sintomas depressivos. Estudos tem demonstrado alterações nos ritmos de atividade e repouso como fatores de risco para o desenvolvimento de depressão. Dentre as alterações reportadas, a redução nos níveis de atividade durante o dia, aumento da atividade noturna, redução da amplitude de atividade e a fragmentação do sono foram associados à pacientes deprimidos¹⁻⁴. Além disso, maior exposição à luz foi ainda associada a menor incidência de sintomas depressivos⁵⁻⁷.

A desregulação dos ciclos circadianos está associada a maior risco para transtornos mentais. Na depressão ocorrem alterações nos ritmos circadianos, há desregulações nas variações do humor, no sono, na atividade social, na atividade motora, na atividade hormonal e na temperatura¹³. No episódio depressivo há diminuição na amplitude nos ritmos diários de atividade motora, temperatura corporal, norepinefrina, hormônio estimulador da tireóide e melatonina, havendo aumento na amplitude do cortisol¹³. Dados de actigrafia do UK Biobank, coorte inglesa, mostrou associação entre menor amplitude em ritmo de atividade-repouso a maior risco de transtornos depressivos e maior instabilidade de humor ao longo da vida¹³.

Os ritmos circadianos são oscilações periódicas fisiológicas que ocorrem em todas as células em resposta a um comando central. O núcleo supraquiasmático (NSQ),

presente no hipotálamo, funciona como marcapasso central que regula e organiza os ritmos endógenos, como a oscilação diária da temperatura corporal e na secreção de hormônios ¹⁴. O NSQ possui um ritmo intrínseco que se adapta a flutuação das demandas externas especialmente regulado pela exposição ao ciclo claro-escuro. A luz é a principal pista temporal para esse sistema. O sinal fótico é captado pelas células ganglionares da retina intrinsecamente fotoreceptivas (ipRGCs), tendo seu sinal transmitido ao NSQ via trato retinohipotalâmico. Demais células do corpo também possuem um ritmo biológico intrínseco, que alinham seu ritmo ao marcapasso central ¹⁵. Embora em menor grau, as rotinas sociais, os horários de refeição e os horários de trabalho também exercem influência nesse sistema, tanto a nível central quanto periférico ^{14,15}.

A exposição à luz influencia o sistema circadiano e mudanças nos padrões de exposição ao ciclo claro-escuro podem resultar em alterações no sono, contribuir para mudanças no humor e na função cognitiva. Teoriza-se, a partir de modelos animais, que a luz possa influenciar no humor através de uma via indireta e uma via direta. Na via indireta, células fotorreceptoras na retina se projetam ao SQN, com eferências para a área préóptica ventrolateral e o hipotálamo, relacionados ao sono e para o locus coeruleus, amígdala, habenula lateral e área tegmentar ventral relacionados ao humor e a estados motivacionais. Na via direta, projeções da retina se conectam diretamente com regiões cerebrais relacionadas à modulação do humor como a amígdala medial e hipotálamo lateral. Estudos em animais que avaliaram a exposição contínua à luz, bem como ao escuro contínuo e a exposição à luz menos intensa durante a noite, demonstram que esses modelos induzem comportamento similar à depressão nos animais. Apesar da crescente literatura associando o desenvolvimento de depressão com alterações nos padrões circadianos de atividade-repouso e com padrões de iluminação, poucos estudos exploram essas características em indivíduos com depressão refratária ¹⁶. Em Winler et al.(2014), um desses estudos, 40% dos pacientes com depressão refratária tratados com ECT (eletroconvulsivoterapia) apresentaram remissão dos sintomas (considerado como escore da Escala de Avaliação de Hamilton para depressão menor que 8). Este grupo apresentou aumento de 56% na exposição a luz, aumento de 49,8% na atividade total e 70,2% na amplitude circadiana. ¹⁶

Embora depressão seja uma condição médica prevalente, cerca de um terço dos sujeitos com depressão não apresentam uma boa resposta terapêutica para os tratamentos usuais ¹⁷, como medicação e psicoterapia. Dentre os indivíduos não responsivos ao tratamento, aqueles com sintomas crônicos e que foram submetidos a tratamento com pelo menos dois antidepressivos por tempo e dose efetivos podem ser

considerados refratários à terapêutica¹⁸ e necessitam de outras modalidades terapêuticas para melhora clínica. A literatura disponível inclui como opções de tratamento a pacientes refratários o uso de quetamina e aplicação de terapias somáticas, como eletroconvulsoterapia (ECT), estimulação magnética transcraniana (TMS), estimulação do nervo vago e estimulação transcraniana com estímulo por corrente contínua (ETCC)¹⁹.

O tratamento com ETCC é uma alternativa que vem sendo investigada no contexto da depressão. O ETCC é uma forma não invasiva de estimulação transcraniana que muda a excitabilidade cortical pela aplicação de uma corrente contínua de baixa voltagem (0,5 a 2,0 Amperes) por eletrodos fixados no escalpo. A estimulação anodal e catodal, leva, respectivamente, a despolarização e hiperpolarização, os efeitos são cumulativos e observados ao longo de sessões repetidas²⁰. Woodham *et al.* (2021) avaliaram 56 estudos randomizados controlados por *sham* (placebo; aplicação com equipamento similar, mas sem a corrente contínua do ETCC) com 456 participantes (246 no grupo tratamento e 210 no grupo sham). A partir dessa metanálise, evidenciou-se ação antidepressiva do ETCC (redução ou remissão dos sintomas depressivos) em comparação ao grupo controle (*sham*). Sugere-se que a ETCC Anodal apresente benefício modulando e fortalecendo processos cognitivos que modulam estados emocionais negativos, assim como melhora do processamento emocional, do controle cognitivo afetivo, da memória e da atenção. Em estudo recente, Brunoni *et al.* (2017a)²¹ demonstrou que ETCC não é inferior ao escitalopram no tratamento de depressão.

Além de resultados promissores, destacam-se os benefícios descritos no uso da técnica de ETCC como o perfil de efeitos adversos – poucos efeitos adversos comparados a tratamento farmacológico e outros tratamentos somáticos, envolvendo cefaleia, prurido, formigamento, sensação de queimação, hiperemia ou desconforto no local da aplicação -, a portabilidade, o custo-efetividade a possibilidade de uso domiciliar e a possível melhora mais rápida dos sintomas depressivos comparada a antidepressivos e a outros tratamentos^{20,22}

Nesse contexto, considerando os desafios no tratamento da depressão refratária e o potencial benefício ao uso de ETCC para o tratamento da depressão^{20,23}, foi proposto um estudo que objetiva investigar a eficácia do uso de ETCC na melhora de sintomas depressivos e na funcionalidade de indivíduos com depressão refratária, o qual inclui avaliação de padrões de dos ritmos de atividade-reposo e exposição à luz como preditores de resposta.

2. JUSTIFICATIVA

A depressão está entre as principais causas de anos vividos com incapacidade no mundo. Considerando a crescente prevalência e a taxa expressiva de pacientes que convivem com refratariedade da doença, faz-se necessária a aplicação de terapias alternativas ao tratamento convencional, além da identificação de fatores que possam prever melhores desfechos clínicos. A caracterização dos ritmos de atividade-reposo, bem como os padrões de iluminação em indivíduos com depressão refratária já identificados como fatores associados aos transtornos de humor depressivo podem ser úteis na predição de resposta terapêutica nessa população. Dessa forma, melhorar do cuidado de pacientes com sintomas depressivos refratários, possibilitando tratamentos mais eficazes e direcionados, como pressupõem a medicina de precisão. Encontrar esses fatores diminuiria o tempo que o paciente com depressão refratária passaria em uso de tratamentos subótimos e com sintomas que o causam sofrimento, perda da qualidade de vida e da capacidade laborativa.

Este trabalho é um braço desse estudo que avalia parâmetros cronobiológicos derivados de questionários e de actigrafia em indivíduos com depressão refratária que foram tratados com o ETCC domiciliar e será apresentado na forma de relato de caso.

3. OBJETIVOS

3.1 GERAL

Descrever as características cronobiológicas de participantes com depressão refratária submetidos a tratamento com ETCC domiciliar.

3.2 ESPECÍFICOS

1. Avaliar ritmo de atividade-reposo derivado de actigrafia antes e após o uso de ETCC;
2. Avaliar perfil de exposição a luz antes e após o uso de ETCC;
3. Avaliar parâmetros cronobiológicos na resposta a tratamento com ETCC.

4. METODOLOGIA DA PESQUISA

Esse estudo é um braço do projeto “Estimulação elétrica transcraniana domiciliar aliada à orientação educativa na depressão refratária visando a medicina de precisão com tecnologia aplicável ao SUS: ensaio clínico randomizado”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (GPPG 2021-0526).

4.1 Recrutamento e característica da amostra

Nesse projeto, foram utilizados os dados dos participantes incluídos no projeto entre 15 de Junho de 2021 e 25 de Outubro de 2021. Os participantes recrutados foram pacientes de um ambulatório especializado em depressão em um hospital terciário de Porto Alegre (Hospital de Clínicas de Porto Alegre).

Os critérios para inclusão foram: idade maior de 18 anos, residência em Porto Alegre ou região metropolitana, diagnóstico de depressão refratária. Os critérios de exclusão foram: sintomas psicóticos ou riscos agudos com critérios de internação, pacientes com limitação cognitiva que impedisse o uso do ETCC domiciliar, pacientes com uso de substância ativo, contraindicações ao uso da ETCC (implante metálico no cérebro; dispositivos médicos implantados no cérebro, marcapasso cardíaco; implante coclear, doenças neurológicas; história de traumatismo craniano ou neurocirurgia) e pacientes gestantes.

4.2 Procedimentos

Participantes foram recrutados no ambulatório de depressão do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Participantes que aceitaram participar foram submetidos a uma triagem no qual foi avaliado sintomas depressivos, confirmação do diagnósticos de depressão e possibilidade do uso de ETCC. Aqueles que cumpriam critérios para inclusão foram avaliados em entrevista clínica presencial por psiquiatras treinados. Na primeira avaliação, os participantes eram convidados a responder aos questionários sociodemográficos, à Escala de Depressão de Hamilton de 17 itens (HAM-D17), para avaliação de sintomas depressivos, e ao Munich Chronotype Questionnaire (MCTQ),

para avaliação dos horários de sono. Os mesmos questionários foram repetidos após 6 semanas de tratamento. A coleta de dados foi realizada utilizando a plataforma RedCap ^{24,25} e os dados armazenados de forma segura em drive institucional. Os participantes estavam em uso de medicações quando selecionados para o estudo. Durante o estudo não foram feitos ajustes nas medicações em uso.

O protocolo de tratamento do estudo consistia na aplicação domiciliar de ETCC por 30 sessões de tratamento com duração de 20 minutos por sessão. O protocolo tem duração de 6 semanas, com aplicações 5 vezes por semana. Nessa fase do estudo, todos os participantes receberam tratamento ativo.

Os participantes também foram convidados a utilizar actigrafia de pulso para registro dos dados de atividade-reposo e de exposição à luz. Actígrafos são dispositivos que contém um acelerômetro que registra atividade motora em unidades de movimento (Propotion Integrative Mode – PIM), além de um sensor de luz, que registra informações sobre a quantidade e a duração da iluminância do ambiente (em lux). Nesse projeto, foram utilizados actígrafos ActTrust (Condor Instruments Ltda) no pulso não dominante para registrar períodos de atividade e repouso, assim como a intensidade de luz a que os participantes foram expostos por 56 dias (14 dias basal – antes do tratamento + 42 dias ao longo do tratamento). Os dados foram coletados em intervalos de 1 minuto. As séries individuais foram analisadas se o período de utilização foi superior a 2 semanas para o período (inicial ou final), sendo excluídos os dados de um sujeito

METODOLOGIA

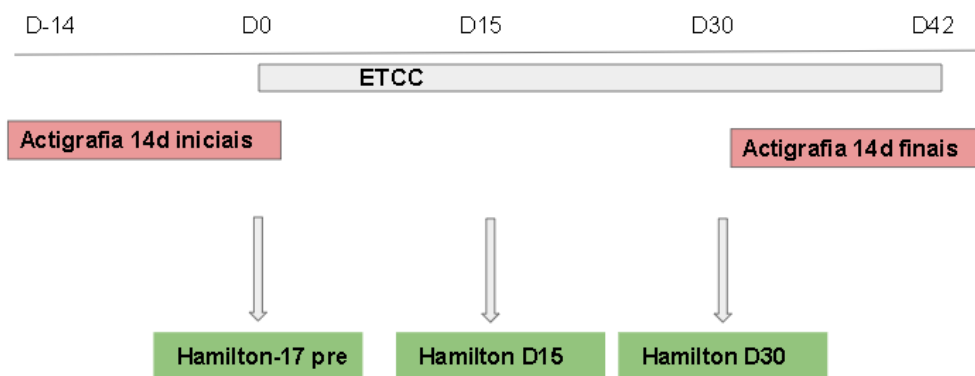


Figura 1: ETCC: estimulação transcraniana por corrente contínua. 14d: 14 dias. Hamilton-17 pre: Score de Hamilton antes do início do tratamento com ETCC. Hamilton D15: Score Hamilton no

15º dia após início do tratamento com ETCC. Hamilton D30: score de Hamilton no 30º dia após início do tratamento.

4.3 Questionários

Hamilton Depression Scale 17-item (HAMD-17): A Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton foi publicada em 1960 e é uma escala considerada padrão ouro para avaliação de desfechos clínicos em depressão. Avalia a presença e a intensidade de sintomas depressivos nas últimas duas semanas. Dezesete itens a compõem, abrangendo 6 domínios (sintomas de humor, somáticos, motores, sociais, cognitivos e ansiosos). Escores entre 7 e 17 indicam depressão leve, entre 18 e 24, depressão moderada, e acima de 25, depressão grave.^{26,27}

Munich ChronoType Questionnaire (MCTQ): o MCTQ é um questionário que coleta dados de preferências individuais por atividades noturnas ou diurnas, avaliando de forma subjetiva o cronotipo. . O MCTQ traduzido para o português foi utilizado para coletar horários de sono e vigília (dado utilizado nesse estudo), estimar cronotipo e calcular o jetlag social (medida de desalinhamento circadiano) – dados não utilizados nesse estudo.^{28,29 30,31}

4.4 Processamento e análise de dados

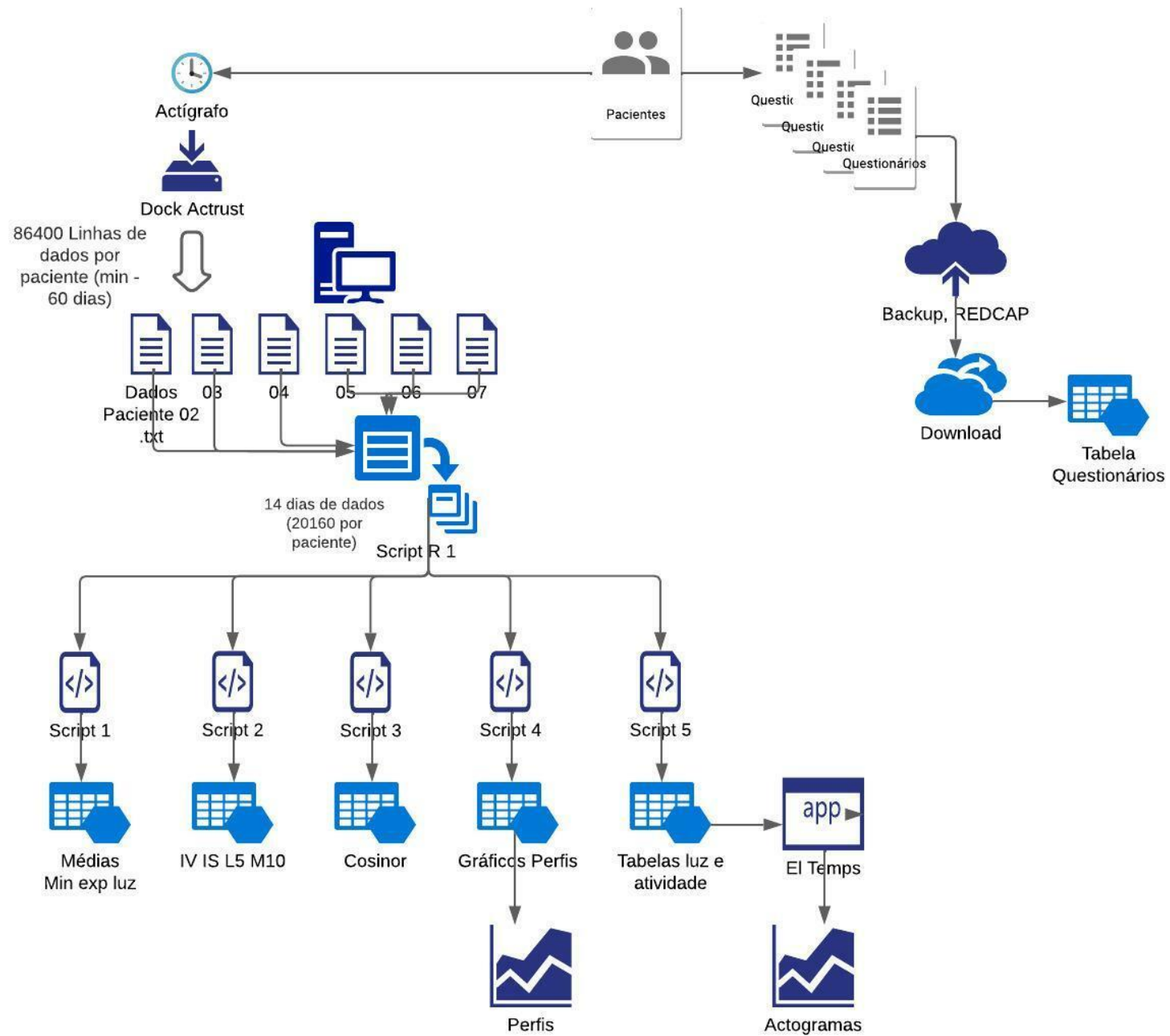
A partir da HAM-D17, foi avaliada a variação de sintomas depressivos antes e após o tratamento com ETCC. Resposta ao tratamento foi definida como uma redução de 50% ou mais na escala HAM-D17, enquanto remissão foi definida como diminuição do escore total para 7 ou menos na mesma escala.³² Para alguns participantes, foram utilizados os escores da escala Hamilton do dia inicial e do 15º dia (D15) e/ou do 30º dia (D30) do estudo porque não estavam disponíveis dados da escala de Hamilton de todos os pacientes e de todos os timepoints.

O questionário MCTQ foi utilizado para computar os horários de dormir, acordar e duração de sono nesse estudo.

Os dados de actigrafia foram extraídos individualmente utilizando o software ActStudio v1.0.23 (Condor) em planilha de dados. Os períodos de não uso foram

identificados utilizando um algoritmo de identificação heurístico baseado em sequência de zeros e variação de temperatura³³), após os períodos identificados como não uso foram confirmados em inspeção visual através de actogramas e os valores de zero foram substituídos por NA. Para cada participante, foram utilizadas 20160 entradas para o período inicial e 20160 entradas para o período final, equivalentes a 14 dias.

Fluxograma - Processamento de Dados



Baseado nos horários relatados no MCTQ individuais e nos horários de pôr do sol foram estabelecidos 3 períodos de avaliação para cada indivíduo: Dia (horário do despertar registrado no MCTQ até o horário do pôr do sol no período do uso), Noite (do pôr do sol ao horário de dormir registrado no MCTQ) e sono (do horário de dormir registrado no MCTQ até o horário de despertar registrado no MCTQ). O período diurno foi ainda dividido em “dia_inicio” (06:00 às 10:00), “dia_meio” (10:00 às 14:00) e dia_fim (14:00 às 18:00).

Após o pré-processamento, para a análise do ritmo de atividade-reposo, foram calculadas as variáveis de Cosinor - método matemático de regressão aplicado em dados em série temporais para a análise de ritmos e a avaliação de parâmetros de ritmo (mesor, acrofase e amplitude)- e medidas não paramétricas:

1. Média de atividade diurna: soma das 20160 entradas da atividade (PIM) do período diurno dividido pelo número total de entradas.
2. Média de atividade noturna: soma das 20160 entradas da atividade (PIM) do período noturno dividido pelo número total de entradas.
3. Média de atividade durante o sono: soma das 20160 entradas da atividade (PIM) do período do sono dividido pelo número total de entradas.
4. Mesor: nível médio; parâmetro derivados do cosinor.
5. Amplitude: mede a diferença entre o pico e o valor médio~; parâmetro derivado do cosinor.
6. Acrofase; identifica o horário do pico da variável, parâmetro derivado do cosinor.
7. Intradaily Variability (IV): A variabilidade intradiária mede a fragmentação dos ritmos circadianos, sendo que valores mais altos indicam maior fragmentação dos ritmos (sonecas, despertares durante a noite) ³⁴.
8. Intradaily Stability (IS): A estabilidade interdiária (IS) mede a consistência do padrão de atividade ou luz de um dia para o outro, variando de 0 a 1, sendo que valores mais próximos de 1 indicam mais estabilidade³⁴.
9. L5: é a média das 5 horas de menor atividade do perfil médio ³⁴.
10. M10: é a média das 10 horas de maior atividade do perfil médio de atividade ou exposição à luz ³⁴

Já para a luz foram calculadas as variáveis:

1. Média de exposição à luz: : soma dos 20160 pontos da luz no período inicial ou no período final dividido pelo número total de entradas

2. Média de exposição à luz durante o dia: soma das 20160 entradas da luz durante o dia dividido pelo número total de entradas
3. Média de exposição à luz à noite: soma das 20160 entradas da luz durante a noite dividido pelo número total de entradas
4. Intradaily Variability (IV)
5. Intradaily Stability (IS)
6. L5
7. M10
8. Tempo em minutos de exposição à luz maior que 1000 lux (em 14 dias)^{35,36}
9. Tempo em minutos de exposição à luz maior que 500 lux (em 14 dias) ^{37,38...}

As variáveis de atividade e de luz foram tabeladas no Excel, sendo calculados o incremento ou o decréscimo (em porcentagem) da escala Hamilton, da atividade e da luz.

O software Eltemps v1.313+ foi utilizado para a confecção dos actogramas de luz e atividade, um para o período pré-ETCC e um para o período pós-ETCC para cada paciente. Os perfis de luz e atividade (sobrepostos) foram confeccionados no RStudio 2022.02.3+492(25) utilizando-se o pacote ggplot.2

Os dados de actigrafia, as medidas de dispersão, de cosinor, análises não paramétricas do ritmo circadiano e as análises estatísticas foram processados no RStudio 2022.02.3+492(25). Foi utilizado o teste t-student pareado para comparação das médias do período inicial ao período final. Para essas análises foi considerada significância estatística de $p < 0,05$.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pye J, Phillips AJ, Cain SW, Montazerolghaem M, Mowszowski L, Duffy S, et al. Irregular sleep-wake patterns in older adults with current or remitted depression. *J Affect Disord*. 2021 Feb;281:431–7.
2. Minaeva O, Booij SH, Lamers F, Antypa N, Schoevers RA, Wichers M, et al. Level and timing of physical activity during normal daily life in depressed and non-depressed individuals. *Transl Psychiatry*. 2020 Dec 30;10(1):259.
3. Hori H, Koga N, Hidese S, Nagashima A, Kim Y, Higuchi T, et al. 24-h activity rhythm and sleep in depressed outpatients. *J Psychiatr Res*. 2016 Jun;77:27–34.
4. Maglione JE, Ancoli-Israel S, Peters KW, Paudel ML, Yaffe K, Ensrud KE, et al. Depressive Symptoms and Circadian Activity Rhythm Disturbances in Community-Dwelling Older Women. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2014 Apr;22(4):349–61.
5. Sun JL, Wu SC, Chang LI, Chiou JF, Chou PL, Lin CC. The Relationship Between Light Exposure and Sleep, Fatigue, and Depression in Cancer Outpatients. *Cancer Nurs*. 2014 Sep;37(5):382–90.
6. Asai Y, Obayashi K, Oume M, Ogura M, Takeuchi K, Yamagami Y, et al. Farming habit, light exposure, physical activity, and depressive symptoms. A cross-sectional study of the HEIJO-KYO cohort. *J Affect Disord*. 2018 Dec;241:235–40.
7. Esaki Y, Kitajima T, Obayashi K, Saeki K, Fujita K, Iwata N. Daytime light exposure in daily life and depressive symptoms in bipolar disorder: A cross-sectional analysis in the APPLE cohort. *J Psychiatr Res*. 2019 Sep;116:151–6.
8. Averill IR, Crowe M, Frampton CM, Beaglehole B, Lacey CJ, Jordan J, et al. Clinical response to treatment in inpatients with depression correlates with changes in activity levels and psychomotor speed. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2018 Jul 8;52(7):652–9.
9. Todder D, Caliskan S, Baune BT. Longitudinal changes of day-time and night-time gross motor activity in clinical responders and non-responders of major depression. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2009 Jan 18;10(4):276–84.
10. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/d780dffbe8a381b25e1416884959e88b> (Accessed 11 April 2021).
11. Pitsillou E, Bresnehan SM, Kagarakis EA, Wijoyo SJ, Liang J, Hung A, et al. The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression. *Mol Biol Rep*. 2020 Jan 14;47(1):753–70.
12. Price RB, Duman R. Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: an integrative model. *Mol Psychiatry*. 2020 Mar 4;25(3):530–43.

13. Mendoza J. Circadian insights into the biology of depression: Symptoms, treatments and animal models. *Behavioural Brain Research*. 2019 Dec;376:112186.
14. LeGates TA, Fernandez DC, Hattar S. Light as a central modulator of circadian rhythms, sleep and affect. *Nat Rev Neurosci*. 2014 Jul 11;15(7):443–54.
15. Logan RW, McClung CA. Rhythms of life: circadian disruption and brain disorders across the lifespan. *Nat Rev Neurosci*. 2019 Jan 20;20(1):49–65.
16. Winkler D, Pjrek E, Lanzenberger R, Baldinger P, Eitel D, Kasper S, et al. Actigraphy in patients with treatment-resistant depression undergoing electroconvulsive therapy. *J Psychiatr Res*. 2014 Oct;57:96–100.
17. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Dec 22;2(1):16065.
18. McIntyre RS, Filteau MJ, Martin L, Patry S, Carvalho A, Cha DS, et al. Treatment-resistant depression: Definitions, review of the evidence, and algorithmic approach. *J Affect Disord*. 2014 Mar;156:1–7.
19. Al-harbi. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence*. 2012 May;369.
20. Thair H, Holloway AL, Newport R, Smith AD. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): A Beginner's Guide for Design and Implementation. *Front Neurosci*. 2017 Nov 22;11.
21. Brunoni AR, Moffa AH, Sampaio-Junior B, Borrión L, Moreno ML, Fernandes RA, et al. Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression. *New England Journal of Medicine*. 2017 Jun 29;376(26):2523–33.
22. Woodham R, Rimmer RM, Mutz J, Fu CHY. Is tDCS a potential first line treatment for major depression? *International Review of Psychiatry*. 2021 Apr 3;33(3):250–65.
23. Buchanan DM, Robaey P, D'Angiulli A. What Do We Know about Transcranial Direct Current Stimulation for Major Depression? *Brain Sci*. 2020 Jul 25;10(8):480.
24. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009 Apr;42(2):377–81.
25. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform*. 2019 Jul;95:103208.
26. Sharp R. The Hamilton Rating Scale for Depression. *Occup Med (Chic Ill)*. 2015 Jun 13;65(4):340–340.
27. Hamilton M. The Hamilton Rating Scale for Depression. In: *Assessment of Depression*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1986. p. 143–52.

28. Reis C, Madeira SG, Lopes L v., Paiva T, Roenneberg T. Validation of the Portuguese Variant of the Munich Chronotype Questionnaire (MCTQPT). *Front Physiol.* 2020 Jul 14;11.
29. Santisteban JA, Brown TG, Gruber R. Association between the Munich Chronotype Questionnaire and Wrist Actigraphy. *Sleep Disord.* 2018;2018:1–7.
30. Ghotbi N, Pilz LK, Winnebeck EC, Vetter C, Zerbini G, Lenssen D, et al. The μ MCTQ: An Ultra-Short Version of the Munich ChronoType Questionnaire. *J Biol Rhythms.* 2020 Feb 3;35(1):98–110.
31. Reis C, Madeira SG, Lopes L v., Paiva T, Roenneberg T. Validation of the Portuguese Variant of the Munich Chronotype Questionnaire (MCTQPT). *Front Physiol.* 2020 Jul 14;11.
32. Nierenberg AA, DeCecco LM. Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonresponse, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry.* 2001;62 Suppl 16:5–9.
33. Comiran Tonon A, Pilz LK, Amando GR, Constantino DB, Boff Borges R, Caye A, et al. Handling missing data in rest-activity time series measured by actimetry. *Chronobiol Int.* 2022 Jul 3;39(7):964–75.
34. Gonçalves BSB, Cavalcanti PRA, Tavares GR, Campos TF, Araujo JF. Nonparametric methods in actigraphy: An update. *Sleep Science.* 2014 Sep;7(3):158–64.
35. Dautovich ND, Schreiber DR, Imel JL, Tighe CA, Shoji KD, Cyrus J, et al. A systematic review of the amount and timing of light in association with objective and subjective sleep outcomes in community-dwelling adults. *Sleep Health.* 2019 Feb;5(1):31–48.
36. Lam C, Chung MH. Dose–response effects of light therapy on sleepiness and circadian phase shift in shift workers: a meta-analysis and moderator analysis. *Sci Rep.* 2021 Dec 7;11(1):11976.
37. Laakso ML, Hätönen T, Stenberg D, Alila A, Smith S. One-hour exposure to moderate illuminance (500 lux) shifts the human melatonin rhythm. *J Pineal Res.* 1993 Aug;15(1):21–6.
38. Figueiro M. Delayed sleep phase disorder: clinical perspective with a focus on light therapy. *Nat Sci Sleep.* 2016 Apr;91.
39. Lyall LM, Wyse CA, Celis-Morales CA, Lyall DM, Cullen B, Mackay D, et al. Seasonality of depressive symptoms in women but not in men: A cross-sectional study in the UK Biobank cohort. *J Affect Disord.* 2018 Mar;229:296–305.
40. Majrashi NA, Alyami AS, Shubayr NA, Alenezi MM, Waiter GD. Amygdala and subregion volumes are associated with photoperiod and seasonal depressive symptoms: A cross-sectional study in the UK Biobank cohort. *European Journal of Neuroscience.* 2022 Mar 19;55(5):1388–404.

41. Wüthrich F, Nabb CB, Mittal VA, Shankman SA, Walther S. Actigraphically measured psychomotor slowing in depression: systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2022 May 13;52(7):1208–21.
42. Burton C, McKinstry B, Szentagotai Tătar A, Serrano-Blanco A, Pagliari C, Wolters M. Activity monitoring in patients with depression: A systematic review. *J Affect Disord*. 2013 Feb;145(1):21–8.
43. Duncan WC, Slonena E, Hejazi NS, Brutsche N, Yu KC, Park L, et al. Motor-Activity Markers of Circadian Timekeeping Are Related to Ketamine's Rapid Antidepressant Properties. *Biol Psychiatry*. 2017 Sep;82(5):361–9.
44. Nishida M, Kikuchi S, Nisijima K, Suda S. Actigraphy in Patients With Major Depressive Disorder Undergoing Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *J ECT*. 2017 Mar;33(1):36–42.
45. Peis I, López-Moríñigo JD, Pérez-Rodríguez MM, Barrigón ML, Ruiz-Gómez M, Artés-Rodríguez A, et al. Actigraphic recording of motor activity in depressed inpatients: a novel computational approach to prediction of clinical course and hospital discharge. *Sci Rep*. 2020 Dec 14;10(1):17286.
46. Cuesta-Frau D, Schneider J, Bakštein E, Vostatek P, Spaniel F, Novák D. Classification of Actigraphy Records from Bipolar Disorder Patients Using Slope Entropy: A Feasibility Study. *Entropy*. 2020 Nov 1;22(11):1243.
47. Kusmakar S, Karmakar C, Zhu Y, Shelyag S, Drummond SPA, Ellis JG, et al. A machine learning model for multi-night actigraphic detection of chronic insomnia: development and validation of a pre-screening tool. *R Soc Open Sci*. 2021 Jun 16;8(6):202264.
48. Khademi A, EL-Manzalawy Y, Master L, Buxton OM, Honavar VG. Personalized Sleep Parameters Estimation from Actigraphy: A Machine Learning Approach. *Nat Sci Sleep*. 2019 Dec;Volume 11:387–99.