



Universidade da Beira Interior

Faculdade de Ciências da Saúde

Mestrado Integrado em Medicina



Electroconvulsivoterapia na depressão e na esquizofrenia

José Daniel Machado Rodrigues

Tese para obtenção do Mestrado Integrado em Medicina

Orientador: Dr. Victor Manuel Sainhas de Oliveira

Covilhã, 2008

Sumário

A electroconvulsivoterapia (ECT) é uma técnica terapêutica psiquiátrica que envolve a indução de uma convulsão epileptiforme generalizada através da transmissão de uma corrente eléctrica ao cérebro do doente. O objectivo desta tese é fazer uma compilação bibliográfica sobre a aplicação actual da ECT no tratamento da depressão e da esquizofrenia. O material utilizado foi seleccionado tendo por base duas pesquisas na Medline com as palavras-chave "electroconvulsive therapy depression" e "electroconvulsive therapy schizophrenia" e com os limites: Published Date 2003/01/01 to 2008/03/01, Entrez Date to 2008/03/01, Humans, English, Spanish, Portuguese, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Title. Quando pertinente, foram também consultados artigos referenciados sem qualquer limitação. Concluiu-se que no tratamento da depressão a ECT apresenta maior eficácia em relação ao placebo, à farmacoterapia e à estimulação magnética transcraniana. A ECT pode ser usada como tratamento de primeira linha em casos de emergência, alto risco de suicídio, inibição psicomotora severa associada a problemas de alimentação e hidratação ou deterioração física, resistência ao tratamento e gravidez. Na esquizofrenia a ECT revelou-se menos eficaz em relação à terapêutica farmacológica. Todavia, doentes que não respondem ou não toleram a farmacoterapia, podem ter indicação para ECT. Esta técnica encontra-se associada a vários efeitos secundários, tais como amnésia, desorientação, *delirium* e confusão. Não existem contra-indicações absolutas para a ECT e a sua morbi-mortalidade é semelhante à morbi-mortalidade da indução anestésica.

Palavras-chave: depressão, efeitos secundários, eficácia, electroconvulsivoterapia (ECT), esquizofrenia, farmacoterapia, placebo.

Abstract

Electroconvulsive therapy is a psychiatric therapeutic technique that involves the induction of a generalized epileptic seizure through the transmission of an electric current to the patient's brain. This thesis objective is to make a bibliographical compilation on the current application of ECT in the treatment of depression and schizophrenia. The material used was selected based on two research on Medline with the key words "electroconvulsive therapy depression" and "electroconvulsive therapy schizophrenia" and with the limits: Published Date 2003/01/01 to 2008/03/01, Entrez Date to 2008/03/01, Humans, English, Spanish, Portuguese, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Title. When pertinent, quoted articles were also consulted without any limitation. It was concluded that in the treatment of depression the ECT presents greater effectiveness compared with placebo, pharmacotherapy and transcranial magnetic stimulation. The ECT can be used as first line treatment in emergency cases, high risk of suicide, severe psychomotor inhibition associate with feeding and hydration problems or physical deterioration, treatment resistance and pregnancy. In schizophrenia the ECT showed to be less efficient compared to the pharmacological therapy. However, patients who do not respond or do not tolerate the pharmacotherapy may have indication for ECT. This technique is associated to several side effects, such as amnesia, disorientation, delirium and confusion. There are no absolute contraindications for ECT and its morbidity-mortality is similar to the anesthetic induction morbidity-mortality.

Key words: depression, side effects, effectiveness, electroconvulsive therapy (ECT), schizophrenia, pharmacotherapy, placebo.

"The human brain is a most unusual instrument
of elegant and as yet unknown capacity."

Stuart Seaton

Agradecimentos

Agradeço a todas as pessoas e instituições que, directa ou indirectamente, contribuíram para esta tese.

Lista de abreviaturas

APA – American Psychiatric Association

BDI-II – Beck Depression Inventory-II

BDNF – brain-derived neurotrophic factor

BPRS – Brief Psychiatric Rating Scale

CAMCOG – Cambridge Cognitive Examination

ECT – electroconvulsivoterapia

ECT-M – electroconvulsivoterapia de manutenção

EMT – estimulação magnética transcraniana

GABA – ácido γ -aminobutírico

HRSD – Hamilton Rating Scale for Depression

MMSE – Mini-Mental State Examination

NAA – N-acetilaspártato

VAMS – Visual Analogue Mood Scales

Índice

1. Introdução.....	1
2. Métodos	3
3. Objectivos.....	4
4. Electroconvulsivoterapia (ECT) no tratamento da depressão	5
4.1 Eficácia	6
4.2 ECT unilateral <i>versus</i> bilateral.....	9
4.3 ECT <i>versus</i> Estimulação magnética transcraniana (EMT).....	10
4.4 ECT <i>versus</i> farmacoterapia.....	12
4.5 Tratamento combinado de ECT com farmacoterapia	13
4.6 Indicações	13
4.7 Tratamento de manutenção.....	15
5. Electroconvulsivoterapia (ECT) no tratamento da esquizofrenia.....	17
5.1 Eficácia	18
5.2 ECT unilateral <i>versus</i> bilateral.....	19
5.3 ECT <i>versus</i> Estimulação magnética transcraniana (EMT).....	19
5.4 ECT <i>versus</i> farmacoterapia.....	19
5.5 Tratamento combinado de ECT com farmacoterapia	20
5.6 Indicações	21
5.7 Tratamento de manutenção.....	21
6. Administração da electroconvulsivoterapia	23
6.1 <i>Na depressão</i>	26
6.2 <i>Na esquizofrenia</i>	28
7. Efeitos secundários da electroconvulsivoterapia	29
7.1 <i>Na depressão</i>	32

7.2 Na esquizofrenia	32
8. Interação medicamentosa com a electroconvulsivoterapia	34
9. Contra-indicações da electroconvulsivoterapia	36
10. Conclusão	37
11. Considerações finais.....	39

Índice de tabelas

Tabela 1: Factores preditivos de resposta à electroconvulsivoterapia na depressão em doentes bipolares.	8
Tabela 2: Co-administração de fármacos e electroconvulsivoterapia.	24
Tabela 3: Classificação do estado físico segundo a American Society of Anesthesiologists.	32

Índice de figuras

Figura 1: Colocação *standard* dos eléctrodos para a electroconvulsivoterapia. 23

Prefácio

Tal como a cardioversão eléctrica, também a electroconvulsivoterapia tem o seu lugar nas boas práticas médicas dos nossos dias.

Tal como a cardioversão eléctrica, também a electroconvulsivoterapia pode constituir um tratamento *lifesaving*.

A electroconvulsivoterapia, quando bem utilizada pode melhorar muito a qualidade de vida dos nossos doentes.

Mas, e ao contrário da cardioversão eléctrica que é aceite sem reservas em meios médicos e não médicos, à volta da electroconvulsivoterapia têm-se levantado grandes reservas, mesmo no nosso meio.

Provavelmente estas reservas tiveram origem em más práticas e também porque até meados do século passado, os médicos psiquiatras não dispunham de outros tratamentos que se revelassem eficazes e ajudassem os doentes a minimizar o seu sofrimento e a melhorar a sua qualidade de vida.

Devido ao estigma associado à electroconvulsivoterapia, esta foi um pouco posta de lado e esquecida, privilegiando-se outros tratamentos, especialmente farmacológicos.

Mas é da nossa evidência clínica que uma percentagem significativa de doentes não melhora o suficiente e que alguns são resistentes aos tratamentos farmacológicos, associados ou não com abordagens psicoterapêuticas e psicoeducativas. Alguns destes doentes acabam por se suicidar. Outros sofrem marcados efeitos secundários que afectam a sua qualidade de vida e mesmo a sua saúde física.

Na nossa região, e nomeadamente na área de intervenção do Serviço de Psiquiatria do Centro Hospitalar Cova da Beira, a electroconvulsivoterapia foi abandonada nos anos 80 do século passado.

Mas continuou a haver doentes que poderiam ter beneficiado desta terapêutica. E continua a haver doentes resistentes a outros tratamentos...

Esta tese académica que o Daniel se propôs, além do seu interesse académico, tem também um relevante interesse clínico porque aparece no momento exacto em que a nível do Serviço de Psiquiatria do Centro Hospitalar Cova da Beira se dão os primeiros passos na organização de uma Unidade de Electroconvulsivoterapia, que responda adequadamente às necessidades dos nossos doentes.

Assim, esta tese constitui uma feliz conjugação do valor académico com o interesse prático, pelo que criará raízes no trabalho clínico na nossa região.

Covilhã, Junho de 2008

Victor Sainhas

1. Introdução

A electroconvulsivoterapia (ECT), também conhecida como electrochoque, é uma técnica terapêutica psiquiátrica que envolve a aplicação de uma corrente eléctrica no crânio de um doente, induzindo uma convulsão epileptiforme generalizada. O mecanismo fisiopatológico pelo qual a ECT actua permanece ainda hoje mal esclarecido.

A utilização da produção de convulsões epileptiformes como forma de tratamento para doenças psiquiátricas foi introduzida em 1934 pelo psiquiatra húngaro Ladislas Joseph von Meduna, tendo sido uma das primeiras terapias biológicas da psiquiatria. A teoria proposta por Meduna baseava-se no facto de os doentes esquizofrénicos com epilepsia aparentarem uma certa protecção contra o desenvolvimento de sintomas psicóticos. O método inicialmente utilizado para provocar as crises convulsivas era farmacológico (insulina, cânfora, etc.). Alguns anos mais tarde, em 1939, foi introduzido o uso da corrente eléctrica, em Roma, por Cerletti e Bini. Nas décadas que se seguiram, 1940 e 1950, o seu uso foi difundido.

Desde a primeira aplicação humana de ECT, por Cerletti e Bini em 1939, a sua história tem estado repleta de exemplos de sucesso e de fracasso. Os fracassos estão relacionados não só com os efeitos secundários mas também com o uso de ECT sem indicação clínica apropriada. A ECT não modificada, sem anestesia, está de facto associada com complicações graves, tais como fracturas de extremidades e fracturas compressivas da coluna. No entanto, há mais de 50 anos que a ECT é administrada sob anestesia geral e com relaxantes musculares, eliminando assim a ocorrência destas graves complicações. Também filmes de Hollywood como *The Snakepit* (1948), *The Shock Corridor* (1963) e *One Flew Over the Cuckoo's Nest* (1975) contribuíram para um pensamento anti-psiquiátrico e anti-ECT que ainda hoje persiste.

Com o conhecimento que a ECT foi usada incorrectamente no passado, algumas organizações profissionais fizeram um esforço significativo para desenvolver *guidelines* que contribuíssem para o seu uso apropriado. No entanto, o estereótipo da ECT persiste, e apesar de actualmente ser considerada eficaz e segura, criou medo e desconfiança nos doentes e nas suas famílias e continua a ser alvo de suspeitas pelo público e por alguns profissionais médicos, resultando algumas vezes em acesso reduzido a esta terapêutica. O aparecimento da psicofarmacologia durante os anos 50 e 60 também contribuiu para a redução do uso de ECT como terapia de 1ª linha.

O reconhecimento das limitações e efeitos secundários dos antipsicóticos durante os anos 70 fez ressurgir o interesse médico pela ECT. A ECT continua assim a ser procurada em casos fármaco-resistentes e o seu uso tem sido recuperado à medida que avança o conhecimento das doenças psiquiátricas e certas atitudes sociais se alteram. Embora ainda não se conheça de forma satisfatória a fisiopatologia de actuação da ECT, sabe-se no entanto que a transmissão da corrente eléctrica ao cérebro afecta múltiplas variáveis do sistema nervoso central, incluindo factores neurotróficos, hormonas, neuropeptídeos e neurotransmissores.

Existem duas modalidades principais de ECT, bilateral e unilateral, que se diferenciam pela colocação dos eléctrodos. Na ECT bilateral o estímulo eléctrico atravessa ambos os hemisférios cerebrais, enquanto na ECT unilateral apenas o hemisfério não dominante é estimulado.

A colocação bilateral está historicamente associada a maior eficácia e benefícios clínicos que a colocação unilateral, estando esta associada a menores efeitos secundários cognitivos.

2. Métodos

A recolha de bibliografia para esta tese foi feita através de duas pesquisas na Medline usando a interface de pesquisa Pubmed, <http://www.pubmed.gov>. Na primeira pesquisa foram utilizadas as palavras-chave “electroconvulsive therapy depression” e na segunda pesquisa “electroconvulsive therapy schizophrenia”. Em ambas foram colocados os seguintes limites, *limits*:

- Dates: Published Date 2003/01/01 to 2008/03/01, Entrez Date to 2008/03/01;
- Humans or Animals: Humans;
- Languages: English, Spanish, Portuguese;
- Type of Article: Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Comparative Study, Controlled Clinical Trial;
- Tag Terms, Default Tag: Title.

Nas outras opções não foi feita qualquer selecção.

Foram consultados todos os artigos que resultaram destas pesquisas assim como vários artigos que constavam na bibliografia destes, quando era feita uma referência com interesse para responder ao objectivo desta tese. Assim, os critérios de inclusão aplicados foram:

1. Obedecer aos limites de uma das pesquisas ou,
2. Ter uma referência directa e com interesse para responder ao objectivo desta tese num artigo que obedecesse aos limites de uma das pesquisas.

Os critérios de exclusão aplicados foram:

1. Não cumprir pelo menos um critério de inclusão.

3. Objectivos

O objectivo desta tese é fazer uma compilação bibliográfica que ajude a esclarecer o papel actual da electroconvulsivoterapia (ECT) no tratamento da depressão e da esquizofrenia. Para responder a este objectivo são colocadas as seguintes questões:

- Qual a eficácia da ECT no tratamento da depressão e da esquizofrenia?
- Qual a eficácia da ECT em comparação com outras técnicas terapêuticas?
- Quais as suas indicações?
- Quais as suas contra-indicações?
- Quais os seus efeitos secundários?

4. Electroconvulsivoterapia (ECT) no tratamento da depressão

A depressão é uma perturbação mental complexa, multifactorial e frequente que se manifesta por sintomas afectivos, cognitivos e neurovegetativos. A Organização Mundial de Saúde estima que a depressão poderá ser a segunda causa mais comum de incapacidade no ano 2020 (Michaud *et al.* 2001). Esta doença pode afectar significativamente a qualidade de vida e está associada a aumento da mortalidade relacionada com condições médicas gerais, nomeadamente devido a patologia cardíaca (Lisanby 2007). Nas pessoas mais velhas, a depressão está claramente associada com mortalidade precoce devido a doença física (Ganguli *et al.* 2002; Murphy 1983; Zubenko 1997). A maioria das mortes associadas com a depressão nos homens é provocada pelo suicídio e nas mulheres deve-se a doenças médicas (Osby *et al.* 2001). Nenhum tratamento somático mostrou ter melhor eficácia do que a ECT no tratamento da depressão em adultos velhos (Sackheim 2005).

O tratamento com antidepressivos pode em parte ser sub-ótimo devido à intolerância aos efeitos secundários e a resposta clínica ao primeiro agente farmacológico administrado pode ser de apenas 50% (Depression Painel Guide 1999). As alterações cerebrais com a idade também podem atenuar a resposta à medicação (Alexopoulos *et al.* 1997; Krishnan *et al.* 1997). A ECT surge assim como o tratamento mais efectivo para a depressão *major* grave, sendo também o tratamento de escolha para a depressão *major* fármaco-resistente, com intenção suicida e com características psicóticas (APA 2001; Kho *et al.* 2003; UK ECT Review Group 2003).

Desenvolvimentos recentes na biologia celular e molecular colocaram a hipótese que reduções na sinalização neurotrófica podem ser importantes na etiopatogenia da depressão clínica (Duman & Vaidya 1998; Jacobs *et al.* 2000). A maioria dos modelos fisiopatológicos da depressão implicam uma desregulação nos circuitos córtico-límbicos

que afectam a estrutura e função cerebral, a função neurotransmissora e a regulação neuroendócrina, incluindo anormalidades pré e pós-sinápticas na expressão do receptor da serotonina e deficiências no ácido γ -aminobutírico (GABA) (Lisanby 2007). Tem sido também sugerido que esteróides neuroactivos que interagem com o complexo do receptor benzodiazepínico GABA estão envolvidos na fisiopatologia da depressão *major* (Baghai *et al.* 2005). A electroconvulsivoterapia, ao envolver a aplicação de electricidade no crânio, provoca um aumento das concentrações corticais de GABA e potencia a função serotoninérgica, actuando deste modo sobre as alterações descritas (Hayakawa *et al.* 1994; Nowak & Dulinski 1991; Sanacora *et al.* 2003).

Num estudo de Michael *et al.* (2003) foi encontrado um aumento significativo de N-acetilaspártato (NAA) nos doentes que responderam à ECT não tendo sido detectado esse aumento nos que não responderam. Como o NAA está presente exclusivamente nos neurónios e é sugerido que seja um marcador da funcionalidade e viabilidade neuronal, o não aumento de NAA nos doentes que não responderam à ECT provavelmente indica que um efeito neurotrófico pode ser importante na eficácia antidepressiva (Simmons *et al.* 1991).

4.1 Eficácia

O principal factor preditivo do tratamento da depressão é o diagnóstico e não a terapêutica utilizada (Small 1991). No entanto, a taxa de eficácia da ECT depende também muito da técnica utilizada, variando entre 20% e 80% (Lisanby 2007). Estudos randomizados e duplamente cegos de Sackeim *et al.* (2000) sugeriram que para além da eficácia, também os efeitos secundários dependem da colocação e dosagem utilizadas. Num estudo em hospitais comunitários foram obtidas taxas de sucesso de apenas 30 a 47% possivelmente porque a ECT era descontinuada antes da remissão ser obtida

(Prudic *et al.* 2004). Alguns medicamentos, tais como o lítio e o tiopental, podem interferir com a eficácia da ECT e por isso devem ser descontinuados antes do início desta (Lisanby 2007). No entanto, a experiência clínica sugere que alguns fármacos antidepressivos podem ser usados com segurança durante e após o tratamento com ECT, reduzindo, deste modo, o risco de recaída (Lisanby 2007). Alguns factores, tais como, episódio prolongado, falta de resposta à medicação e coexistência de outro diagnóstico psiquiátrico, como perturbação de personalidade, estão associados a redução da eficácia da ECT (Prudic *et al.* 2004).

A forma mais rigorosa de estabelecer a eficácia de um tratamento é a sua comparação com um placebo, substância neutra desprovida de qualquer efeito terapêutico. Em doentes adultos com depressão, a ECT mostrou-se superior à ECT-placebo em 6 estudos randomizados controlados (Freeman 1978; Gregory *et al.* 1985; Johnstone *et al.* 1980; Lambourn & Gill 1978; West 1981; Wilson *et al.* 1963). O UK ECT Review Group (2003), numa revisão de 18 estudos, envolvendo 1144 doentes, concluiu que a ECT é mais eficaz que a farmacoterapia. A ECT é também eficaz em 30 a 72% dos doentes resistentes ao tratamento farmacológico (Dinan & Barry 1989).

A ECT é considerada como um tratamento agudo extremamente efectivo na resolução de episódios depressivos *major*. (Abrams 2002; American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy 2001). O seu início de acção começa mais cedo do que o tratamento com antidepressivos (Ottosson 1985; Philibert *et al.* 1995; Rodger *et al.* 1994). Numa população de 217 doentes com episódio agudo de depressão, Husain *et al.* (2004) encontraram 65% de remissões na quarta semana de tratamento e 75% de remissões no final da terapia.

Na depressão em doentes bipolares as taxas de resposta são aproximadamente 60-85% (Petrides *et al.* 2001). Valentí *et al.* (2007) apresentam-nos uma tabela (tabela

1) com os factores preditivos de resposta à electroconvulsivoterapia na depressão nestes doentes.

Boa resposta
<p>Quadro sintomático de início recente</p> <p>Maior severidade do quadro clínico</p> <p>Existência de sintomas psicóticos</p> <p>Défice cognitivo associado</p> <p>Idade avançada</p> <p>Agitação</p> <p>Aparecimento de resposta entre a 3ª e a 4ª sessão</p>
Má resposta
<p>Início concomitante de quadro depressivo e doença somática</p> <p>Número elevado de episódios depressivos anteriores</p> <p>Longa duração de episódios depressivos anteriores</p> <p>Não resposta anterior a uma ou mais terapêuticas farmacológicas</p> <p>Presença de alterações no electroencefalograma</p> <p>Presença de acontecimentos vitais</p>

Tabela 1: Factores preditivos de resposta à electroconvulsivoterapia na depressão em doentes bipolares. *Adaptada e traduzida de Valentí et al. 2007.*

O subtipo psicótico da depressão não responde bem à farmacoterapia, particularmente em doentes mais velhos (Andreescu *et al.* 2006; Meyers *et al.* 2001; Mulsant *et al.* 2001). Esta lacuna no tratamento poderá ser colmatada com a ECT. Uma meta-análise de Parker *et al.* (1992) sugeriu que a ECT é mais eficaz do que a medicação antidepressiva, isolada ou combinada no subtipo psicótico e O'Connor (2001) encontrou taxas de resposta à ECT mais altas entre os doentes mais velhos.

Também Petrides *et al.* (2001), num estudo com 253 doentes, reportaram que os doentes com o subtipo psicótico tinham taxas mais altas de resposta do que os doentes sem psicose. Estes resultados são semelhantes aos de vários outros autores que concluem que os doentes com depressão psicótica respondem particularmente bem à ECT obtendo resultados equivalentes ou mesmo superiores aos outros subtipos. (Brandon 1984; Dombrowski *et al.* 2005 ; Mendels 1965a ; Mendels 1965b ; Mendels 1965c ; Parker *et al.* 1992).

Nos estados melancólicos, a ECT atinge taxas de eficácia de 80%, superiores não só ao placebo mas também aos antidepressivos e à associação de antidepressivos com antipsicóticos (Weiner & Coffey 1988). Na depressão melancólica com sintomas psicóticos os índices de resposta situam-se entre os 80-85% (Scovern & Kilmann 1980).

Na presença de ideação suicida, vários estudos indicam que a ECT apresenta resultados rápidos (Kellner *et al.* 2005; Prudic & Sackheim 1999; Rich *et al.* 1986). No tratamento da pseudodemência (depressiva) a ECT também é geralmente mais eficaz do que os antidepressivos (Abrams 2002).

4.2 ECT unilateral versus bilateral

Em relação à eficácia terapêutica, numa revisão de 21 estudos, envolvendo 1408 doentes, o UK ECT Review Group (2003) atribuiu eficácia moderadamente mais elevada na colocação bilateral dos eléctrodos em relação à colocação unilateral. Estudos anteriores não tinham encontrado diferenças de eficácia entre a aplicação de altas doses unilateral e a aplicação bilateral (McCall *et al.* 2000; Sackeim *et al.* 2000).

Os primeiros estudos publicados sobre ECT bifrontal apresentavam superioridade clínica desta técnica, associada com reduções marcadas na *Hamilton Rating Scale for Depression* (HRSD), em relação à técnica unilateral (Lawson *et al.*

1990; Letemendia *et al.* 1993). Contrariamente a estes achados, Heikman *et al.* (2002), num pequeno estudo com 24 doentes, encontrou uma tendência para uma melhor resposta a altas doses unilateral em comparação com unilateral em doses moderadas e com bifrontal. Estudos mais recentes não encontraram superioridade clínica na ECT bifrontal em relação à unilateral (Eschweiler *et al.* 2007).

Quanto aos efeitos secundários, na revisão do UK ECT Review Group (2003) foi observada maior disfunção cognitiva na colocação bilateral apenas nas duas primeiras semanas. Contudo, diversos estudos indicam que a colocação unilateral direita está associada com menor incidência de efeitos secundários cognitivos, especialmente a longo prazo, do que a colocação bilateral (McCall *et al.* 2000; Sackeim *et al.* 2000). Eschweiler *et al.* (2007) encontraram apenas efeitos secundários cognitivos menores e subtis em ambas colocações.

4.3 ECT versus Estimulação magnética transcraniana (EMT)

Estudos iniciais randomizados comparando EMT com ECT no tratamento da depressão sugeriram que a sua eficácia pode aproximar-se, particularmente na depressão psicótica (Grunhaus *et al.* 2000; Grunhaus *et al.* 2003; Janicak *et al.* 2002).

Schulze-Rauschenbach *et al.* (2005), num estudo que comparou um grupo sujeito a ECT unilateral com outro sujeito a EMT, não encontraram diferenças na taxa de resposta nem na eficácia clínica. Este estudo encontrou diferenças significativas em relação a funções específicas da memória a favor da EMT. O grupo sujeito a ECT apresentou desvantagens em relação à memória anterógrada, retrógrada e queixas subjectivas da memória. No entanto, Eranti *et al.* (2007), Grunhaus *et al.* (2000) e Grunhaus *et al.* (2003) não encontraram diferenças nos efeitos secundários cognitivos

entre a EMT e a ECT usando o *Mini-Mental State Examination* (MMSE) e o *Cambridge Cognitive Examination* (CAMCOG) como métodos de avaliação.

Estudos de Grunhaus *et al.* (2000) reportaram que a ECT é significativamente mais eficaz que a EMT no tratamento de doentes com depressão *major* psicótica, no entanto, em doentes com depressão *major* não psicótica, ECT e EMT são igualmente eficazes.

Num estudo de Eranti *et al.* (2007) os resultados na *Hamilton Rating Scale for Depression* (HRSD) no final do tratamento foram significativamente mais baixos nos doentes tratados com ECT do que no grupo que recebeu EMT. O grupo da ECT teve reduções de 58% na escala HRSD e 59,1% dos doentes apresentavam critérios de remissão (HRSD \leq 8). O grupo da EMT teve reduções de 22% na escala HRSD e apenas 16,7% dos doentes apresentavam critérios de remissão. Não foram encontradas evidências que o resultado na HRSD fosse influenciado pela idade, psicose, anticonvulsivantes ou benzodiazepinas. O efeito terapêutico da EMT foi assim estatisticamente pior que o da ECT não suportando a hipótese da substituição da ECT pela EMT.

Um estudo de McLoughlin *et al.* (2007), que tinha por objectivo investigar se a EMT era tão eficaz quanto a ECT para o tratamento de episódios depressivos *major* e fazer uma análise do custo-eficácia, apresentou resultados inferiores na HRSD no final do tratamento para a ECT, contudo, não havia diferença nesta escala ao fim de 6 meses. Após 6 meses, a ECT apresentava menores resultados nas escalas *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II), *Visual Analogue Mood Scales* (VAMS) e *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS). Cada sessão de EMT teve um custo inferior ao de uma sessão de ECT mas o tratamento com EMT requer mais sessões fazendo com que os custos globais no final de seis meses não sejam significativamente inferiores com esta técnica.

Assim, os resultados deste estudo permitiram concluir que a ECT é mais eficaz e potencialmente mais custo-eficaz do que a EMT.

Em relação a possíveis efeitos sinérgicos, no estudo de Chistyakov *et al.* (2005), que pretendia investigar mudanças na excitabilidade cortical após ECT em doentes com depressão *major* e comparar a eficácia terapêutica entre ECT e ECT+EMT, observou 86% de melhoria clínica após 3 semanas de tratamento, não tendo observado diferenças significativas entre o grupo que recebeu ECT+EMT e o grupo que recebeu ECT+EMT-placebo.

4.4 ECT versus farmacoterapia

Uma meta-análise de Janicak *et al.* (1985) sugeriu maior eficácia da ECT sobre antidepressivos tricíclicos e inibidores da monoaminoxidase em doentes mais velhos com depressão. Também em doentes mais velhos, foi sugerido por Folkerts *et al.* (1997) que a ECT é superior aos inibidores selectivos da recaptção da serotonina. Dinan & Barry (1989) não observaram superioridade da ECT sobre a combinação de antidepressivos triciclicos e lítio em doentes mais velhos com depressão.

Metade dos casos resistentes à terapêutica farmacológica responde à ECT (Devanand *et al.* 1991; Stoudemire *et al.* 1993). Baghai *et al.* (2005) obtiveram uma taxa de 51,6% de resposta à ECT em doentes considerados fármaco-resistentes, metade dos quais alcançaram critérios de remissão. Michael *et al.* (2003) também obtiveram uma taxa de 50% de resposta a monoterapia com ECT em doentes fármaco-resistentes com depressão *major*. No estudo de Grunhaus *et al.* (2003), num grupo de doentes com depressão *major* não psicótica resistente, foi obtida uma taxa de 60% de resposta à ECT. McCall *et al.* (2000) e Sackeim *et al.* (2000) obtiveram resultados similares. Um grande estudo multicêntrico de Dombrovski *et al.* (2005) mostrou que em doentes

resistentes à terapêutica farmacológica as taxas de resposta à ECT variam entre 28% e 72%, dependendo da definição de resistência à medicação, do protocolo de tratamento e da amostra de doentes. Neste estudo apresentou-se uma taxa de resposta típica a rondar os 50%.

4.5 Tratamento combinado de ECT com farmacoterapia

Os resultados de um estudo randomizado de Sackeim *et al.* (2001) sugerem que, após uma série de ECT com sucesso, a combinação de ECT e terapêutica farmacológica pode prevenir a recorrência rápida dos sintomas. De acordo com um estudo de Chanpattana (2000a), a combinação de baixas doses de clozapina e ECT é eficaz tanto no tratamento de episódios agudos como no tratamento de manutenção da mania resistente.

Outros estudos não encontraram evidências que a combinação de ECT com terapêutica farmacológica melhore a eficácia clínica ou a disfunção cognitiva (Baghai *et al.* 2006; Eschweiler *et al.* 2007; Jha *et al.* 1996)

4.6 Indicações

A indicação do tratamento deve ser ponderada em relação ao quadro clínico de apresentação do doente e atendendo aos possíveis riscos/benefícios. A ECT é considerada a terapêutica mais eficaz no tratamento da depressão *major*, especialmente nos casos fármaco-resistentes (Valentí *et al.* 2007). Assim, a ECT é recomendada em qualquer quadro grave de depressão endógena que não responde a outras terapêuticas, sendo as suas principais indicações a depressão melancólica em doentes unipolares e bipolares (Cassey 1994; Seymour & Wattis 1992; Valentí *et al.* 2007).

Tendo a ECT um início de acção mais rápido que a terapêutica farmacológica recomenda-se a sua aplicação em situação críticas que requerem uma resposta rápida, tais como desidratação e/ou desnutrição e elevado risco de suicídio (Valentí et 2007). Nesta última situação a ECT apresenta também a vantagem de não existir risco de sobredosagem voluntária (Valentí et 2007). A ECT pode ser também a primeira opção terapêutica na depressão acompanhada por sintomas psicóticos (Blazer 1994; Gómez & Gómez 1992; Kroessler 1985).

Em situações de contra-indicação de antidepressivos a ECT é mais segura e tem menor taxa de mortalidade, nomeadamente em casos associados com doenças cardiovasculares, renais, endócrinas, digestivas e neurológicas (Fink 1988).

A American Psychiatric Association (APA) recomenda que se considere a terapêutica com ECT se não houver resposta à farmacoterapia e/ou psicoterapia.

O UK ECT Review Group recomenda a utilização de electroconvulsivoterapia na depressão segundo as seguintes *guidelines*:

- Como tratamento de primeira linha:
 - Tratamento de emergência da depressão quando é preciso uma resposta rápida e sustentada;
 - Doentes com alto risco de suicídio;
 - Doentes com inibição psicomotora grave e associada a problemas de alimentação e hidratação ou deterioração física;
 - Doentes com depressão resistente ao tratamento e que responderam a ECT numa doença ou episódio anterior;
 - Doentes grávidas se existirem preocupações acerca dos efeitos teratogénicos dos antidepressivos e antipsicóticos;

- Doentes para os quais é o tratamento de escolha e para os quais existe forte indicação clínica para o seu uso.

- Como tratamento de segunda linha:
 - Doentes com depressão resistente ao tratamento;
 - Doentes com efeitos secundários da medicação graves;
 - Doentes cuja condição médica ou psiquiátrica, apesar de farmacoterapia adequada, sofreu deterioração que gera preocupações.

4.7 Tratamento de manutenção

Entre 18% e 84% dos doentes que responderam à ECT podem ter recaída nos seis meses seguintes se não receberem qualquer tipo de tratamento de manutenção (Barton *et al.* 1973; Jarvie 1954; Sackeim *et al.* 2001; Tillotson & Sulzbach 1945). A monoterapia com nortriptilina reduz a recaída para 60% e a combinação de nortriptilina com lítio para 39% (Sackeim *et al.* 2001). Karliner (1980) observou apenas 10-12% de recaídas em doentes que receberam tratamento de manutenção com electroconvulsivoterapia (ECT-M). Num estudo conduzido em 21 doentes tratados com ECT-M associada a farmacoterapia observou-se uma diminuição significativa na taxa de hospitalização e tempo de internamento em relação ao grupo controlo, sujeito apenas a farmacoterapia (Swoboda 2001). Serra *et al.* (2006), num estudo que comparou a evolução clínica durante 2 anos em dois grupos de idosos com depressão *major* psicótica, um sujeito a tratamento de manutenção com nortriptilina e outro com nortriptilina + ECT, observaram que a terapêutica combinada foi mais eficaz na prevenção da recaída. Gagne *et al.* (2000), num estudo retrospectivo de 5 anos, documentaram 73% de manutenção da remissão com ECT-M contra apenas 18% no

grupo com tratamento farmacológico. Assim, se receberem qualquer tratamento de manutenção, seja com ECT, farmacológico ou com a combinação de ambos, 40% a 90% dos doentes permanecem em remissão pelo menos durante seis meses (Karliner 1980; Kellner *et al.* 2006; Sackeim *et al.* 2001).

Não existe consenso sobre qual deverá ser a duração da ECT-M (Valentí *et al.* 2007). Alguns investigadores sugerem um máximo de 6 meses enquanto outros recomendam no mínimo 6 meses (Scott & Turnbull 1990; Valentí *et al.* 2007). Abrams (2002) sugeriu ECT indefinido para doentes com tentativas graves de suicídio que não são controladas com farmacoterapia. O esquema da ECT-M seguido habitualmente consiste numa sessão semanal durante um mês, seguida de uma sessão quinzenal durante dois meses e posteriormente uma sessão mensal até ser considerado que o doente se encontra estabilizado (Kellner *et al.* 1997; Valentí *et al.* 2007). Qualquer que seja o esquema seguido, a ECT-M requer avaliações periódicas dos doentes, avaliação do estado mental, da função cognitiva e somática, incluindo electrocardiograma e outros exames que sejam necessários (Valentí *et al.* 2007).

5. Electroconvulsivoterapia (ECT) no tratamento da esquizofrenia

A esquizofrenia é uma doença mental que se manifesta por sintomas ao nível do pensamento e da percepção com alucinações, delírios e embotamento afectivo com perda de ligação com a realidade.

A medicação antipsicótica convencional habitualmente é eficaz em apenas 50% dos doentes que sofrem de esquizofrenia (Van Putten *et al.* 1990). Dos outros 50%, um terço a metade responde a antipsicóticos atípicos, nomeadamente a clozapina (Flynn *et al.* 1998; Kane *et al.* 1988). Deste modo, dependendo da definição de resistência ao tratamento, 20% a 60% de todos os doentes com esquizofrenia são resistentes a qualquer terapêutica farmacológica antipsicótica, seja com antipsicóticos convencionais ou atípicos (Essock *et al.* 1996; Juarez-Reyes *et al.* 1995; Wahlbeck *et al.* 1999). Vários tratamentos, tais como, lítio, anticonvulsivantes, benzodiazepinas e terapêutica comportamental, foram sugeridos para ultrapassar este problema mas sem sucesso na maioria dos casos (Tang & Ungvari 2003). Neste contexto, em que já foram esgotados os recursos farmacológicos, a ECT apresenta-se como uma técnica terapêutica a considerar.

Existem poucos estudos que avaliam a aplicação de ECT na esquizofrenia, baseando-se muitas das conclusões para esta patologia em resultados da aplicação em doentes com depressão. Os conhecimentos sobre os efeitos desta técnica na esquizofrenia são por isso escassos.

A ECT tem indicações na esquizofrenia catatónica, que apesar de ser pouco frequente pode representar um problema importante. Sintomas como estupor e recusa alimentar podem ser debilitantes e ameaçadores à vida, principalmente em doentes idosos (Funayama *et al.* 2002; Philbrick & Rummans 1994; Shulack 1946).

A ECT é considerada como o último recurso para doentes com resistência crónica à terapêutica (Kuipers 1996).

5.1 Eficácia

A ECT pode ser eficaz no tratamento da esquizofrenia, especialmente nas exacerbações agudas e na doença de curta duração, e a combinação de antipsicóticos com ECT é mais eficaz que qualquer um destes isolado (Chanpattana *et al.* 1999; Fink & Sackeim 1996). Na revisão de Tharyan & Adams (2005) é sugerido que a ECT apresenta benefícios clínicos a curto prazo (6 semanas) em relação à ECT-placebo. Também é sugerido que a ECT resulta em menos recaídas a curto prazo e em alta mais cedo. Não foram encontradas evidências de benefícios a médio ou longo prazo. O UK ECT Review Group (2003) concluiu que existe evidência que suporta a eficácia da ECT no tratamento a curto prazo da esquizofrenia mas que não há evidência que os seus efeitos sejam mantidos a médio e longo prazo.

Revisões de Christison *et al.* (1991) e de Fink & Sackeim (1996) concluíram que a ECT é mais eficaz no tratamento dos sintomas positivos da esquizofrenia do que no tratamento dos sintomas negativos. Kendell (1981) sugere que os sintomas negativos podem não responder à ECT.

Vários estudos, em doentes jovens e em adultos, sugeriram que a ECT é eficaz e segura em doentes esquizofrénicos diagnosticados com catatonia (APA 2001; Cottencin *et al.* 1999; Petrides *et al.* 1997; Usok & Usok 1996). Não existem estudos sistemáticos que avaliem a eficácia da ECT em doentes idosos com esquizofrenia catatónica (Suzuki *et al.* 2005).

Bush *et al.* (1996) e Fink (2001) sugerem o uso de altas doses de lorazepam para o tratamento de doentes com sintomas catatónicos. Recomendam o uso de ECT somente

quando esta opção falha. Suzuki *et al.* (2003) e Suzuki *et al.* (2004) obtiveram excelentes resultados na eficácia da ECT como tratamento agudo em adultos e em idosos com esquizofrenia catatónica resistente. No entanto, a taxa de recorrência após um ano foi alta apesar da manutenção dos antipsicóticos.

Um estudo retrospectivo de Bloch *et al.* (2005) sugere que poderá existir alguma diferença na eficácia da ECT dependente do género. Neste estudo, as mulheres com esquizofrenia tiveram melhores resultados e menos taxa de re-hospitalização que os homens. No entanto, as mulheres tinham sido referenciadas para a ECT mais cedo e tinham recebido menos terapêutica farmacológica. Estas diferenças poderão ser explicadas pelo facto de também existirem diferenças na procura de ajuda (Albizu-Garcia *et al.* 2001). Outros investigadores não encontraram diferenças (Godfroid 1999).

5.2 ECT unilateral versus bilateral

Na revisão de Tharyan & Adams (2005) não foram encontradas diferenças entre a colocação unilateral e bilateral dos eléctrodos.

5.3 ECT versus Estimulação magnética transcraniana (EMT)

Nos estudos consultados não foi encontrada qualquer referência à comparação destas duas técnicas.

5.4 ECT versus farmacoterapia

A monoterapia com ECT é significativamente menos eficaz que o tratamento farmacológico na esquizofrenia (Tharyan & Adams 2005). As recomendações do UK ECT Review Group (2003) indicam que a terapêutica farmacológica é o tratamento de

escolha para a esquizofrenia. A ECT pode ser considerada como uma opção terapêutica quando o tratamento com clozapina se revela ineficaz ou quando não é tolerado.

5.5 Tratamento combinado de ECT com farmacoterapia

Várias publicações apoiam que a terapêutica concomitante de antipsicóticos e ECT é mais eficaz que a monoterapia (Chanpattana *et al.* 1999; Fink & Sackeim 1996).

A combinação de antipsicóticos, nomeadamente clorpromazina e clozapina, com ECT resulta em melhoria mais significativa e mais rápida do estado mental e da função global dos doentes do que a terapêutica farmacológica isolada (Kales 1995; Tang & Ungvari 2003; Tharyan & Adams 2005).

No estudo de Nothdurfter *et al.* (2006) os doentes que fizeram terapêutica concomitante com ECT e antipsicóticos atípicos tiveram melhores resultados clínicos do que aqueles que fizeram ECT em monoterapia ou associada a antipsicóticos de baixa potência. Neste estudo também foi observado que a duração das convulsões foi maior nos doentes que foram submetidos à associação de ECT com antipsicóticos de baixa potência mas este facto não interfere com a resposta clínica ao tratamento pois não existe correlação significativa entre a resposta clínica e a duração das convulsões (Abrams 2002; Nobler *et al.* 1993; Sackeim *et al.* 1991).

Em alguns casos publicados (Gujavarty *et al.* 1987; Sajatovic & Meltzer 1993; Shear 1978) é sugerido que a combinação de ECT com antipsicóticos é eficaz em alguns doentes resistentes ao tratamento. Kho *et al.* (2004), numa análise de vários casos publicados, referem que em 23 doentes resistentes à clozapina, 21 tiveram boa resposta à combinação desta com a ECT. Os mesmos autores, numa análise de 11 doentes considerados não fármaco-resistentes obtiveram resposta em 8.

Tang & Ungvari (2003), num estudo prospectivo não randomizado, examinaram a eficácia da ECT combinada com antipsicóticos em doentes esquizofrénicos com critérios de resistência ao tratamento tendo observado uma maior duração da doença e do tempo de hospitalização no grupo controlo. Existe consenso que a combinação de clozapina com ECT melhora a resposta clínica nos doentes esquizofrénicos (Fink 1988; Kupchik *et al.* 2000).

5.6 Indicações

O UK ECT Review Group recomenda a terapêutica farmacológica antipsicótica como tratamento de escolha para a esquizofrenia aguda. A electroconvulsivoterapia pode ser considerada como uma opção terapêutica para a esquizofrenia resistente ao tratamento, quando o tratamento com clozapina não foi eficaz ou tolerado, e como tratamento de primeira linha na catatonia maligna. As recomendações da APA são semelhantes.

5.7 Tratamento de manutenção

Estudos prospectivos sistematicamente revistos e séries de casos apresentam resultados a favor da eficácia da ECT-M na esquizofrenia (Chanpattana 1997, 1998, 1999 & 2000b; Dean 2000; Kramer 1999; Stevens *et al.* 2001). Chanpattana *et al.* (1999) conduziram um estudo randomizado controlado em doentes com esquizofrenia resistente que responderam ao tratamento agudo com ECT. Neste estudo, apenas 40% dos doentes que fizeram tratamento de manutenção com ECT e flupentixol tiveram recaída contra 93% daqueles que fizeram apenas flupentixol ou ECT-M.

O tratamento de manutenção com combinação de antipsicóticos e ECT é superior à terapêutica farmacológica isolada (Tharyan & Adams 2005).

Suzuki *et al.* (2005) sugerem que em doentes catatónicos a combinação de antipsicóticos e ECT-M é eficaz na prevenção da recaída.

A ECT de manutenção pode ser aplicada segundo o método Kellner – uma sessão semanal durante quatro semanas, seguida de uma sessão quinzenal durante oito semanas e por fim uma sessão mensal durante doze semanas (Kellner *et al.* 1997).

6. Administração da electroconvulsivoterapia

Existem três colocações *standard* dos eléctrodos, bifrontotemporal (bitemporal), referida usualmente por “bilateral”, bifrontal e unilateral direita (Figura 1). Na colocação bilateral (bitemporal) é colocado um eléctrodo em cada lado da cabeça, na colocação unilateral direita é colocado um eléctrodo na posição frontotemporal direita e outro à direita do vertex e na colocação bifrontal é colocado um eléctrodo em cada lado da cabeça mas numa posição mais frontal em relação à colocação bitemporal (Lisanby 2007).

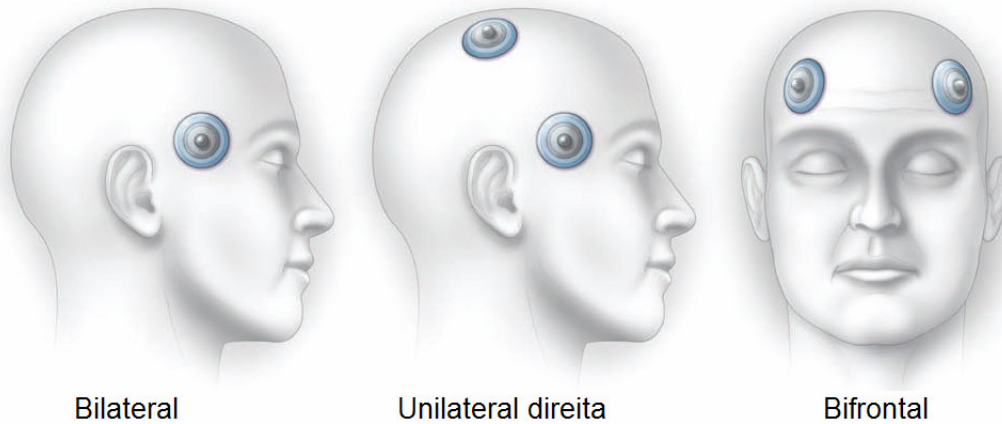


Figura 1: Colocação *standard* dos eléctrodos para a electroconvulsivoterapia. *Adaptada e traduzida de Lisanby 2007.*

A avaliação pré-tratamento inclui uma história médica completa, exame físico, neurológico e pré-anestésico, e exames laboratoriais relevantes (Eitan & Lerer 2006). A medicação habitual dos doentes deve ser tida em conta, uma vez que pode afectar o limiar da convulsão ou interagir com outra medicação usada durante a ECT (tabela 2) (Eitan & Lerer 2006).

Fármaco	Administração concomitante com ECT
Lítio	Descontinuar antes da ECT. O Lítio diminui a produção intracelular de acetilcolina e pode prolongar a acção da succinilcolina e a duração da convulsão (Borden <i>et al.</i> 1974).
Antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoaminoxidase, inibidores selectivos da recaptção da serotonina	Seguros (Harsh & Haddox 1990; Dursun <i>et al.</i> 2001).
Bupropiona	Controversa. Pode provocar prolongamento da convulsão (Conway <i>et al.</i> 2001).
Benzodiazepinas	Seguras. Têm actividade anticonvulsiva e podem aumentar o limiar da convulsão.
Antipsicóticos	Seguros (Braga <i>et al.</i> 2005).
Clozapina	Controversa, pode induzir convulsões tardias (Folk <i>et al.</i> 2000).

Tabela 2: Co-administração de fármacos e electroconvulsivoterapia. *Adaptada e traduzida de Eitan & Lerer 2006.*

A ECT é administrada com o paciente sob anestesia geral, sendo por isso necessário que todos os doentes sejam avaliados por um anestesista antes do início da ECT (Folk *et al.* 2000). Actualmente, os agentes usados mais frequentemente para induzir a anestesia são o tiopental e o metohexital (Dew 2005; Valentí *et al.* 2007). Este

último causa geralmente dor local mas tem início de acção rápido e está associado a efeitos anticonvulsivos mínimos, recuperação rápida e menos arritmias que o primeiro (Dew 2005; Valentí *et al.* 2007). O midazolam também tem sido usado com sucesso e sem diminuição da duração da convulsão (Valentí *et al.* 2007). O etomidato, fármaco que afecta a função renal se usado frequentemente, não aumenta o limiar da convulsão e é adequado para doentes com limiar alto (Valentí *et al.* 2007). A quetamina intramuscular pode ser usada mas está associada com *delirium* (Valentí *et al.* 2007). O propofol aumenta o limiar da convulsão e diminui a taquicardia e a hipertensão, mas não reduz o aparecimento de arritmias (Valentí *et al.* 2007). Os doentes não são tipicamente entubados mas é usada máscara ventilatória com suplementação de oxigénio (Lisanby 2007).

A administração de um relaxante muscular também faz parte do procedimento de rotina. Este é administrado, 1 a 2 minutos depois do agente anestésico, para prevenir contracção muscular e possíveis lesões durante a actividade tónico-clónica (Lisanby 2007; Eitan & Lerer 2006). Succinilcolina, um agente despolarizador de curta acção (0,5 a 1,0 mg/kg), é usado na maioria dos doentes (Eitan & Lerer 2006; Valentí *et al.* 2007). Antes do relaxante muscular ser administrado, é colocado um torniquete num tornozelo e é insuflado acima da pressão sistólica. Deste modo, a contracção muscular no pé é mantida, o que permite a observação da convulsão motora (Eitan & Lerer 2006).

A actividade convulsiva é também observada e monitorizada através de electroencefalograma, o que permite documentar a sua duração (Lisanby 2007). Durante este procedimento mantém-se monitorização do ritmo cardíaco e da saturação do oxigénio (Lisanby 2007). Podem ser usados atropina ou glicopirrolato para minimizar a bradicardia e a salivação (Lisanby 2007).

A ECT tenta provocar episódios convulsivos tónico-clónicos generalizados (Valentí *et al.* 2007). Para obter esta convulsão, uma descarga de electrões com uma certa potência é aplicada ao sistema nervoso central (Valentí *et al.* 2007). Quando o estímulo eléctrico administrado despolariza um número suficiente de neurónios, dá-se uma convulsão de grande mal, generalizada e paroxística, cuja duração não deve ser inferior a 30 segundos no electroencefalograma para ser eficaz (Valentí *et al.* 2007). O nível de energia necessário para produzir esta crise é chamado limiar da convulsão e pode variar com diferentes factores, tais como idade, número de tratamentos ou uso de drogas antiepilépticas (Valentí *et al.* 2007). É importante administrar um estímulo com a intensidade ideal porque uma estimulação excessiva aumenta os défices cognitivos e uma estimulação eléctrica insuficiente reduz a eficácia (Eitan & Lerer 2006).

A titulação do limiar da convulsão envolve a administração crescente da dose na primeira sessão até esse limiar ser alcançado (Lisanby 2007). Outra abordagem é um algoritmo dose-baseada-na-idade apesar desta técnica apresentar limitações pois a idade é apenas um dos factores que influencia o limiar da convulsão (Lisanby *et al.* 1996). Sackeim *et al.* 2000 concluíram que a dose eléctrica ideal é 2,5 vezes o limiar da convulsão na ECT bilateral e 4 a 6 vezes na ECT unilateral.

6.1 Na depressão

O tratamento deverá ser administrado até ser alcançada a máxima melhora clínica, excepto se surgirem efeitos secundários significativos (Valentí *et al.* 2007). Nos Estados Unidos da América, o tratamento é normalmente administrado três vezes por semana ao longo de 6 a 12 semanas dependendo da gravidade dos sintomas e da resposta do doente sendo importante monitorizar sistematicamente a eficácia do tratamento pois a interrupção precoce pode predispor à recaída (Lisanby 2007). Os

métodos usados correntemente para determinar quando parar as sessões de ECT estão limitados à impressão clínica e a alterações dos resultados em escalas de avaliação dos sintomas (Marano *et al.* 2007). Nenhum biomarcador é usado por rotina porque os resultados de vários estudos são inconsistentes (Abrams 2002; Bourgon & Kellner 2000). Devido aos seus efeitos abrangentes, vários biomarcadores têm sido estudados nomeadamente, cortisol, hormona adrenocorticotrófica, factor hipotalâmico de libertação da corticotrofina, hormona libertadora da tirotrófina, tirotrófina, prolactina, oxitocina, vasopressina, sulfato de dehidroepiandrosterona, factor de necrose tumoral α (Hestad *et al.* 2003; Wahlund & von Rosen 2003). Apesar do mecanismo preciso pelo qual o aumento da expressão do *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) pode ser terapêutico na depressão ser desconhecido, Duman *et al.* (1997) e Duman & Vaidya (1998) colocaram a hipótese que a formação neuronal (neurogénese) em regiões cerebrais, incluindo o hipocampo e o córtex cerebral, induzido pelo BDNF, pode melhorar a conectividade sináptica e a função dos circuitos neuronais envolvidos na regulação do humor. Vários investigadores reportaram que as concentrações de BDNF no soro e no plasma estão reduzidas em indivíduos com depressão *major* e que, em alguns doentes, os níveis no soro aumentam com o tratamento crónico antidepressivo (Gonul *et al.* 2005; Karege *et al.* 2005; Shimizu *et al.* 2003). Marano *et al.* (2007), num estudo em 15 doentes com depressão *major* cujo objectivo era determinar se a concentração plasmática de BDNF tinha potencial para ser usada como um marcador biológico da resposta ao tratamento, encontrou aumentos significativos no plasma de BDNF pós-ECT acompanhados por uma descida significativa na escala de Hamilton (HRSD). Dos 15 doentes, 13 responderam à ECT e desses 13, 12 tiveram aumentos do BDNF. Foi observada uma alteração plasmática de BDNF mais significativa nos doentes com psicose. Nesse estudo não foram encontradas associações significativas

entre as alterações observadas no BDNF plasmático e diversas variáveis, entre as quais, idade, nível basal de BDNF, resultado na HRSD pré e pós-ECT.

6.2 Na esquizofrenia

Para doentes com esquizofrenia são administradas normalmente entre 12 a 20 sessões de ECT (Kendell 1981). Nos resultados de Tharyan & Adams (2005) é apresentado um estudo que sugeriu vantagens significativas em termos de melhoria global no grupo que recebeu 20 sessões.

Na prática clínica são desejáveis convulsões com duração entre 25 a 30 segundos. Convulsões com duração inferior a 15 segundos são consideradas inadequadas. A convulsão pode ser observada na zona isolada do relaxante muscular e/ou através do EEG (APA 2001).

7. Efeitos secundários da electroconvulsivoterapia

Os efeitos secundários, tal como em qualquer procedimento ou administração terapêutica, são um importante factor a ter em conta na ponderação da relação risco/benefício. Como já foi referido, a ECT encontra-se associada a efeitos cognitivos adversos significativos (Lisanby *et al.* 2000; Sackeim *et al.* 2000). Apesar das preocupações acerca das lesões estruturais cerebrais da ECT, estudos em humanos e em animais não mostraram evidências de danos anatómicos (Coffey *et al.* 1991; Devanand *et al.* 1994; Dwork *et al.* 2004). Segundo Rubin *et al.* (1993) as perturbações cognitivas geralmente são parciais e de curta duração. Sabe-se também que a ECT pode provocar amnésia, desorientação, *delirium* e queixas subjectivas que normalmente resolvem no espaço de uma hora após o procedimento (Lisanby 2007; Lisanby *et al.* 2000; Squire & Slater 1983). Doentes com doença cardíaca, como isquémia e arritmia, doença cerebrovascular ou hipertensão craniana têm maior risco de complicações e por isso devem ter um estudo médico pré-ECT completo (Lisanby 2007). No entanto, apesar de todos estes efeitos secundários, não existem contra-indicações absolutas para o uso de ECT (Prudic *et al.* 2004).

A amnésia, retrógrada e anterógrada, provocada pela ECT é normalmente reversível após algumas semanas e quase sempre no espaço de nove meses (Schreiber 1994). Apesar da amnésia retrógrada melhorar muitas vezes durante os primeiros meses após ECT, para alguns doentes a recuperação é incompleta surgindo danos permanentes com amnésia prolongada para eventos que ocorreram próximos da data do tratamento (Barcia & Pozo 1995; Donahue 2000). A amnésia retrógrada é assim o efeito adverso persistente mais comum da ECT (Lisanby 2007). Foi também sugerido que a memória retrógrada autobiográfica é menos afectada do que a memória para eventos de natureza impessoal e que a sua perda persistente por mais de dois meses pós ECT é mais comum

na ECT bilateral do que na unilateral direita (Lisanby *et al.* 2000). Weiner *et al.* (1986) não encontraram relação entre a memória subjectiva e objectiva e concluiu que as mudanças nas autoavaliações da memória podem ser mais influenciadas pelos sintomas do que por alterações na função da memória. A existência de disfunção cognitiva prévia é um factor preditivo para amnésia pós ECT (Mulsant *et al.* 1991). A amnésia é mais comum em adultos mais velhos (Mulsant *et al.* 1991).

O medo de danos permanentes causados pela ECT foi recentemente colocado numa perspectiva diferente por relatos que a ECT podia de facto estimular a neurogénesse no hipocampo (Vaidya *et al.* 1999). Com o objectivo de minimizar os défices na memória a curto e a longo prazo associados com a ECT, importantes esforços na pesquisa têm sido investidos na tentativa de limitar a zona de actuação do estímulo e de adaptar a intensidade do estímulo ao limiar da convulsão individual do doente (Rasmussen 2003).

As complicações cardiovasculares são as complicações frequentes (Valentí *et al.* 2007). A maioria das complicações cardiovasculares ocorre no período pós-ictal e são reversíveis (Aleoxopoulus 1984; Schreiber 1994). O aparecimento de arritmias é uma situação muito comum, ocorrendo em 30% dos doentes saudáveis e em 70% daqueles com patologia cardíaca (Valentí *et al.* 2007). No estudo de Tang & Ungvari (2003), foram registadas apenas alterações assintomáticas no ECG que não foram consideradas importantes pela cardiologia.

Convulsões prolongadas ocorrem mais frequentemente na primeira sessão com o uso concomitante de certos fármacos (teofilina, cafeína, lítio), com a ausência ou supressão de outros (sedativos ou hipnóticos e antiepilépticos), com certas alterações neurológicas (tumores, hematomas subdurais) ou metabólicas, com hiperventilação, com idade jovem, com o uso de ECT múltiplo monitorizado e em doentes com

perturbações convulsivas anteriores ou existência de actividade paroxística prévia no EEG (Valentí *et al.* 2007).

Pode ocorrer confusão em 5-10% dos doentes em 15-30 minutos após a ECT (Valentí *et al.* 2007). O seu aparecimento é favorecido pela existência de deterioração cognitiva prévia, enfarte, idade avançada, uso de certos fármacos (lítio, benzodiazepinas e antidepressivos com acção anticolinérgica), uso de altas doses de energia e aplicação bilateral (Kramer 1987).

O *delirium* é a causa mais frequente da suspensão do tratamento com electroconvulsivoterapia sendo mais frequente na aplicação bilateral, com estímulos de maior energia e com o uso de certos anestésicos (quetamina) (Valentí *et al.* 2007).

Outros efeitos secundários podem incluir enxaqueca, mialgia, náusea e fadiga (Lisanby 2007). As dores musculares e as enxaquecas podem ser prevenidas e aliviadas com repouso e analgésicos (Valentí *et al.* 2007).

Philibert *et al.* (1995) encontraram menos morbi-mortalidade nos doentes depressivos que receberam ECT do que naqueles tratados com psicofármacos. A mortalidade por ECT ocorre em 2 a 4 doentes por 100.000 sessões, correspondendo a 1 por cada 10.000 doentes (Fink 1979). Estes números são muito similares à mortalidade da indução anestésica em cirurgias menores (Fink 1979). O risco está claramente aumentado quando estamos perante doentes nas classes de risco anestésico 4 ou 5 segundo a American Society of Anesthesiologists (tabela 3).

P1	Paciente normal e saudável
P2	Paciente com doença sistémica moderada
P3	Paciente com doença sistémica grave
P4	Paciente com doença sistémica grave que é uma constante ameaça à vida
P5	Paciente moribundo que não se espera que sobreviva sem a cirurgia
P6	Paciente em morte cerebral cujos órgãos vão ser removidos para transplante

Tabela 3: Classificação do estado físico segundo a American Society of Anesthesiologists. *Adaptada e traduzida de ASA Physical Status Classification System.*

7.1 Na depressão

Os efeitos secundários referidos anteriormente referem-se sobretudo a estudos em doentes com depressão. Foi observado que alguns destes efeitos secundários são menores nos doentes que apresentam maior melhoria clínica, sugerindo que alguns dos efeitos secundários da ECT podem na verdade ser sintomas da depressão (Brodaty *et al.* 2001; Eranti *et al.* 2007; Sackeim *et al.* 1993).

7.2 Na esquizofrenia

Rami *et al.* (2004) num estudo que procurava determinar o perfil de incapacidade cognitiva em doentes esquizofrénicos a receberem ECT de manutenção, não encontrou diferenças cognitivas entre o grupo sujeito a ECT-M e o grupo controlo, ambos com 10 doentes. Os grupos apresentaram o mesmo perfil cognitivo. Os resultados para a atenção, memória e função dos lobos frontais foram muito similares entre os grupos não permitindo diferenciá-los. Estes resultados foram atribuídos ao facto de ter havido um longo intervalo entre as sessões que possibilitava a recuperação neurobiológica dos processos implicados nesta disfunção. Um estudo de Wu *et al.*

(1989) detectou disfunção da memória na combinação de ECT com antipsicóticos. Esta disfunção desapareceu após 9 semanas. Bagadia *et al.* (1981) não encontraram este efeito secundário na combinação de ECT com antipsicóticos.

8. Interação medicamentosa com a electroconvulsivoterapia

A combinação de lítio com ECT está associada com episódios convulsivos mais prolongados, alterações neurológicas atípicas, confusão e alucinações (El-Mallakh 1988; Small *et al.* 1980; Valentí *et al.* 2007). No entanto, numa retrospectiva de séries de casos e de estudos controlados, não foi encontrada maior frequência de aparecimento de efeitos neurotóxicos no grupo que recebeu lítio e ECT em relação ao grupo que só recebeu ECT (Jha & Stein 1996). Recomenda-se a suspensão da terapêutica com lítio excepto se na presença de ECT-M ou quadros de mania que o requerem (Valentí *et al.* 2007). A redução ou supressão da dose de lítio pode evitar grande parte do risco de neurotoxicidade associado à alteração da barreira hemato-encefálica (Small 1991). Os valores da lítémia devem ser obtidos frequentemente antes e durante a ECT (Valentí *et al.* 2007).

Em geral, recomenda-se que os inibidores da monoaminoxidase sejam suspensos duas semanas antes do início da ECT devido ao perigo de episódios de hipo ou hipertensão, alterações neurológicas e hepatotoxicidade (Valentí *et al.* 2007). Todavia, algumas revisões questionam essa contra-indicação (Freese 1985; Remick *et al.* 1987).

Altas doses de antipsicóticos estão associadas a prolongamento das convulsões enquanto baixas doses normalmente não causam problemas (Sackeim *et al.* 1991; Selvin 1987). A presença de desorientação têmporo-espacial em doentes mais velhos submetidos a baixas doses foi descrita por Selvin (1987). Os antipsicóticos podem também precipitar a síndrome catatónica (Suzuki *et al.* 2005).

A associação de antidepressivos tricíclicos e ECT não parece aumentar a eficácia, no entanto pode significar diminuição do risco de recaída precoce depois de terminar o tratamento com ECT (Imlah *et al.* 1965; Kay *et al.* 1970; Seager & Bird 1962). O início de terapêutica com antidepressivos tricíclicos há menos de um mês

aumenta o risco cardiovascular e relaciona-se com um aumento da morbidade. (Selvin 1987).

Os inibidores selectivos da recaptação da serotonina são os antidepressivos mais seguros. Contudo, quando o doente se encontra medicado com um fármaco deste grupo a dose da energia aplicada deve ser reduzida porque aumentam a duração da convulsão (Valentí *et al.* 2007).

As benzodiazepinas aumentam o limiar da convulsão e diminuem a sua duração (Ottoosson 1985; Sand-Stromgren *et al.* 1980; Suzuki *et al.* 2005). Devem por isso ser substituídas por antipsicóticos ou benzodiazepinas com semi-vida curta, tal como o lorazepam (máximo 3 mg/dia), e com uma última toma entre 8 a 12 horas antes da administração da ECT (Valentí *et al.* 2007).

Não foram encontradas diferenças significativas na combinação de antiepilépticos e ECT em relação ao número total de sessões, energia necessária para a estimulação e duração dos episódios nos tratamentos bilaterais, efeitos secundários (principalmente frequência e gravidade de problemas de memória) e resposta ao tratamento (Valentí *et al.* 2007). As únicas diferenças encontradas entre a terapêutica combinada de antiepilépticos+ECT e monoterapia com ECT foram a necessidade de estimulação com maior energia e a diminuição da duração dos episódios convulsivos no caso de tratamentos unilaterais (Valentí *et al.* 2007). De acordo com o estudo de Zarate *et al.* (1997) a administração de carbamazepina e ácido valpróico não tem efeitos na segurança e eficácia da ECT. A fenitoína não aumenta o limiar da convulsão mas diminui a resposta ao estímulo máximo (Valentí *et al.* 2007). No caso de não se produzirem convulsões adequadas deve reduzir-se a dose dos antiepilépticos, mas em geral é melhor continuar com a terapêutica antiepiléptica pois a sua suspensão pode ocasionar convulsões prolongadas. (Valentí *et al.* 2007).

9. Contra-indicações da electroconvulsivoterapia

Actualmente não existem contra-indicações absolutas para a ECT (Arrufat & Bernardo 2000). Porém, o risco de complicações está claramente aumentado quando o doente se encontra na classe de risco anestésico 4 ou 5 segundo a American Society of Anesthesiologists (tabela 3).

A ECT pode ser usada com segurança em doentes idosos e em doentes com pacemaker ou desfibrilhador cardioversor implantável (Dolenc *et al.* 2004).

Com as devidas precauções e com a assistência de um obstetra, a ECT pode ser usada com segurança em grávidas (Lisanby 2007). Não foram encontrados efeitos da ECT no feto (Benabarre *et al.* 2000).

10. Conclusão

A taxa de eficácia da ECT no tratamento da depressão situa-se entre os 20% e os 80% dependendo da técnica utilizada, do tipo de doente e do subtipo patológico. A colocação bilateral está associada a maior eficácia. Em vários estudos, esta técnica mostrou-se superior ao placebo, à farmacoterapia e à EMT. Tipicamente, metade dos doentes resistentes ao tratamento farmacológico responde à ECT. A combinação de ECT com farmacoterapia não parece melhorar a resposta clínica na patologia aguda.

A bibliografia disponível sobre a aplicação de ECT na esquizofrenia é manifestamente inferior à da sua aplicação na depressão. Na esquizofrenia a ECT apresenta eficácia apenas a curto prazo e actua principalmente nos sintomas positivos. Esta técnica mostrou-se superior ao placebo mas inferior à farmacoterapia. Contudo, a combinação terapêutica de ECT com farmacoterapia apresenta resposta clínica superior à monoterapia.

Tal como em qualquer terapêutica, deve ser ponderada a razão risco/benefício antes da sua aplicação. As indicações da ECT como tratamento de primeira linha na depressão são: tratamento de emergência; alto risco de suicídio; inibição psicomotora grave e associada a problemas de alimentação e hidratação ou deterioração física; resistência ao tratamento; resposta a ECT numa doença ou episódio anterior; gravidez.

Na esquizofrenia a ECT só tem indicação se o doente não responder ou não tolerar a terapêutica farmacológica.

A taxa de recaída dos doentes com depressão que responderam à ECT situa-se entre 18% e 84%. Esta taxa pode ser reduzida para 10% a 60% se os doentes forem sujeitos a tratamento de manutenção farmacológico, com ECT ou ambos. A ECT-M é aplicada habitualmente segundo o método Kellner.

Não existem contra-indicações absolutas para a ECT.

A ECT encontra-se associada a vários efeitos secundários, tais como amnésia, desorientação, *delirium* e confusão. Estes efeitos são quase sempre reversíveis. A amnésia retrógrada é o efeito adverso persistente mais comum da ECT. A morbi-mortalidade da ECT é semelhante à morbi-mortalidade da indução anestésica.

11. Considerações finais

Quando no início do ano lectivo decidi fazer a minha tese na área da Psiquiatria ainda não tinha pensado num tema. Como no Serviço de Psiquiatria do Centro Hospitalar Cova da Beira estão agora a dar-se os primeiros passos na organização de uma Unidade de Electroconvulsivoterapia, foi-me proposto pelo meu orientador este tema porque para além do seu valor académico poderia também ter um interesse prático para o serviço. Assim, foi com agrado que aceitei a sugestão.

Penso que as perguntas colocadas para responder ao objectivo desta tese foram pertinentes e foram todas respondidas satisfatoriamente. Sem de qualquer modo ser pretensioso, acredito que compilação bibliográfica desta tese poderá realmente ter um interesse prático no sentido da reimplantação desta técnica terapêutica no Serviço de Psiquiatria do Centro Hospitalar Cova da Beira. No entanto, porque se trata de uma tese de um aluno do 6º ano de medicina, o tema não foi explorado até à exaustão, pois trata-se de uma abordagem geral redigida para ser lida/entendida por qualquer pessoa e não especificamente para especialistas em psiquiatria. Deste modo, a minha recomendação é que esta tese sirva apenas como uma introdução para aqueles que pretendem ter conhecimentos sobre esta técnica no sentido de a prescreverem ou aplicarem.

12. Bibliografia

- Abrams, R. & Taylor, M. A. 1976, 'Diencephalic stimulation and the effects of ECT in endogenous depression', *The British Journal of Psychiatry*, vol. 126, pp. 482-485.
- Abrams, R. 2002, *Efficacy of electroconvulsive therapy*, 4th edition, Oxford University Press, New York.
- Albizu-Garcia, C. E. *et al.* 2001, 'Gender and health services use for a mental health problem', *Social Science and Medicine*, vol. 53, pp. 865-878.
- Alexopoulos, G. S. *et al.* 1997, 'Vascular depression hypothesis', *Archives of General Psychiatry*, vol. 54, pp. 915-922.
- American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy 2001, *The practice of electroconvulsive therapy: recommendations for treatment, training and privileging: a task force report of the American Psychiatric Association*, American Psychiatric Association, Second Edition, Washington DC.
- Andreescu, C. *et al.* 2006, 'Pharmacotherapy of major depression with psychotic features: what is the evidence?', *Psychiatric Annals*, vol. 35, pp. 31-38.
- Arrufat, F.J. & Bernardo, M. 2000, 'Terapéutica electroconvulsiva: indicaciones actuales', *Jano, Medicina y Humanidades*, vol. 59, no. 1339, pp. 7-13.
- Bagadia, V. N. *et al.* 1981, 'Evaluation of cognitive effects of ECT: preliminary observations', *Indian Journal of Psychiatry*, vol. 23, no. 4, pp. 324-329.
- Baghai, T.C. *et al.* 2005, 'Plasma concentrations of neuroactive steroids before and after electroconvulsive therapy in major depression', *Neuropsychopharmacology*, vol. 30, no. 6, pp. 1181-1186.
- Baghai, T.C. *et al.* 2006, 'The influence of concomitant antidepressant medication on safety, tolerability and clinical effectiveness of electroconvulsive therapy', *World Journal of Biological Psychiatry*, vol. 7, pp. 82-90.

- Barcia, D. & Pozo, P. 1995, 'Indicaciones, contraindicaciones, efectos adversos', *Psiquiatría*, vol. 7, no. 5, pp. 7-16.
- Barton, J. *et al.* 1973, 'The prophylactic value of extra ECT in depressive illness', *Acta Psychiatrica Scandinavica*, vol. 49, pp. 386-392.
- Benabarre, A. *et al.* 2000, 'Management and treatment of severe mental disorders in pregnancy', *Actas Españolas de Psiquiatría*, vol. 28, pp. 45-58.
- Blazer, D. G. 1994, 'Depression in the elderly', *Hospital Practice Magazine*, vol. 29, pp. 37-41.
- Borden, M. D. *et al.* 1974, 'The use of pancuronium bromide in patients receiving lithium carbonate', *Canadian Anaesthetists' Society journal*, vol. 21, pp. 79-82.
- Bourgon, L. N. & Kellner, C. H. 2000, 'Relapse of depression after ECT: a review', *The Journal of ECT*, vol.16, pp. 19-31.
- Braga, R. J. & Petrides, G. 2005, 'The combined use of electroconvulsive therapy and antipsychotics in patients with schizophrenia', *The Journal of ECT*, vol. 21, no. 2, pp. 75-83.
- Brandon, S. *et al.* 1984, 'Electroconvulsive therapy: results in depressive illness from the Leicestershire trial', *British Medical Journal (Clinical research edition)*, vol. 288, pp. 22-25.
- Brodsky, H. *et al.* 2001, "'Side effects" of ECT are mainly depressive phenomena and are independent of age', *Journal of Affective Disorders*, vol. 66:237-245.
- Cassey, D. A. 1994, 'Depression in the elderly', *Southern Medical Journal*, vol. 87, pp. 559-63.
- Chanpattana, W. 1997, 'Continuation electroconvulsive therapy in schizophrenia: a pilot study', *Journal of the Medical Association of Thailand*, vol.80, pp. 311-318.

- Chanpattana, W. 1998, 'Maintenance ECT in schizophrenia: a pilot study', *Journal of the Medical Association of Thailand*, vol. 81, pp. 17–24.
- Chanpattana, W. 1999, 'Maintenance ECT in mentally retarded, treatment-resistant schizophrenic patients', *The Journal of ECT*, vol. 15, pp. 150–153.
- Chanpattana, W. 2000a, 'Combined ECT and clozapine in treatment resistant mania', *The Journal of ECT*, vol. 16, pp. 204–207.
- Chanpattana, W. 2000b, 'Maintenance ECT in treatment resistant schizophrenia', *Journal of the Medical Association of Thailand*, vol. 83, pp. 657–662.
- Chanpattana, W. et al. 1999, 'Continuation ECT in treatment-resistant schizophrenia: a controlled study', *The Journal of ECT*, vol. 15, pp. 178–192.
- Chistyakov, A. V. et al. 2005, 'Effect of electroconvulsive therapy on cortical excitability in patients with major depression: a transcranial magnetic stimulation study', *Clinical Neurophysiology*, vol. 116, no. 2, pp. 386–92.
- Christison, G. W. et al. 1991, 'When symptoms persist: choosing among alternative somatic treatments for schizophrenia', *Schizophrenia Bulletin*, vol. 17, pp. 217–245.
- Coffey, C. E. et al. 1991, 'Brain anatomic effects of electroconvulsive therapy: a prospective magnetic resonance imaging study', *Archives of General Psychiatry*, vol. 48, pp. 1013–1021.
- Conway, C. R. & Nelson, L. A. 2001, 'The combined use of bupropion, lithium, and venlafaxine during ECT: a case of prolonged seizure activity', *The Journal of ECT*, vol. 17, pp. 216–218.
- Cottencin, O. et al. 1999, 'A case of agitated catatonia', *Pharmacopsychiatry*, vol 32, pp. 38–40.

- Dean, C. E. 2000, 'Severe self-injurious behavior associated with treatment-resistant schizophrenia: treatment with maintenance electroconvulsive therapy', *The Journal of ECT*, vol. 16, pp. 302–308.
- Devanand, D. P. *et al.* 1991, 'Electroconvulsive Therapy in the treatment-resistant patient', *The psychiatric clinics of North America*, vol. 14, no. 4, pp. 905-923.
- Devanand, D. P. *et al.* 1994, 'Does ECT alter brain structure?', *The American Journal of Psychiatry*, vol. 151, pp. 957-70.
- Dew, R. E. 2005, 'Seizure length and clinical outcome in electroconvulsive therapy using methohexital or thiopental', *The Journal of ECT*, vol. 21, pp.16-18.
- Dinan, T. G. & Barry, S. 1989, 'A comparison of electroconvulsive therapy with a combined lithium and tricyclic combination among depressed tricyclic nonresponders', *Acta Psychiatrica Scandinavica*, vol. 80, pp. 97–100.
- Dolenc, T. J. *et al.* 2004, 'Electroconvulsive therapy in patients with cardiac pacemakers and implantable cardioverter defibrillators', *Pacing and Clinical Electrophysiology*, vol. 27, pp. 1257-1263.
- Dombrowski, A. Y. *et al.* 2005, 'Predictors of remission after electroconvulsive therapy in unipolar major depression', *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 66, pp. 1043–1049.
- Donahue, A. B. 2000, 'Electroconvulsive therapy and memory loss: a personal journey', *The Journal of ECT*, vol. 16, pp. 133-143.
- Duman, R. S. & Vaidya, V. A. 1998, 'Molecular and cellular actions of chronic electroconvulsive seizures', *The Journal of ECT*, vol. 14, pp. 181-193
- Duman, R. S. *et al.* 1997, 'A molecular and cellular theory of depression', *Archives of General Psychiatry*, vol. 54, pp. 597-606

- Dursun, S. M. *et al.* 2001, 'Effects of antidepressant treatments on first-ECT seizure duration in depression', *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, vol. 25, pp. 437-443.
- Dwork, A. J. *et al.* 2004, 'Absence of histological lesions in primate models of ECT and magnetic seizure therapy', *The American Journal of Psychiatry*, vol. 161, pp. 576-578.
- Eitan, R. & Lerer, B. 2006, 'Nonpharmacological, somatic treatments of depression: electroconvulsive therapy and novel brain stimulation modalities', *Dialogues in Clinical Neuroscience*, vol. 8, no. 2, pp. 241-258.
- El-Mallakh, R. S. 1988, 'Complications of concurrent lithium and electroconvulsive therapy: a review of clinical material and theoretical considerations', *Biological Psychiatry*, vol. 23, pp. 595-601.
- Eranti, S. *et al.* 2007, 'A randomized, controlled trial with 6-month follow-up of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy for severe depression', *The American Journal of Psychiatry*, vol. 164, no. 1, pp. 73-81.
- Eschweiler, G. W. *et al.* 2007, 'Clinical efficacy and cognitive side effects of bifrontal versus right unilateral electroconvulsive therapy (ECT): a short-term randomised controlled trial in pharmaco-resistant major depression', *Journal of Affective Disorders*, vol. 101, pp. 149-157.
- Essock, S. M. *et al.* 1996. Clozapine eligibility among state hospital patients. *Schizophrenia Bulletin*, vol. 22, pp. 15-25.
- Fink, M. & Sackeim, H. A. 1996, 'Convulsive therapy in schizophrenia?', *Schizophrenia Bulletin*, vol. 22, pp. 27-39.
- Fink, M. 1979, *Convulsive therapy: theory and practice*, Raven Press, New York.
- Fink, M. 1988, *Convulsive therapy for affective disorders*, Elsevier Science, New York.

- Flynn, S. W. *et al.* 1998, 'An open comparison of clozapine and risperidone in treatment-resistant schizophrenia', *Pharmacopsychiatry*, vol. 31, pp. 25–29.
- Folk, J. W. *et al.* 2000, 'Anesthesia for electroconvulsive therapy: a review', *The Journal of ECT*, vol. 16, pp. 157-170.
- Folkerts, H. W. *et al.* 1997, 'Electroconvulsive therapy vs. paroxetine in treatment-resistant depression – a randomized study', *Acta Psychiatrica Scandinavica*, vol. 96, pp. 334–342.
- Freeman, C. P. 1978, 'The therapeutic efficacy of electroconvulsive therapy (ECT): a double blind controlled trial of ECT and simulated ECT', *Scottish Medical Journal*, vol. 23, pp. 71–75.
- Freese, K. J. 1985, 'Can patients safely undergo electroconvulsive therapy while receiving monoamine oxidase inhibitors?', *Convulsive Therapy*, vol. 1, pp. 190-194.
- Funayama, M. *et al.* 2002, 'Late catatonia: a case of unsuccessful treatment', *Tochigi Seishin Igaku*, vol. 22, pp. 48–50.
- Gagne, G. G. *et al.* 2000, 'Efficacy of continuation ECT and antidepressant drugs compared to long-term antidepressants alone in depressed patients', *The American Journal of Psychiatry*, vol. 157, pp. 1960-1965.
- Ganguli, M. *et al.* 2002, 'Rates and predictors of mortality in an aging, rural, community-based cohort: the role of depression', *Archives of General Psychiatry*, vol. 59, pp. 1046–1052.
- Godfroid, I. O. 1999, 'Sex differences relating to psychiatric treatment', *The Canadian Journal of Psychiatry*, vol. 44, pp. 362-367.
- Gómez, G. E. & Gómez, E. A. 1992, 'The use of antidepressants in elderly patients', *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*, vol. 30, pp. 21-26.

- Gonul, A. S. *et al.* 2005, 'Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients', *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, vol. 255, pp. 381-386.
- Gregory, S. *et al.* 1985, 'The Nottingham ECT study: a double-blind comparison of bilateral, unilateral and simulated ECT in depressive illness', *British Journal of Psychiatry*, vol. 146, pp. 520-524.
- Grunhaus, L. *et al.* 2000, 'Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of non-delusional MDD: An open study', *Biological Psychiatry*, vol. 47, pp. 314-324.
- Grunhaus, L. *et al.* 2003, 'A randomized controlled comparison of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in severe and resistant nonpsychotic major depression', *Biological Psychiatry*, vol. 53, no. 4, pp. 324-331.
- Harsh, H. H. & Haddock, J. D. 1990, 'Electroconvulsive therapy and fluoxetine', *Convulsive Therapy*, vol. 6, pp. 250-251.
- Hayakawa, H. *et al.* 1994, 'Increase in serotonin 1A receptors in the dentate gyrus as revealed by autoradiographic analysis following repeated electroconvulsive shock but not imipramine treatment', *Neuropsychobiology*, vol. 30, pp. 53-56.
- Heikman, P. *et al.* 2002, 'Right unilateral and bifrontal electroconvulsive therapy in the treatment of depression: a preliminary study', *The Journal of ECT*, vol. 18, pp. 26-30.
- Hestad, K. A. *et al.* 2003, 'Raised plasma levels of tumor necrosis factor alpha in patients with depression: normalization during electroconvulsive therapy', *The Journal of ECT*, vol. 19, no. 4, pp. 183-188.
- Husain, M. M. *et al.* 2004, 'Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): a Consortium for Research in ECT (CORE) report', *The Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 65, pp. 485-491.

- Imlah, N. W. *et al.* 1965, 'The influence of antidepressant drugs on the response to electroconvulsive therapy and subsequent relapse rates,' *Neuropsychopharmacology*, vol. 4, pp. 439-442.
- Jacobs, B. L. *et al.* 2000, 'Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression', *Molecular Psychiatry*, vol. 5, pp. 262-269.
- Janicak, P. G. *et al.* 1985, 'Efficacy of ECT: a meta-analysis', *American Journal of Psychiatry*, vol. 142, pp. 297-302.
- Janicak, P. G. *et al.* 2002, 'Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: preliminary results of a randomized trial', *Biological Psychiatry*, vol. 51, pp. 659-667.
- Jarvie, H. F. 1954, 'Prognosis of depression treated by electric convulsion therapy', *British Medical Journal*, vol. 1, pp. 132-134.
- Jha, A. & Stein, G. 1996, 'Decreased efficacy of combined benzodiazepines and unilateral ECT in treatment of depression', *Acta Psychiatrica Scandinavica*, vol. 94, pp. 101-104.
- Jha, A. K. *et al.* 1996, 'Negative interaction between lithium and electroconvulsive therapy – a case-control study', *The British Journal of Psychiatry*, vol. 168, pp. 241-243.
- Johnstone, E. C. *et al.* 1980, 'The Northwick Park electroconvulsive therapy trial', *The Lancet*, vol. 2, 1317-1320.
- Juarez-Reyes, M. G. *et al.* 1995, 'Effects of stringent criteria on eligibility for clozapine among public mental health clients', *Psychiatric Services*, vol. 46, pp. 801-806.
- Kales, H. 1995, 'Combined electroconvulsive therapy and clozapine in schizophrenia', *Biological Psychiatry*, vol. 37, pp. 678.

- Kane, J. M. *et al.* 1988, 'Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: A double-blind comparison with chlorpromazine', *Archives of General Psychiatry*, vol. 45, pp. 789–796.
- Karege, F. *et al.* 2005, 'Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity', *Biological Psychiatry*, vol. 57, pp. 1068-1072.
- Karliner, W. 1980, 'Maintenance ECT', *Journal of Psychiatric Treatment & Evaluation*, vol. 2, pp. 213-214.
- Kay, D. W. K. *et al.* 1970, 'A seven-month double-blind trial of amitriptyline and diazepam in ECT-treated depressed patients', *The British Journal of Psychiatry*, vol. 117, pp. 667-671.
- Kellner, C. H. *et al.* 2005, 'Relief of expressed suicidal intent by ECT: a consortium for research in ECT study', *The American Journal of Psychiatry*, vol. 162, pp. 977–982.
- Kellner, C. H. *et al.* 2006, 'Continuation electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression: a multisite study from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE)', *Archives of General Psychiatry*, vol. 63, no. 12, pp. 1337-1344.
- Kellner, *et al.* 1997, *Handbook of ECT*, American Psychiatric Press, Washington DC.
- Kendell, R. E. 1981, 'The present status of electroconvulsive therapy', *British Journal of Psychiatry*, vol. 139, pp. 265-283.
- Kho, K. H. *et al.* 2003, 'A meta-analysis of electroconvulsive therapy efficacy in depression', *The Journal of ECT*, vol. 19, no. 3, pp. 139-147.
- Kho, K. H. *et al.* 2004, 'Electroconvulsive therapy for the treatment of clozapine nonresponders suffering from schizophrenia--an open label study', *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, vol. 254, no. 6, pp. 372-379.

- Kramer, B. A. 1987, 'Electroconvulsive therapy use in geriatric patients', *The Journal of Nervous and Mental Disease*, vol. 175, pp. 233-235.
- Kramer, B. A. 1999, 'A naturalistic review of maintenance ECT at a university setting', *The Journal of ECT*, vol. 15, pp- 262-269.
- Krishnan, K. R. *et al.* 1997, 'MRI-defined vascular depression', *The American Journal of Psychiatry*, vol. 154, pp. 497-501.
- Kroessler, D. 1985, 'Relative efficacy rates for therapies of delusional depression', *Convulsive Therapy*, vol. 1, pp. 173-182.
- Kuipers, E. 1996, 'The management of difficult to treat patients with schizophrenia, using non-drug therapies', *The British Journal of Psychiatry*, vol. 169, no. 31, pp. 41-51.
- Lambourn, J. & Gill, D. 1978, 'A controlled comparison of simulated and real ECT', *British Journal of Psychiatry*, vol. 133, pp. 514-519.
- Lawson, J. S. *et al.* 1990, 'Electrode placement in ECT: cognitive effects', *Psychological Medicine*, vol. 20, pp. 335-344.
- Letemendia, F. J. *et al.* 1993, 'Therapeutic advantage of bifrontal electrode placement in ECT', *Psychological Medicine*, vol. 23, pp. 349-360.
- Lisanby, S. H. 2007, 'Electroconvulsive therapy for depression', *The New England Journal of Medicine*, vol. 357, no. 19, pp. 1939-1945.
- Lisanby, S. H. *et al.* 1996, 'Exceptionally high seizure threshold: ECT device limitations', *Convulsive Therapy*, vol. 12, pp. 156-164.
- Lisanby, S. H. *et al.* 2000, 'The effects of electroconvulsive therapy on memory of autobiographical and public events', *Archives of General Psychiatry*, vol. 57, pp. 581-590.

- Marano, C. M. *et al.* 2007, 'Increased plasma concentration of brain-derived neurotrophic factor with electroconvulsive therapy: a pilot study in patients with major depression', *The Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 68, no. 4, pp. 512-517.
- McCall, W. V. *et al.* 2000, 'Titrated moderately suprathreshold vs fixed high-dose right unilateral electroconvulsive therapy: acute antidepressant and cognitive effects', *Archives of General Psychiatry*, vol. 57, pp. 438-444.
- McLoughlin, D. M. *et al.* 2007, 'The clinical effectiveness and cost of repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy in severe depression: a multicentre pragmatic randomised controlled trial and economic analysis', *Health Technology Assessment*, vol. 11, no. 24, pp. 1-54.
- Mendels, J. 1965a, 'Electroconvulsive Therapy and depression. I. The prognostic significance of clinical factors', *British Journal of Psychiatry*, vol. 111, pp. 675-681.
- Mendels, J. 1965b, 'Electroconvulsive Therapy and depression. II. Significance of endogenous and reactive syndromes', *British Journal of Psychiatry*, vol. 111, pp. 682-686.
- Mendels, J. 1965c, 'Electroconvulsive Therapy and depression. III. A method for prognosis', *British Journal of Psychiatry*, vol. 111, pp. 687-690.
- Meyers, B. S. *et al.* 2001, 'Continuation treatment of delusional depression in older adults', *American Journal of Geriatric Psychiatry*, vol. 9, pp. 415-422.
- Michael, N. *et al.* 2003, 'Neurotrophic effects of electroconvulsive therapy: a proton magnetic resonance study of the left amygdalar region in patients with treatment-resistant depression', *Neuropsychopharmacology*, vol. 28, no. 4, pp. 720-725.
- Michaud, C. M. *et al.* 2001, 'Burden of disease – implications for future research', *Journal of the American Medical Association*, vol. 285, pp. 535-539.

- Mulsant, B. H. *et al.* 1991, 'A prospective naturalistic study of electroconvulsive therapy in late-life depression', *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, vol. 4, pp. 3-13.
- Mulsant, B. H. *et al.* 2001, 'A double-blind randomized comparison of nortriptyline plus perphenazine versus nortriptyline plus placebo in the treatment of psychotic depression in late life', *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 62, pp. 597-604.
- Murphy, E. 1983, 'The prognosis of depression in old age', *British Journal of Psychiatry*, vol. 142, pp. 111-119.
- Nowak, G. & Dulinski J. 1991, 'Effect of repeated treatment with electroconvulsive shock (ECS) on serotonin receptor density and turnover in the rat cerebral cortex', *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, vol. 38, pp. 691-694.
- O'Connor, M. K. *et al.* 2001, 'The influence of age on the response of major depression to electroconvulsive therapy: a C.O.R.E. report', *American Association for Geriatric Psychiatry*, vol. 9, pp. 382-390.
- Osby, U. *et al.* 2001, 'Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden', *Archives of General Psychiatry*, vol. 58, pp. 844-850.
- Ottosson, J. O. 1985, 'Use and misuse of electroconvulsive treatment', *Biological Psychiatry*, vol. 20, pp. 933-46.
- Parker, G. *et al.* 1992, 'Psychotic (delusional) depression: a meta-analysis of physical treatments', *Journal of Affective Disorders*, vol. 24, pp. 17-24.
- Petrides, G. *et al.* 1997, 'Synergism of lorazepam and electroconvulsive therapy in the treatment of catatonia', *Biological Psychiatry*, vol. 42, pp. 375-381.
- Petrides, G. *et al.* 2001, 'ECT remission rates in psychotic versus nonpsychotic depressed patients: a report from CORE', *The Journal of ECT*, vol. 17, pp. 244-253.

- Philbrick, K. L. & Rummans, T. A. 1994, 'Malignant catatonia', *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, vol. 6, pp. 1-13.
- Philibert, R. A. *et al.* 1995, 'Effect of ECT on mortality and clinical outcome in geriatric unipolar depression', *The Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 56, pp. 390-394.
- Prudic, J. & Sackheim, H. A. 1999, 'Electroconvulsive therapy and suicide risk', *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 60, no. 2, pp. 104-116.
- Prudic, J. *et al.* 2004, 'Effectiveness of electroconvulsive therapy in community settings', *Biological Psychiatry*, vol. 55, pp. 301-312.
- Rami, L. *et al.* 2004, 'Absence of additional cognitive impairment in schizophrenia patients during maintenance electroconvulsive therapy', *Schizophrenia Bulletin*, vol. 30, no. 1, pp. 185-189.
- Rasmussen, K. G. 2003, 'Clinical applications of recent research on electroconvulsive therapy', *Bulletin of the Menninger Clinic*, vol. 67, pp. 18-31.
- Remick, R. A. *et al.* 1987, 'Monoamine oxidase inhibitors in general anesthesia: a reevaluation', *Convulsive Therapy*, vol. 3, pp. 196-203.
- Rich, C. L. *et al.* 1986, 'Response of energy and suicidal ideation to ECT', *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 47, pp. 31-32.
- Rodger, C. R. *et al.* 1994, 'Is there a delay in the onset of the antidepressant effect of electroconvulsive therapy?', *The British Journal of Psychiatry*, vol. 164, pp. 106-109.
- Rose, D. *et al.* 2003, 'Patients' perspectives on electroconvulsive therapy: systematic review', *British Medical Journal*, vol. 326, pp. 1363-1365.
- Rubin, E. H. *et al.* 1993, 'The nature and time course of cognitive side effects during ECT in the elderly', *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, vol. 6, pp. 78-83.

- Sackeim, H. A. *et al.* 1987, 'Effects of electrode placement on the efficacy of titrated, low-dose ECT', *The American Journal of Psychiatry*, vol. 144, pp. 1449-1455.
- Sackeim, H. A. *et al.* 1991, 'Stimulus intensity, seizure threshold, and seizure duration: impact on the efficacy and safety of electroconvulsive therapy', *The psychiatric Clinics of North America*, vol. 14, no. 4, pp. 803-43.
- Sackeim, H. A. *et al.* 1993, 'Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *The New England Journal of Medicine*, vol. 328, pp. 839-846
- Sackeim, H. A. *et al.* 2000, 'A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities', *Archives of General Psychiatry*, vol. 57, pp. 425-434.
- Sackeim, H. A. *et al.* 2001, 'Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial', *Journal of the American Medical Association*, vol. 285, pp. 1299-1307.
- Sanacora, G. *et al.* 2003, 'Increased cortical GABA concentrations in depressed patients receiving ECT', *The American Journal of Psychiatry*, vol. 160, pp. 577-579.
- Sand-Stromgren, L. *et al.* 1980, 'Factors influencing seizure duration and number of seizure applied in unilateral electroconvulsive therapy', *Acta Psychiatrica Scandinavica*, vol. 62, pp. 158-65.
- Schreiber, M. D. 1994, *Diagnosis and treatment of depression in late life*, American Psychiatric Press, Washington, DC.
- Schulze-Rauschenbach, S. C. *et al.* 2005, 'Distinctive neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in major depression', *The British Journal of Psychiatry*, vol. 186, pp. 410-416.

- Scott, A. I. F. & Turnbull, L. W. 1990, 'Do repeated courses of ECT cause brain damage detectable by MRI?', *The American Journal of Psychiatry*, vol. 147, pp. 371.
- Scovern, A. W. & Kilmann, P. R. 1980, 'Status of ECT: a review of the outcome literature', *Psychological Bulletin*, vol. 87, pp. 260.
- Seager, C. P. & Bird, R. L. 1962, 'Imipramine with electrical treatment in depression. A controlled trial', *The Journal of Mental Science*, vol. 108, pp. 704-707.
- Selvin, B. L. 1987, 'Electroconvulsive therapy', *Anesthesiology*, vol. 67, pp. 367-385.
- Serra, M. *et al.* 2006, 'Maintenance electroconvulsive therapy in elderly psychotic unipolar depression', *Medicina Clínica*, vol. 126, no. 13, pp. 491-492.
- Seymour, J. & Wattis, J. P. 1992, 'Treatment resistant depression in the elderly', *International Clinical Psychopharmacology*, vol. 7, pp. 55-57.
- Shimizu, E. *et al.* 2003, 'Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants', *Biological Psychiatry*, vol. 54, pp. 70-75.
- Shulack, N. R. 1946, 'Exhaustion syndrome in excited psychotic patients', *The American Journal of Psychiatry*, vol. 102, pp. 466-475.
- Simmons, M. L. *et al.* 1991, 'Immunocytochemical localization of N-acetyl-aspartate with monoclonal antibodies', *Neuroscience*, vol. 45, pp. 37-45.
- Small, G. W. 1991, 'Recognition and treatment of depression in the elderly', *The Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 52, no. 1, pp. 1-22.
- Small, J. G. *et al.* 1980, 'Complications with electroconvulsive treatment combined with lithium', *Biological Psychiatry*, vol. 15, pp. 103-112.
- Squire, L. R. & Slater, P.C. 1983, 'Electroconvulsive therapy and complaints of memory dysfunction: a prospective three-year follow-up study', *British Journal of Psychiatry*, vol. 142, pp. 1-8.

- Stevens, J. *et al.* 2001, 'Maintenance electroconvulsive therapy in schizophrenia', *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, vol. 35, pp. 132-133.
- Stoudemire, A. *et al.* 1993, 'Long-term outcome of treatment resistant depression in older adults', *The American Journal of Psychiatry*, vol. 150, pp. 1539-1540.
- Suzuki, K. *et al.* 2003, 'Short-term effect of ECT in middle-aged and elderly patients with intractable catatonic schizophrenia', *The Journal of ECT*, vol. 19, pp. 73-80.
- Suzuki, K. *et al.* 2004, 'One-year outcome after response to ECT in middle-aged and elderly patients with intractable catatonic schizophrenia', *The Journal of ECT*, vol. 20, pp. 99-106.
- Suzuki, K. *et al.* 2005, 'Continuation electroconvulsive therapy for relapse prevention in middle-aged and elderly patients with intractable catatonic schizophrenia', *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, vol. 59, no. 4, pp. 481-489.
- Swoboda, E. *et al.* 2001, 'Maintenance electroconvulsive therapy in affective and schizoaffective disorder', *Neuropsychobiology*, vol. 43, pp. 23-28.
- Tang, W. K. & Ungvari, G. S. 2003, 'Efficacy of electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia: a prospective open trial', *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, vol. 27, no. 3, pp. 373-379.
- Tharyan, P. & Adams, C. E. 2005, 'Electroconvulsive therapy for schizophrenia', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2. Art. No.: CD000076. DOI: 10.1002/14651858.CD000076.pub2.
- Tillotson, K. J. & Sulzbach, W. 1945, 'A comparative study and evaluation of electroshock therapy in depressive states', *The American Journal of Psychiatry*, vol. 101, pp. 455-459.

- UK ECT Review Group 2003, 'Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis', *The Lancet*, vol. 361, pp. 799-808.
- Usok, A. U. & Usok, G. 1996, 'Maintenance ECT in a patient with catatonic schizophrenia and tardive dyskinesia', *Convulsive Therapy*, vol. 12, pp. 108-112.
- Vaidya, V. A. *et al.* 1999, 'Hippocampal mossy fiber sprouting induced by chronic electroconvulsive seizures', *Neuroscience*, vol. 89, pp. 157-166.
- Valentí, M. *et al.* 2007, 'Electroconvulsive therapy in the treatment of bipolar depression', *Actas Españolas de Psiquiatría*, vol. 35, no. 3, pp. 199-207.
- Van Putten, T. *et al.* 1990, 'A controlled-dose comparison of haloperidol in newly admitted schizophrenic patients', *Archives of General Psychiatry*, vol. 47, pp. 755-758.
- Wahlbeck, K. *et al.* 1999, 'Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomised trials', *The American Journal of Psychiatry*, vol. 156, pp. 990-999.
- Wahlund, B. & von Rosen, D. 2003, 'ECT of major depressed patients in relational to biological and clinical variables: a brief overview', *Neuropsychopharmacology*, vol. 28, no. 1, pp. 21-26.
- Weiner, R. D. & Coffey, C. E. 1988, 'Indications for use of ECT', *American Psychiatry Press Review of Psychiatry*, vol. 7, pp. 458-481.
- Weiner, R. D. *et al.* 1986, 'Effects of stimulus parameters on cognitive side effects', *Annals of the New York Academy of Science*, vol. 462, pp. 315-325.
- West, E. D. 1981, 'Electric convulsion therapy in depression: a double-blind controlled trial', *British Medical Journal*, vol. 282, pp. 355-357.

- Wilson, I. C. *et al.* 1963, 'A controlled study of treatments of depression', *Journal of Neuropsychiatry*, vol. 4, pp. 331-337.
- Wu, D. *et al.* 1989, 'Using BPRS and serial numbers and picture recall to test the effectiveness of ECT versus chlorpromazine versus chlorpromazine alone in the treatment of schizophrenia: 40 cases, single blind observations', *Chinese Journal of Nervous and Mental Disorders*, vol. 15, no. 1, pp 26-28.
- Zarate, C. A *et al.* 1997, 'Combined valproate or carbamazepine and electroconvulsive therapy', *Annals of Clinical Psychiatry*, vol. 9, pp. 19-25.
- Zubenko, G. S. *et al.* 1997, 'Mortality of elderly patients with psychiatric disorders', *American Journal of Psychiatry*, vol. 154, pp. 1360-1368.