

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PSIQUIATRIA – DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ESTUDO DA INFLUÊNCIA DA CAFEÍNA SOBRE O EFEITO
ANTIDEPRESSIVO DA PRIVAÇÃO DE SONO EM PACIENTES DEPRIMIDOS.

ALEXANDRE WILLI SCHWARTZHAUPT

Porto Alegre, 2008

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:

PSIQUIATRIA – DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ESTUDO DA INFLUÊNCIA DA CAFEÍNA SOBRE O EFEITO
ANTIDEPRESSIVO DA PRIVAÇÃO DE SONO EM PACIENTES DEPRIMIDOS.

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

ALEXANDRE WILLI SCHWARTZHAUPT

Orientador: Dr. e Prof. Marcelo Pio de Almeida Fleck

AGRADECIMENTOS

A Deus Todo Poderoso pela força e apoio constantes nesta jornada.

Aos meus pais pelo incentivo, amor e carinho que me dão de coração não só nesta jornada, bem como ao longo de toda minha formação da vida.

Ao meu Orientador Marcelo Pio de Almeida Fleck pela paciência, perseverança, integridade e lealdade nesta jornada e pelas palavras e gestos fundamentais que reforçaram a seguir lutando a concluir esta Dissertação de Mestrado. Também deixo aqui o meu eterno agradecimento pelos cinco anos desde o R3 como aluno seguindo como auxiliar voluntário no “front” nas 2^of à tarde na discussão prática dos casos do ambulatório do PROTHUM com os R2s e R3, experiência em aprendizado diagnóstico-terapêutico de uma grandiosidade imensurável.

Aos colegas Alice Schuh, Ellen, Leonardo, Marcos Caldieri no auxílio na coleta de dados.

Ao HCPA por me permitir utilizar a sala de recreação do 4^oNorte da Psiquiatria, local da coleta dos dados, onde os pacientes passavam conosco as noites de privação de sono.

À Vânia pelo excelente apoio, interesse e trabalho na área de Bioestatística desta Dissertação de Mestrado.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas	6
Resumo	9
Summary	11
1. Apresentação	13
2. Revisão da Literatura	15
2.1. Introdução: Transtorno depressivo maior na atualidade, sua repercussão na população e os tratamentos usuais da prática clínica	15
2.2. Tratamentos Alternativos para o Transtorno Depressivo Maior (TDM)	21
2.3. Privação do Sono (PdS)	33
2.3.1. Privação de Sono em indivíduos normais	43
2.3.2. PdS como tratamento isolado ou coadjuvante em pacientes com TDM	46
2.3.3. Privação de Sono em pacientes com síndromes ansiosas ou transtornos de ansiedade (TA)	53
2.4. Uso de cafeína em voluntários sadios	55
2.5. Uso da cafeína em pacientes com TDM	60
2.6. Uso da cafeína na Ansiedade e no Transtorno do Pânico (TP)	61
2.7. Hipótese Adenosinérgica e Neurobiologia dos Transtornos de Humor	62
3. Objetivos	67
4. Hipóteses	68
5. Considerações Éticas	68
6.1. Artigo (versão em Português)	69
6.2 Article (version in English)	89
7. Discussão Geral	108

8. Conclusões	114
9. Referências Bibliográficas	115
10. Anexo A – TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO AO PACIENTES E SEUS FAMILIARES	135
10. Anexo B – Visual Analogic Scale (Escala de Humor de Lader)	138
10. Anexo C – HAM-D 6 itens	139
10. Anexo D - CGI	140

LISTA DE ABREVIATURAS

AD – Anxiety Disorders;

ADs – Antidepressivos;

ADTs – Antidepressivos Tricíclicos;

AG - Transtorno de Ansiedade Generalizada;

BAD – Bipolar Affective Disorder;

BDI – Beck Depressive Inventory;

BDNF -Brain-derived-neurotrophic factor;

BDZ – Benzodiazepines;

BHE - Barreira Hemato-Encefálica;

CGI – Clinical Global Impression;

CID-10 – Código Internacional das Doenças 10º edição;

Cross-over – cruzado;

DM II - Diabete Mellitus tipo II;

DSM-IV-TR – Manual Diagnóstico e Estatístico de transtornos mentais 4ºed. Revisada.

EA – Estudo Aberto;

Ea – Echium Amoenum;

ECR – Ensaio Clínico Randomizado;

ECT – Eletroconvulsoterapia;

EDM – Episódio Depressivo Maior;

EEG – Eletroencefalograma;

EHHT - Eixo Hipotálamo Hipófise Tireóide;

EMT – Estimulação Magnética Transcraniana;

ENV – Estimulação do Nervo Vago;

FDA – Food and Drug Administration;

FS - Fobia Social;

GDNF -Glial-derived-neurotrophic factor;

HAM-D – Hamilton depressão;

HAM-D 6 ítems – Hamilton depressão 6 ítems;

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica;

HDRS – Hamilton Depressive Ratio Scale;

IL-6 – Interleucina 6;

IMAO-A e B – Inibidores da Monoaminoxidase tipo A e tipo B;

IRSS – Inibidores da Recaptação Seletivos da Serotonina;

MADRS – Montgomery Asberg Depressive Rating Scale;

MDD - Major Depressive Disorder;

MDE - Major Depressive Episode;

MTHF – Metiltetrahidrofolato;

NIMH - National Institute of Mental Health;

NGF - Nerve Growth Factor;

NNT – Número Necessário para Tratar;

NREM – No Rapid Eye Moviment;

OMS – Organização Mundial de Saúde;

PA – Panic Attacks;

Pcc - Performance cognitiva psicomotora

PD – Panic Disorder;

PdS – Privação de Sono;

POMS - Profile of Mood States;

PSQI - Pittsburgh Sleep Quality Index;

PVT - Psychomotor Vigilance Task;

RCT - Randomized Clinical Trials;

REM – Rapid eye movement;

RS – Risco de Suicídio;

SEES - Subjective Exercise Experiences Scales;

SD - Sleep deprivation;

SNC – Sistema Nervoso Central;

SNP – “nucleotídeos únicos de polimorfismos”;

SR – Acute Suicidal Risk;

S100B – proteínas protetoras do SNC;

TA – Transtornos de Ansiedade;

TAB – Transtorno Afetivo Bipolar;

TAD – Tricyclic Antidepressants;

TCC – Terapia Cognitivo-Comportamental;

TDCRP - Treatment of Depression Collaborative Research Program;

TDM – Transtorno Depressivo Maior;

TIP – Terapia Interpessoal;

TOC – Transtorno Obsessivo Compulsivo;

TP - Transtorno de Pânico;

T3 – L-Triiodotironina;

T4 – Tiroxina;

VAMS – Visual Analogic Scale;

VEGF – Vascular endothelial growth factor;

Wash-out – ausência de uso de medicação;

WHOQOL-100 – Instrumento de Qualidade de Vida desenvolvido pela OMS/Brasil;

5-HT – Serotonina;

RESUMO

Introdução: A privação de sono (PdS) tem sido utilizada como um estratégia alternativa para o tratamento do Transtorno Depressivo Maior (TDM), contudo sua eficácia e efetividade carecem de estudos homogêneos e de bom delinamento para dar um grau de evidência científica para seu uso na prática diária. Assim sendo, desde a primeira publicação, em 1971, num relato de caso de um paciente com TDM grave tipo melancólico, por Plug e Tölle, o mesmo estava assintomático no dia seguinte à privação total de sono. Contudo, na noite seguinte de sono seus sintomas depressivos retornaram. Nestes quase 40 anos desde esta publicação houve dezenas de estudos em sua maioria relatos de caso, série de casos ou até estudos abertos só que misturando pacientes com TDM com Depressão Bipolar sem mesmo distinguir se tipo I ou II.

A cafeína com seu efeito estimulador poderia ser uma alternativa para facilitar a privação de sono. No entanto, não há dados sobre o sua potencial influência no efeito antidepressivo da PdS. O objetivo deste estudo é avaliar o efeito da cafeína na PdS em pacientes deprimidos unipolares moderados a graves não psicóticos.

Métodos: Ensaio Clínico randomizado, duplo cego, cruzado, comparando cafeína contra placebo em pacientes deprimidos moderados a graves submetidos à privação total de sono (PdS). Os pacientes foram avaliados por itens da escala de Lader, HAMD- 6 itens, CGI Severidade e Melhora Global. *Resultados:* Foram avaliados 20 pacientes. Os pacientes que usaram cafeína mantiveram o mesmo escore de energia pré e pós-privação de sono (item energético-letárgico da escala de Lader) enquanto os do grupo placebo diminuíram o escore de energia pós-privação de sono. ($p = 0,0045$). Não houve diferença entre o grupo cafeína e placebo nos demais itens da escala de Lader.

Conclusão: O uso combinado de cafeína e PdS pode ser uma estratégia útil para manter os pacientes mais acordados sem o prejuízo do cansaço da PdS em pacientes ambulatoriais deprimidos. Contudo, mais estudos envolvendo pacientes que tenham

respondido à PdS são necessários para verificar se a cafeína também não interfere nos resultados deste grupo.

Palavras Chaves: Transtorno Depressivo Maior, Transtornos de Humor, Alterações do Ciclo Sono Vigília, Privação de Sono, Adenosina, Cafeína, Transtornos de Ansiedade, Transtorno do Pânico, Tratamentos Alternativos, Neurobiologia e Neurociência.

SUMMARY

Introduction: Sleep deprivation (SD) has been used as an alternative approach to treat major depressive disorder (MDD), however the efficacy and the effectiveness needs studies with homogeneity and better delineation to strengthen the evidence based medicine to the use in the practical daily use. Besides, since the 1^o publication in 1971 of a case report, by Plug and Tölle, in that one patient with severe melancholic depressive disorder achieved remission in the next day after a total sleep deprivation. However his depressive symptomatology was back after the next night of sleep. Since this almost 40 years, a lot of papers were published, and the majority were case report, case reports and open trials with patients with MDD, bipolar depression without make difference between type I or II.

Caffeine, due to its stimulating effect, could be an alternative to promote sleep deprivation. However, there are no data about its potential influence on the antidepressive effect of SD. The objective of this study is to assess the effect of caffeine on SD in non-psychotic patients with moderate to severe unipolar depression.

Methods: Randomized, double-blind, crossover clinical trial comparing caffeine and placebo in moderate to severe depressed patients who underwent total sleep deprivation (SD). The patients were assessed with items of the Bond-Lader Scale, the 6-item Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-6), and the Clinical Global Impression (CGI)-Severity/Improvement.

Results: Twenty patients participated in this study. The patients who consumed caffeine presented the same score of energy before and after sleep deprivation (lethargic-energetic item of the Bond-Lader scale), while the patients in the placebo group had a reduced score of energy after sleep deprivation ($p = 0.0045$). There was no difference between the caffeine and placebo groups in the other items of the Bond-Lader scale.

Conclusion: The combined use of caffeine and SD can be a useful strategy to keep the

patient awake without impairing the effect of SD on depressed outpatients. However, further studies involving patients who have responded to SD are needed in order to verify if caffeine also does not interfere with the results in this group.

Keywords: Major Depressive Disorder, Affective Disorders, Circadian Cycle Alterations, Sleep Deprivation, Adenosine, Caffeine, Anxiety Disorders, Panic Disorder, Alternative Treatments, Neurobiology and Neuroscience.

1. APRESENTAÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é atualmente a 4ª causa de incapacitação funcional, com previsão, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a ser a primeira causa em países em desenvolvimento e segunda em países desenvolvidos em 2020, (Fleck, 2006). É a 1ª causa de suicídio (Caliyurt e Guducu (a), 2005; OMS Saúde Mental).

Além de sua gravidade, O TDM apresenta uma prevalência alta. A prevalência anual em nosso meio é de 10% ao ano (Almeida-Filho et al, 1997) e de 17% na vida de um indivíduo. Em geral, com os tratamentos antidepressivos atualmente empregados as taxas de remissão obtidas variam de 30-40% com uso de 1 antidepressivo. Observa-se também que 30 a 40% dos pacientes são resistentes a uma seqüência de estratégias antidepressivas, vindo a necessitar estratégias mais complexas de polifarmacoterapia com índices progressivamente menores de sucesso. Com isto, pelo menos 12% até 20 % mantêm-se cronicamente sintomáticos (Fleck, 2006).

Assim sendo, a busca por tratamentos mais eficazes e eficientes aumenta cada vez mais, tanto para novos medicamentos e psicoterapias como para tratamentos alternativos.

A Privação do Sono (PdS) é um dos tratamentos alternativos possíveis. Possui seus primeiros estudos publicados há aproximadamente 30 anos, mas só nos últimos anos vem melhorando sua metodologia para avaliação quanto à sua aplicabilidade clínica.

A presente dissertação consta de duas partes. A primeira é uma revisão sistemática da literatura em relação ao uso da privação de sono no transtorno depressivo maior unipolar. Na segunda parte é apresentado um ensaio clínico randomizado duplo

cego, cruzado, cafeína contra placebo em pacientes submetidos à restrição de sono completa em pacientes deprimidos moderados a graves.

Esperamos poder ter algumas respostas sobre a restrição de sono em nosso meio e sobre a interferência da cafeína sobre a restrição do sono em pacientes deprimidos moderados a graves.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Revisamos via PubMed, Bireme, PsychoINFO e Lylacs utilizando as seguintes palavras chaves: *Major depressive disorder AND sleep deprivation AND not bipolar*, *Major depressive disorder AND adenosine*, *Major depressive disorder AND caffeine* e *Major depressive disorder AND caffeine AND sleep deprivation*, sem data de início até 23/09/2007, restringindo-se a seres humanos. Não conseguimos nenhum ensaio clínico randomizado (ECR), estudo aberto (EA) ou série de casos com a tríade *Major depressive disorder AND caffeine AND sleep deprivation*. Também o mesmo ocorreu no cruzamento entre *Major depressive disorder AND caffeine* de onde obtivemos apenas uma revisão (Broderick e Benjamin, 2004). Foram selecionados ensaios clínicos randomizados (ECR), estudos abertos (EA) e na ausência de ambos série de casos de pacientes com o cruzamento de *Major depressive disorder AND sleep deprivation AND not bipolar*. Também foram avaliados as principais revisões existentes. Foram excluídos estudos que contenham na amostra pacientes bipolares pois estes parecem ter uma resposta à PdS e evolução distinta do TDM. Também foram revisados os efeitos de sono em pessoas saudáveis e indivíduos com ansiedade ou transtornos de ansiedade. Finalmente revisou-se o papel da cafeína em indivíduos normais, em pacientes deprimidos e pacientes ansiosos.

2.1. Introdução: Transtorno depressivo maior na atualidade, sua repercussão na população e os tratamentos usuais da prática clínica.

O diagnóstico de TDM e seu equivalente “Episódio depressivo” consta nas duas principais classificações internacionais: CID 10 e DSM IV – TR.

O TDM atualmente é entendido de forma dimensional desde a depressão “normal”, ou seja, conjunto de sintomas com prejuízo funcional significativo que não

seja secundário a outros fatores (ex: 1º episódio depressivo leve a moderado) a depressões graves psicóticas. Este espectro leva em conta à intensidade, a duração, a persistência e a interferência no funcionamento diário fisiológico e psicológico do paciente e a desproporção da sintomatologia em relação ao fator desencadeante quando este existente.

Os psicofármacos são a primeira escolha do tratamento do TDM tanto por sua eficácia quanto pela sua universalidade de uso, apresentando nível de evidência I para tratamento agudo da depressão moderada a grave. Abaixo seguem as categorias dos mesmos com diferentes mecanismos de ação e seus respectivos medicamentos genéricos associados para o tratamento do TDM (Medcenter, 2006):

1) Inibidores da Monoaminoxidase (I-MAO):

1A) I-MAO A: Tranilcipromina e Fenelzina (esta não comercializada no Brasil);

1B) I-MAO B: Moclobemida;

2) Antidepressivos Tricíclicos (ADT):

Amitriptilina, Clomipramina, Imipramina, Nortriptilina.

3) Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS):

Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina, Fluvoxamina, Citalopram, Escitalopram.

4) Inibidor Seletivo da Recaptação de Noradrenalina (ISRN):

Reboxetina, Maprotilina (tetracíclico)

5) Inibidores da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina (IRSN):

Venlafaxina, Milnaciprano (recentemente retirado do mercado brasileiro), Duloxetina.

6) Antagonistas Serotoninérgicos e Inibidores de Recaptação:

Trazodona e Nefazodona (antigo Serzone – fora do mercado brasileiro).

7) Inibidores da Recaptação de Dopamina e Noradrenalina:

Bupropiona

8) Ação Noradrenérgica e Serotoninérgica Específicas:

Mirtazapina e Mianserina.

9) Otimizador da Velocidade de Recaptação de Serotonina:

Tianeptina.

10) Inibidor Seletivo da Recaptação Pré-Sináptica de Dopamina:

Amineptina.

11) Agonista Melatoninérgico (MT1 e 2) e antagonista do receptor serotoninérgico 5HT2c:

Agomelatina (a ser lançado no Brasil em 2008).

Além dos antidepressivos, outras formas de tratamento do episódio depressivo maior (EDM) são bastante utilizadas e com eficácia reconhecida entre elas a psicoeducação, psicoterapia e eletroconvulsoterapia.

A psicoeducação do paciente e sua família pelo médico ou profissional de saúde demonstra resultados importantes na adesão ao tratamento (Fleck, 2006).

Existem diversos modelos de psicoterapia utilizados na depressão embora a Terapia Interpessoal (TIP) e Terapia Cognitivo Comportamental (TCC) são as que apresentam resultados mais bem documentados nestes últimos 30 anos (Weissman, 2007).

Já a Terapia Cognitiva Comportamental (TCC) é a forma de psicoterapia mais estudada e também comprovadamente eficaz para o tratamento agudo do TDM (Depression Guideline Panel, 1993; Friedman et al, 2006, Thase et al, 2007). A TCC tem sido considerada uma alternativa para pacientes que não respondem à medicação (Thase et al, 2007) de forma isolada ou em associação com medicação, especialmente

em pacientes com TDM leve a moderado. Seus resultados não diferem da mesma estratégia de quem não respondeu à primeira tentativa de uso de AD quer trocando-o por um outro quer potencializando-o com mais uma medicação no tratamento agudo (Thase et al, 2007).

Uma revisão de 34 trabalhos demonstrou que a TCC em grupoterapia é superior à ausência de tratamento, não confirmando superioridade à TIP ou psicofarmacoterapia. Os autores colocam como próximo objetivo a criação de uma teoria prática para a grupoterapia em TCC para o TDM (Oei e Dingle, 2007).

Existem vários estudos de eficácia da TIP na fase aguda da depressão quer isolada quer com medicação. No primeiro estudo de DiMascio et al, 1979, a associação de psicoterapia com imipramina se mostrou mais eficaz do que as monoterapias. Neste estudo, a medicação agiu mais rapidamente nos sintomas neurovegetativos enquanto a psicoterapia agiu no humor, apatia, ideação suicida, trabalho e interesse. Ao final, o grupo com psicoterapia apresentou melhora funcional na área social. Após as 16 semanas de tratamento os pacientes entravam em wash-out e eram reavaliados em 1 ano e se observava que não mantinham os índices de remissão e melhora do final das 16 semanas de tratamento.

O projeto mais importante que avaliou os resultados de psicoterapia nas depressões foi desenvolvido pelo *National Institute of Mental Health* (NIMH) e é conhecido como o *Treatment of Depression Collaborative Research Program* (TDCRP). (Elkin et al, 1989; Fawcett et al, 1987; Hill et al, 1992). Resultados deste projeto mostraram que, em pacientes com depressão leve a moderada, não houve diferença entre os grupos imipramina isolada, imipramina em combinações com TIP ou TCC, ou ainda TIP ou TCC isoladas. Já em pacientes mais severos a imipramina +

manejo clínico foi a estratégia com melhor desempenho sendo que a TIP foi superior ao placebo, enquanto a TCC não foi superior ao placebo (Klein et al, 1993).

Shea et al, 1992, realizam um estudo agudo similar aos outros acima e seguiu a coorte por 18 meses dos pacientes que tinham obtido remissão e encontrou taxas de recaída de 36% para TCC, 33% para TIP; 50% para imipramina e 33% para o placebo.

Já Sotsky et al, 1991, acharam fatores de bom prognóstico de resposta à TIP como uma baixa disfunção social no início do tratamento, bem como maior severidade do TDM, maior prejuízo funcional e dificuldade no trabalho sendo estes últimos 3 na associação da TIP mais imipramina. Os fatores de mau prognóstico são déficits sociais severos no início do tratamento e pacientes graves com dificuldade de concentração. Finalmente, Frank, 1991, observou que os terapeutas que mais se mantivessem no foco da TIP apresentaram melhores resultados na fase aguda quanto na fase de manutenção de 1 vez ao mês. Sotsky, 1997, mostrou o poder da aliança terapêutica para os tratamentos (Weissman et al, 2000).

Um estudo foi realizado para avaliação do efeito agudo e principalmente do efeito do tratamento de manutenção numa amostra de mulheres. Neste estudo 39% da amostra preferiu realizar TIP semanal + IRSS e as demais somente TIP semanal. Na fase aguda a TIP isolada teve uma taxa de remissão de 66%. Na fase de manutenção, por 2 anos, as que remitiram foram randomizadas para TIP semanal, quinzenal ou mensal até recaírem ou completarem os 2 anos. Das pacientes que fizeram TIP isolada na fase aguda 26% tiveram recaída e das que usaram TIP + IRSS e seguiram randomizadas só com TIP 50% tiveram recaída. Contudo não houve diferença estatística entre as diferentes dosagens de sessões entre os grupos na fase de manutenção. Os autores concluem que quem realizou com sucesso o tratamento na fase aguda só com TIP parece razoável mantê-lo mensalmente na fase de manutenção, contudo quem fez o

tratamento com TIP + IRSS na fase aguda deve manter o AD + a TIP mensal para tentar prevenir as taxas mais altas de recaída (Weissman et al, 2007).

Já a Eletroconvulsoterapia (ECT) está indicada para EDM graves e/ou psicóticos, pacientes que também apresentem risco de suicídio (RS) grave, depressões resistentes, refratárias ou pacientes com EDM que não toleram as medicações (Fleck, 2006). Meta-análises recentes tem mostrado que a ECT é a forma mais eficaz de tratamento antidepressivo sendo superior a medicação (Geddes et al, 2003; Pagnin et al, 2004; Kho et al, 2003).

Como nenhum dos tratamentos classicamente utilizados tem índices de resposta e remissão plenamente satisfatórios, a busca por tratamentos alternativos e seus preditores de resposta permanecem justificada na literatura.

2.2. Tratamentos Alternativos para o TDM

Tratamentos alternativos recebem esta definição por serem tratamentos não completamente consagrados, necessitando ainda estudos que permitam uma maior confirmação quanto à sua eficácia, segurança e/ou efetividade para a prática diária.

Descreveremos a seguir brevemente os tratamentos alternativos para depressão.

2.2.1 – Estimulação Magnética Transcraniana (EMT):

A EMT é um método não-invasivo e indolor que consiste no uso de ondas eletromagnéticas com o objetivo de estimular o córtex cerebral (quando utilizado em alta frequência) ou inibi-lo (quando utilizado em baixa frequência) (Klein et al, 1999). Não produz convulsões e tem tido melhores resultados quando direcionado a áreas potencialmente disfuncionais como o giro do cíngulo no TDM tipo Melancólico. Tem ainda resultados controversos conforme revisão sistemática da literatura (Martin et al, 2002), sendo ainda indicada para casos leves a moderados ou como terapia coadjuvante (Sadock e Sadock, 2007).

Em 2005 Couturier em sua meta-análise novamente mostrou nos principais estudos de ECRs não haver diferença estatisticamente significativa em relação aos grupos “controles”.

2.2.2 – Fototerapia:

A fototerapia foi introduzida em 1984 e mostrou-se mais eficaz em pacientes com TDM do tipo sazonal. Este tipo é mais comum em áreas que ficam por boa parte do ano com períodos curtos de sol, como, por exemplo, latitudes acima do paralelo 50 do hemisfério norte e sul. Em 75% dos casos são mulheres dos 40-55anos e a taxa de

melhora com fototerapia varia de aproximadamente 33% em unipolares a 90% em TAB tipo II, com média de 60-80%. Há descrições na literatura de que esta forma de terapia pode causar virada maníaca ou hipomaníaca. A amplitude em geral vai de 1500 a 10000 lux por sessão sendo que cada vez mais têm se utilizado faixas em torno de 2500 lux. O paciente fica exposto por 1-2h de luz artificial antes do amanhecer, sendo orientado a não olhar diretamente para a luz (Sartori e Poirrier, 1996). O tratamento por 2 semanas aparentemente tem melhores resultados do que o de 1 semana. A fototerapia também tem outras utilidades principalmente em problemas de sono em idosos e como coadjuvante em tratamentos para TDM (Gross e Gysin; 1996; Sadock e Sadock, 2007).

Loving et al, 2005, publicaram um ECR de fototerapia contra placebo em 81 idosos e em diferentes escalas de depressão e não acharam diferença estatística entre os grupos com taxa de melhora de 16%.

2.2.3. Estimulação do Nervo Vago (ENV):

Nos estudos em pacientes epiléticos a ENV passou a demonstrar efeito positivo sobre o humor. Desde então, passou-se a utilizar desta intervenção mediante um dispositivo eletrônico implantado na pele semelhante a um marcapasso. Estudos preliminares têm demonstrado que um número significativo de pacientes com TDM crônico recorrente obteve remissão com ENV. Alguns estudos mostram que o aumento do tônus vagal, quer por efeito anticolinérgico dos ADTs quer em indivíduos que já apresentem na fase basal um tônus basal aumentado, melhoram a resposta antidepressiva significativamente. (Chambers e Allen, 2002).

Nemeroff, 2006, em sua ampla revisão, destaca o crescente aumento de estudos da ENV para pacientes com TDM resistente aprovada pelo FDA em julho de 2005. Comenta a dificuldade da metodologia quanto a não poder realizar estudos duplos cegos

e que na maioria dos estudos a taxa de remissão em 10 a 12 semanas de aplicação foi de aproximadamente 15% em pacientes com TDM resistente severos. E a taxa de resposta em torno de 30%, levando em média 48 dias para obter estes resultados. A maioria dos pacientes que responderam e seguiram com o tratamento de manutenção mantinha-se estável ao final de 2 anos.

Não se sabe por qual mecanismo a ENV exerce seu papel antidepressivo apenas que o nervo vago se conecta com o sistema nervoso entérico e quando estimulado pode causar a liberação de peptídeos que atuam como neurotransmissores (Sadock e Sadock, 2007).

2.2.4. Acupuntura:

Até o dado momento, as evidências mais fortes do efeito da acupuntura são sobre sua eficácia analgésica (Sadock e Sadock, 2007). No entanto, alguns estudos (Sadock e Sadock, 2007) têm demonstrado eficácia em auxiliar os pacientes dependentes de drogas (álcool, cocaína e opióides – Stefani e Rinaldi, 1982; Lu et al, 2004) a aumentarem suas chances de conclusão das desintoxicações (Lu et al, 2004). Além disso, a acupuntura parece diminuir a fissura pelo álcool. (Trümpler et al, 2003; Kunz et al, 2007).

Manber et al, 2004, realizou um ECR duplo-cego piloto em gestantes depressivas (HAM-D $17 \geq 14$) durante 8 semanas (fase aguda) dividindo as 61 gestantes em 3 grupos: A - Acupuntura especificada para depressão; B – Acupuntura não especificada para depressão e C – Massagem. As pacientes eram consideradas respondedoras se tivessem HAM-D < 14 ou uma redução $\geq 50\%$ na HAM-D em relação ao seu basal. Seus resultados foram promissores já que o grupo A teve taxa de resposta de 69%, o grupo B teve 47% de resposta e o grupo C teve 32% de resposta na fase

aguda, com NNT de 2,7. Nas pacientes que quiseram seguir por mais 10 semanas pós-parto, o Grupo A foi estatisticamente superior ao grupo B com NNT de 2,8. Finalmente estes dados preliminares indicam que a acupuntura pode vir a ser um método antidepressivo durante a gestação e preventivo no puerpério. Replicações de estudos de maior “n” e multicêntricos são necessários para confirmar estes resultados, especialmente pois, neste estudo foi considerado taxa de resposta na HAM-D <14 e não < que 8.

2.2.5. Vitaminas:

A deficiência de vitaminas (exs: folato, B12, B1) podem estar associado a um episódio depressivo. As pessoas de maior risco são as que se submetem a cirurgias gastrointestinais, as dependentes de álcool, os idosos sem suporte e as pessoas cronicamente doentes.

A deficiência de niacina foi muito comum durante as expedições de descobrimentos dos continentes e levava ao quadro clínico de pelagra com a tríade característica de lesões cutâneas, distúrbios gastrointestinais e sintomatologia psiquiátrica como irritabilidade, instabilidade emocional, progredindo para depressão grave e desorientação, perturbações da memória, alucinações e paranóia.

A depleção fulminante de B12 pode levar a síndrome de Wernicke-Korsakoff. Na síndrome de Wernicke temos a tríade ataxia, oftalmoplegia e em casos mais graves confusão mental. Já a síndrome de Korsakoff pode levar a uma encefalopatia permanente com amnésia retrógrada e anterógrada além de possíveis sintomas psicóticos (Sadock e Sadock, 2007).

Em cirurgias gástricas pode se desenvolver a anemia perniciosa com sintomas de apatia, mal-estar, humor deprimido, confusão e déficit de memória. A reposição de B12 de forma adequada tende a reverter o quadro.

A deficiência de folato apresenta como sintomas mais comuns à depressão e demência. No decorrer destes pode acrescentar-se paranóia, psicose, agitação e confusão. Anticonvulsivantes como fenitoína, primidona e fenobarbital podem contribuir na depleção de folato. Além deles os anticoncepcionais orais e a reposição de estrógenos também podem contribuir. A reposição adequada de folato tende a restaurar a saúde do paciente (Sadock e Sadock, 2007).

Dados recentes confirmam a indicação do uso diário de folato (5mg/dia VO de ácido fólico) em mulheres que planejam ter um filho podendo diminuir a chance de uma mau formação fetal (Neuhouser e Beresford, 2001). Por outro lado, o uso de folato tem sido contra-indicado em pacientes com câncer (Kim, 2006 e 2007).

Em pacientes deprimidos tem se encontrado um índice aumentado do polimorfismo MTHFR C677T (Kelly et al, 2004), implicado na rota do metabolismo do metiltetrahidrofolato (MTHF) a forma mais comum de atravessar a Barreira Hemato-Encefálica (BHE). Mesmo as vezes com níveis séricos adequados os polimorfismos impedem a equivalência com os níveis cerebrais (Mischoulon e Raab, 2007). Um ECR duplo-cego fluoxetina 20mg/dia potencializado por ácido fólico versus placebo em pacientes com níveis basais de folato normais demonstrou que a associação ativa reduziu os sintomas depressivos e os efeitos colaterais quando comparado à associação placebo + fluoxetina de forma significativa em mulheres (Coppin e Bailey, 2000). Semelhantemente, Alpert et al, 2002, também potencializando pacientes que responderam parcialmente ou não responderam a 4 semanas de fluoxetina utilizando uma forma de ácido fólico que se converte em MTHF e nesta amostra houve uma

importante redução dos sintomas e 19% tiveram remissão dos sintomas. Finalmente, a potencialização dos AD com MTHF podem ajudar a melhorar os quadros depressivos e reduzir seus efeitos colaterais, contudo mais estudos são necessários, incluindo outros AD para confirmação destes resultados (Fava, 2007).

A descrição dos quadros também citados acima tem importância a seguirmos alertas na investigação e tratamento em quadros depressivos com sintomatologia atípica e especialmente à crescente realização de cirurgias bariátricas.

2.2.6. Aminoácidos:

O L-triptofano usado individualmente não mostrou resultados importantes e satisfatórios no tratamento do TDM (Sadock e Sadock, 2007). No final de 1989 foi descoberta sua relação com a síndrome de eosinofilia-mialgia devido às suas impurezas. A mesma se apresenta por dores musculares intensas nas extremidades associado a processos inflamatórios atingindo a pele (Kaufman et al, 1990), vasos (Smith et al, 1990), pulmões (Strumpf et al, 1991; Campagna et al, 1992), polineuropatias (Seidman et al, 1991), músculos estriados (Seidman et al, 1991), músculos cardíaco (provocando um caso de cardiomiopatia restritiva relatado por Berger et al, 1994, evoluindo para insuficiência cardíaca congestiva grau III), através de esclerose e fascíte destas áreas afetadas, tendo um relato de caso de morte por insuficiência respiratória (Campagna et al, 1992). A síndrome eosinofilia-mialgia causada pelo L-Triptofano e suas impurezas e as graves conseqüências acima relatadas fizeram o governo americano retirar o produto do mercado (Sadock e Sadock, 2007).

Já a fenilalanina que se converte em tirosina tem sido utilizada com selegilina e vem mostrando êxito em pacientes com TDM refratário (Sadock e Sadock, 2007). Amsterdam tem realizado vários trabalhos com a IMAO-A, selegilina, e em parceria

com Bodkin e Amsterdam, 2002, realizou um estudo duplo cego selegilina 20mg/dia transdérmica via adesiva versus placebo em pacientes com TDM em restrição de tiramina e mostrou pela escala de HAM-D e MADRS a superioridade da droga de forma estatisticamente significativa. O único efeito colateral foi do adesivo, não tendo diferenças de hiper ou hipotensão entre os grupos.

2.2.7. Ervas:

O *Hipericum perforatum* (erva de São-João) vem sendo testada sistematicamente no uso em pacientes com TDM. Seus maiores problemas são a metodologia dos seus estudos bem como a pureza do seu extrato. Até o momento, ela vem sendo considerada como uma opção para pacientes com TDM leves/ leves - moderados (Linde et al, 1996) como veremos a seguir:

Fava et al, 2005 realizaram um ECR duplo-cego de *Hipericum perforatum* 300mg 3x/dia contra placebo e fluoxetina 20mg/dia. O objetivo principal era a melhora na HAM-D 17itens. O *Hipericum perforatum* teve taxas superiores de melhora estatisticamente significativas em relação à fluoxetina; contudo, não apresentou diferença em relação ao placebo. Também houve uma tendência de maior remissão no grupo do *Hipericum perforatum* (38%) quando comparado à fluoxetina (30%) e placebo (21%). Pontos interessantes deste estudo é que o efeito colateral mais comum do *Hipericum perforatum* foi a cefaléia ao invés da rash cutâneo que foi maior no placebo do que no *Hipericum perforatum*. Ao longo das 8 semanas não teve nenhum abandono nos pacientes que usavam *Hipericum* enquanto que 4 pacientes abandonaram o estudo por efeitos colaterais nos pacientes em uso de fluoxetina. Partindo de alguns destes pressupostos Murck et al, 2005, fizeram uma análise secundária deste estudo separando pacientes com sinais vegetativos/melancólicos de depressão em cada um dos grupos e

fizeram a re-análise dos dados (n = 27). A fluoxetina não teve diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo. A diferença global mostrou que o *Hipericum perforatum* foi estatisticamente superior à fluoxetina e ao placebo quando aplicado à pacientes com sintomatologia vegetativa. Um ponto controverso deste estudo foi a utilização de uma dose fixa de 20mg/dia de fluoxetina quando sabidamente alguns pacientes se beneficiam de doses superiores (40 a 60 mg). Outro ponto chave no uso do *Hipericum perforatum* é o cuidado da contracepção já que o mesmo anula o efeito dos anticoncepcionais orais (Moore, et al, 2000).

Um ECR iraniano testou o extrato da erva *Echium amoenum* (Ea) que uma flor que cresce nas montanhas do Norte do Iraque e é conhecida popularmente por seus efeitos ansiolíticos e antidepressivos na região. Assim pesquisadores da Universidade de Tehran, Sayyah et al, 2006, fizeram ECR duplo cego contra placebo do Ea na dose de 125mg 3x/dia por 6 semanas em pacientes com TDM com HAM-D 17 itens com score ≥ 18 . O Ea foi estatisticamente superior ao placebo na 4^o semana e teve forte tendência de se manter superior na 6^o semana (P = 0.07). As limitações do estudo são o baixo n, baixas doses e pouco tempo de estudo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto aos efeitos colaterais.

2.2.8. Hormônios da Tireóide:

O tratamento com T3 e T4 vem sendo comprovado como método adjuvante no tratamento de pacientes com TDM. Especialmente aqueles que associam T3 com ADTs como segundo passo a quem não respondeu só ao ADT apresenta resultados positivos estatisticamente significativos (Joffe et al, 1993), corroborados pela meta-análise de Aronson et al, 1996, que chegou a um NNT de 4,3. Nierenberg et al, 2006, potencializando, pacientes resistentes a dois tratamentos com lítio ou T3 encontrou

remissão máxima com T3 de até 50Mcg/dia de 24,7% contra 15,9% com o lítio. Não houve diferenças estatísticas entre os grupos.

2.2.9. Estrógenos e Progesterona:

A Progesterona tem demonstrado efeito depressogênico, especialmente no período perimenopausa/menopausa (Gazner, 2005). Já os estrógenos têm resultados muito conflitantes e não parecem ser mais eficazes que os antidepressivos neste período. (Gazner, 2005). Agora com seus efeitos de aumento do risco de câncer de mama e doença cardiovascular seus estudos e uso têm-se limitado (Sadock e Sadock, 2007).

2.2.10. Melatonina:

A melatonina é um hormônio liberado pela glândula pineal no início do sono e se usado em doses 0.2 a 6mg pode ser um hipnótico. Em reação a seus efeitos antidepressivos, Dolberg et al, 1998, demonstrou que a melatonina melhora a qualidade do sono em pacientes com TDM, mas não a sintomatologia depressiva. Tan et al, 2007, demonstra num estudo longitudinal controlado que o uso da fluoxetina 20mg/dia não altera a secreção de melatonina ao após 4 semanas de uso. Lôo et al, 2002, em um ensaio clínico compararam agomelatina (um agonista melatoninérgico de M1 e M2 e antagonista seletivo do receptor 5HT2C) versus placebo em 711 pacientes com TDM grave. A agomelatina foi estatisticamente superior ao placebo em 8 semanas de tratamento pela MADRS e CGI na dose de 25mg/dia. Em recente ECR de Kennedy e Emsley, 2006, confirmam estes resultados. Entretanto, há estudos em andamento de agomelatina a curto e longo prazo para comprovarem estes resultados, contudo até o momento os estudos que vêm sendo publicados desta medicação apresentam problemas metodológicos. Também a escolha da medicação de comparação (venlafaxina) propicia

o aumento de chances de melhores resultados nas escalas escolhidas que aferem o sono, além da sintomatologia depressiva. Já que a venlafaxina piora o sono na fase aguda do tratamento como veremos adiante (Salin-Pascual et al, 1997; Luthringer et al, 1996). Mesmo assim, a agomelatina é um novo antidepressivo de uma nova classe que pode vir a ser uma ferramenta importante no tratamento do TDM.

Em um outro ECR de descontinuação abrupta a agomelatina não demonstrou síndrome de descontinuação quando comparado a paroxetina na 1ª semana ($p < 0,001$) (Montgomery, et al., 2004). Aqui novamente vale lembrar que a paroxetina é amplamente conhecida por sua síndrome de descontinuação na parada abrupta, propiciando resultados positivos para a agomelatina.

2.2.11 Psicocirurgia:

Foi introduzida em 1935 por Jacobsen e Fulton para tratamento de epilepsias e transtorno da dor crônica intratáveis. Até o fim dos anos 40 foram realizadas mais de 5 mil cirurgias/ano, em sua maioria a lobotomia (ablação do lobo frontal com efeito calmante em pacientes extremamente agressivos). Com o surgimento dos antipsicóticos e outras medicações nos anos 50 estas técnicas foram caindo em desuso (Sadock e Sadock, 2007).

Só recentemente ressurgiu o interesse da psicocirurgia para pacientes psiquiátricos devidos ao refinamento das técnicas e sua maior precisão através da realização de implantes radioativos, criotestes, coagulação elétrica, feixe de prótons, e ondas de ultra som (Sadock e Sadock, 2007).

A principal indicação é a presença de um transtorno mental intratável debilitante, crônico, que não tenha respondido a qualquer outro tipo de tratamento. Uma diretriz importante é que o quadro clínico deve ter-se mantido inalterado por 5 anos

apesar de todos os esforços e tentativas terapêuticas aplicadas. O TDM e o Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC) intratáveis são 2 opções potencialmente responsivas à psicocirurgia. A presença de sintomas vegetativos e ansiedade aumentam a chance de sucesso (Sadock e Sadock, 2007).

Quando bem selecionados os pacientes tem uma probabilidade de êxito de 50 a 70% e apenas 3% pioram (Sadock e Sadock, 2007). A melhora pode seguir ao longo dos próximos 1 a 2 anos e os pacientes podem voltar a responder a psicofarmacologia e terapias comportamentais novamente. Convulsões ocorrem em menos de 1% (Sadock e Sadock, 2007). As capacidades cognitivas tendem a melhorar e alterações indesejáveis da personalidade não têm sido observadas (Sadock e Sadock, 2007).

2.2.12. Exercício físico:

As diferentes formas de exercício físico e sua frequência e duração têm obtido resultados interessantes quanto ao manejo no TDM. Bartholomew et al, 2005, testaram, em um ensaio clínico com pacientes com TDM, 20 pacientes em repouso comparando com 20 pacientes em exercício aeróbico em esteira com 60-70% de sua capacidade cardíaca, todos estes avaliados pela escala de POMS (Profile of Mood States) para avaliação aguda de humor e pela escala SEES (Subjective Exercise Experiences Scales). O teste foi realizado durante 30 minutos em uma única vez e as escalas aplicadas 5 minutos antes do início, 5 minutos após o início, ao final dos 30 minutos e aos 60 minutos após o início. Ambos os grupos mostraram melhora na maioria das escalas sem diferença estatisticamente significativa. Somente no aumento do vigor e na sensação de bem-estar é que o grupo do exercício teve superioridade estatisticamente significativa.

Já o exercício crônico moderado e regular tem se demonstrado benéfico em pacientes com TDM, inclusive em idosos (Blumenthal et al, 1999; North et al, 1990;

Sadock e Sadock, 2007). Babyak et al, 2000, mostraram que o exercício regular pode ter ação preventiva contra o TDM.

2.3. Privação do Sono (PdS)

A associação entre depressão e alteração de sono é bastante prevalente. Por exemplo, o sintoma de insônia de paciente com EDM chega a aproximadamente 90%. Contudo, a insônia não pode ser considerada uma PdS e sim um sono fragmentado o que pode explicar a ausência de ter um efeito antidepressivo.

Existe uma relação direta entre TDM e a arquitetura do sono (Benca et al, 1992; Le Bon, 2005; Ringel e Szuba, 2001). Os achados mais constantes nos pacientes com TDM são a fragmentação do sono, diminuição da eficiência do sono, dificuldade de adormecer, aumento dos estágios 1 e 2 do sono, redução do sono profundo/ ondas lentas (ou estágios 3 e 4), diminuição da latência do sono REM, aumento da atividade do sono REM e aumento da duração do sono REM no início da noite. (Benca et al, 1992; Caliyurt e Guduco, 2005b).

2.3.1. Subtipos de PdS, aplicações e suas diferenças:

A PdS começou a ser investigada no final da década de 60 principalmente em pacientes bipolares TIPO I descrito no consagrado livro de Goodwin e Jamison, 1990. Plug e Tölle, 1971, conseguiram reverter o estado depressivo unipolar melancólico severo com insônia de um paciente que com a PdS estava assintomático no dia seguinte.

Atualmente tem-se uma estimativa de que a cada 100 pacientes que forem submetidos a PdS por uma noite aproximadamente 60 deles estarão em remissão no dia seguinte (Wu e Bonnye, 1990; Wehr, 1990).

Para podermos entender melhor como as alterações do sono e medicações podem contribuir ou não para o efeito da PdS primeiro devemos nos inteirar de que a maioria dos pacientes deprimidos tem sua arquitetura do sono alterada em relação aos indivíduos sadios. Achados como aumento da latência para o sono; aumento da

porcentagem de sono REM e de sua densidade; diminuição da manutenção do sono; diminuição da porcentagem de ondas lentas; diminuição da latência do sono REM são as alterações mais usuais em pacientes depressivos (Calyurt e Guducob, 2005). Estes achados podem ter variação quanto ao sexo, idade, severidade do EDM, mas se distinguem claramente dos indivíduos sadios e de outras patologias que também tem a arquitetura de seu sono alterado como Transtorno do Pânico, Transtorno de Ansiedade Generalizada, TOC, Esquizofrenia, Demência severa e Transtorno de Personalidade Borderline (Bon, 2005). Contudo, os achados de alterações na arquitetura do sono não distinguem o subtipo de depressão, exceto no caso da distinção entre depressão psicótica de não psicótica (Stefos et al, 1998). Por exemplo, Bon, 2005, em sua revisão, afirma que os achados de alteração na arquitetura do sono podem chamar-se de espectro depressivo.

Ringel e Szuba, 2001, em sua revisão sobre o potencial mecanismo das terapias do sono para a depressão colocam as diferentes formas de PdS estudadas e seus resultados até aquele momento. Referem que a privação de sono total tem igual eficácia do que a privação parcial do sono tardia (2:00 – 22:00). Novamente Ringel e Szuba, 2001, referem que a privação de sono precoce (22:00 – 02:00) mostra-se inefetiva para o efeito antidepressivo.

Ainda que existam poucos dados, a privação do sono REM não apresenta um efeito antidepressivo significativo após semanas de aplicação (Grözinger et al, 2002). No entanto, a necessidade de acompanhamento através da polissonografia dificulta sua aplicação na prática clínica. Outros métodos de privação de estágios do sono através da polissonografia estão em estudo (Grözinger et al, 2002).

Um ponto que dificulta a aplicabilidade clínica da PdS é que os pacientes precisam estar acompanhados durante a restrição para evitar cochilos já que estes

reduzem o efeito antidepressivo. Mais detalhadamente Hemmeter et al, 1998, em seu estudo com um grupo de 12 pacientes, sem controles, mediram através da Escala Analógica Visual (Lader e Bond, 1971), Desempenho cognitiva psicomotor (Pcc) e EEG (Eletroencefalograma) nos pacientes sob privação de sono das 01h30 da madrugada até as 10h da noite, monitorando as aferições durante 3 dias, sendo a PdS no 2 dia. Observaram que quanto maior o índice de acúmulo de cochilos (microsleep) avaliados pelo EEG, pior eram as chances de respostas positivas à PdS ($p < 0,05$), especialmente no final da madrugada e na manhã. O índice de resposta tanto em relação ao humor quanto aos aspectos cognitivos foi de 42%, sendo diretamente correlacionado com a pequena taxa de cochilos ($p < 0,05$). Outro dado interessante é que os acompanhantes não são capazes de perceber estes pequenos cochilos.

O uso de medicação de ação antidepressiva na noite seguinte à privação e o conseqüente retorno ao sono faz com que os sintomas depressivos voltem em cerca de 47-59% (Wirz-Justice e van den Hoofdakker, 1999). Wu e Bonny, 1990, referem que dentro de 2 dias após a noite de PdS a taxa de recaída chega a 83% em pacientes sem medicação de ação antidepressiva, sendo que aqueles que após a PdS voltam a dormir de manhã tem pior prognóstico dos que voltam a dormir a tarde ou à noite (Ringel e Szuba, 2001).

Um dos grandes problemas nestes 30 a 40 anos de estudos em privação de sono é a heterogeneidade da metodologia dos estudos envolvidos bem como a falta de recursos para realizá-los (Wirz-Justice e van den Hoofdakker, 1999; Leibenluft e Wehr, 1992). Leibenluft e Wehr, 1992 comentam em sua análise de 13 artigos de PdS que além das diversas dificuldades metodológicas nenhum destes estudos tinha grupo controle tipo placebo, na época.

A própria definição de PdS está longe de obter um consenso: diversos investigadores delimitam a quantidade de horas conforme suas diretrizes. Por exemplo, Amsterdam et al, 2001, definem PdS total como deixando os pacientes acordados 36h e na PdS parcial 19h. Usando esta definição, Amsterdam et al, 2001, usando PdS (contudo não refere se total ou parcial) em pacientes resistentes a duas tentativas de medicações antidepressivas mostraram uma taxa de resposta de 55%.

O trabalho de Kuhs e Tölle, 1991, e de Elsenga, 1997, mostram que a resposta à PdS não é influenciada por sexo, idade, número prévio de hospitalizações e tratamentos bem como duração ou severidade do episódio depressivo.

Os pacientes que não respondem ficam com o mesmo humor depressivo ou até piores (Wirz-Justice e van den Hoofdakker, 1999). Entretanto, quando o paciente não responde na 1ª vez ele tem 27% de chance de responder na 2ª PdS. E quando não responde a 2 tentativas de PdS tem 20% de chance de responder a terceira. Finalmente quando não respondeu a 3 tentativas de PdS terá então apenas 9% de chance de ter sucesso na 4ª aplicação de PdS. (Pühringerl et al, 1975; Fähndrich, 1988; Gordijn et al, 1995).

O uso em pacientes depressivos bipolares parece ser mais efetivo do que em pacientes com TDM em especial aqueles que tiveram pelo menos 3 EDMs (Barbini et al, 1998). Contudo, estudos como o de Colombo et al, 1999, mostraram taxa de virada maníaca de 4,9% e hipomaníaca de 5,8%, e nos cicladores rápidos as taxas de virada podem chegar a 25% na PdS total (Wirz-Justice e van den Hoofdakker, 1999). Pacientes bipolares chegam a ter taxas de resposta de 70% versus 42% dos unipolares. Os pacientes com variação de humor ao longo do dia que ainda se mantêm com classificação de TDM tem boa resposta à PdS, sendo que talvez muitos destes possam

ser pacientes com transtorno afetivo bipolar tipo II (Barbini et al, 1998; Smeraldi et al, 1998).

O mais forte dos preditores de resposta à PdS é seu *nível de alerta e de ativação* antes de iniciar a PdS. Quanto mais alerta e mais ativado e menos cansado mais chances de resposta terá. (Szuba et al, 1991; Bouhuys et al, 1989 e 1995). Outros preditores de resposta parecem ser a *variabilidade do humor ao longo do dia*, bem como ter o diagnóstico de Transtorno Afetivo Bipolar (TAB), (Wirz-Justice e van den Hoofdakker, 1999). Já entre os pacientes com TDM os do tipo “*melancólico*”, (75% vs 48% - Wu e Bunney, 1990), têm taxas de melhor resposta (Wirz-Justice e van den Hoofdakker, 1999). Nos estudos Phüringer, et al, 1975, e Fähndrich, 1988, com um total de 80 pacientes, os que responderam a uma PdS 44% passaram a ser respondedores repetitivos.

Outros possíveis preditores de respostas têm sido o alto metabolismo no giro anterior ventral bem como no córtex medial pré-frontal, achados congruentes em vários estudos (Wu et al, 1999; Wirz-Justice e van den Hoofdakker, 1999; Ringel e Szuba, 2001).

As escalas de auto preenchimento parecem apresentar melhores resultados, contudo, baixos níveis na urina ou no líquido de metabólitos da atividade simpaticomimética periférica e demonstrações de altas concentrações de atividade noradrenérgica tem-se fortalecido como um potencial preditor de resposta à PdS (Beutler et al, 2003).

Christodolou et al, 1978, revelam em seu estudo de PdS total que a mesma pode ter caráter profilático antidepressivo. Vários autores tem tentado usar o método da PdS Total seguida nas noites seguintes a fase do sono é postergada em várias horas e assim

sucesivamente a cada noite aumentando a chance de sucesso entre 61 a 100% (Ringel e Szuba, 2001).

Várias teorias tentam explicar de forma única ou de forma interdependente as modificações ocorridas durante a PdS que levam a eutimia de forma abrupta (de um dia para o outro) diferindo, em relação ao início de ação, da maioria das estratégias antidepressivas clássicas.

- Dopamina – parece ser um dos neurotransmissores principais envolvido na PdS pois nota-se que nos respondedores à PdS têm baixo índice de ácido homovalínico (metabólico da dopamina) no líquido enquanto os não respondedores mantêm níveis normais. Ademais, no estudo de Benedetti et al, 1996, (em pacientes bipolares) a Amineptina impediu o efeito antidepressivo da PdS. Além disso, na noite seguinte às PdSs as taxas de ácido homovalínico tenderam a aumentar com o sono normal. Finalmente parece que a PdS aumenta a liberação de dopamina pelos neurônios, o que se nota na prática pela melhora dos sintomas parkinsonianos, inclusive o piscar dos olhos (Ebert e Ebmeier, 1996; Ringel e Szuba, 2001);

- Serotonina – dentro do estudo do papel da serotonina na PdS há várias teorias controversas sobre o papel da serotonina na PdS. Benedetti et al, 1999, recentemente localizaram um polimorfismo no receptor do gen ativador 5-HT e o papel da ativação sugere uma melhor resposta à PdS. Contudo, Neumeister et al, 1998, provocaram a depleção experimental de triptofano a qual levou abruptamente a quedas nos níveis do líquido do Sistema Nervoso Central (SNC) de triptofano e serotonina o que não impediu a ação antidepressiva da PdS levando aos autores concluírem que existam outros neurotransmissores e neuromoduladores envolvidos além da serotonina (Ringel e Szuba, 2001).

- Norepinefrina – o aumento da norepinefrina e de seus metabólitos encontrada em respondedores da PdS tem que ser vista com cautela já que pode ser secundária ao aumento de atividade locomotora (Szuba et al, 1991). Além disso, o aumento da atividade tireoidiana pode ser um viés de confusão nestes achados (Szuba et al, 1992; Ringel e Szuba, 2001).

- Eixo Hipotálamo Hipófise Adrenal – resultados ainda controversos não permitem tirar uma conclusão sobre o papel deste eixo na PdS. Pode estar ligada a rota da ação dopaminérgica (Bouhuys et al, 1990; Heiser et al, 2000; Kuhs et al, 1996).

- Eixo Hipotálamo Hipófise Tireóide (EHHT) – A desregulação do EHHT é visto em até 25 a 30% dos pacientes com depressão. Níveis mais altos de T4 geralmente predizem uma chance de boa resposta a uma noite de PdS (Kasper et al, 1988). Ao mesmo tempo uma resposta a PdS tende a aumentar os níveis de TRH, TSH, T4 e T3. Esta teoria parece ser uma das mais promissoras, já que o estudo de Szuba et al, 1992, em que administrou TSH há meia-noite produziu um rápido, robusto, apesar de transitório, efeito antidepressivo mesmo na ausência da PdS.

- Alterações no ciclo do sono – Vem-se confirmando que, em pacientes deprimidos, há uma redução na latência do sono REM, aumento de sua atividade principalmente no início da noite (Calyurt e Guducob, 2005) e uma diminuição nas ondas lentas do sono NREM. As modificações após o sucesso da PdS parece ser de aumento total do tempo de sono, redução na latência do sono, e aumento das ondas lentas do sono NREM (Ringel e Szuba, 2001; Jindal e Thase, 2004).

Pacientes em EDM têm uma taxa de insônia de 90% e de hipersonia de 5-8% (Thase e Kupfer, 1987). Pacientes com insônia crônica e trabalhadores de turnos e que dormem poucas horas/dia têm risco de desenvolverem depressão dentro do período de 1-3 anos (Ford e Kamerow, 1989).

Os medicamentos antidepressivos (AD) potencialmente podem influir no sono. Quando os estudos de psicofarmacoterapia em pacientes com TDM associados com PdS são revisados, nota-se que existem diferentes resultados com o mesmo fármaco dependendo da metodologia utilizada. Em geral os antidepressivos (AD) pioram a síndrome das pernas inquietas. Quanto aos mesmos veremos sua ação sobre o sono nas principais classes abaixo, já que cada vez mais estão sendo utilizados na PdS conjuntamente (Bon, 2005):

I-MAO A: Fenelzina (ex) – diminui o sono REM ao longo de semanas (Akindele et al, 1970; Bon, 2005);

I-MAO B: Moclobemida: dados controversos (Monti, 1989; Minot et al, 1993);

ADT: a supressão do sono REM é quase imediata neste grupo, sendo que a Clomipramina produz uma profunda supressão do mesmo (Lacey et al, 1977). Contudo, a longo prazo, os ADT parecem levar progressivamente a esta supressão do sono REM (Lowy et al, 1971). Ao mesmo tempo os ADT aumentam o tempo de ondas lentas, excetuando-se a Clomipramina (Passouant et al, 1975).

Tetracíclicos: a Maprotilina reduz o sono REM e tende a aumentar a fase 2 e o sono delta dos pacientes depressivos (Nicholson e Pascoe, 1986).

IRSS:

- Fluvoxamina: suprime o sono REM, prolonga a latência do sono REM porém não altera o sono delta (Kupfer et al, 1991);

- Paroxetina: reduz o tempo total de sono e a eficiência do sono em pacientes com EDM, enquanto aumenta a latência para o sono, e o sono REM diminui (Stanep et al, 1995; Sharpley et al, 1996).

- Fluoxetina: aumenta os despertares noturnos, diminui a eficiência do sono, diminui o sono delta, sono REM é diminuído e a latência do mesmo é aumentada

(Rush et al, 1998; Armitage et al, 1997; Gillin et al, 1997).

- Sertralina: aumenta a latência do sono e diminui o tempo de sono REM (Winokur et al, 1992).

- Citalopram: suprime o sono REM (van Bommel et al, 1993).

Os IRSS exacerbam a síndrome das pernas inquietas (Roth, 1997)

Trazodone: em baixas doses de 100 a 150mg/noite reduz o sono REM e aumenta o sono de ondas lentas e subjetivamente é visto como um estimulador da qualidade do sono (Montgomery et al, 1983). Já em doses maiores de 400-600mg/dia houve um aumento total do tempo de sono e das ondas lentas sem modificação do sono REM (Mouret et al, 1988).

IRSN: a Venlafaxina aumenta o tempo de ficar acordado bem como os estágios do sono 1, 2 e 3 e o sono REM foi muito suprimido e latência do sono REM prolongada (Salin-Pascual et al, 1997; Luthringer et al, 1996).

NaSSA: a Mirtazapina mostrou uma diminuição da latência do sono (indução facilitada) e aumento do sono delta (Ruigt et al, 1990). Houve menores despertares noturnos. Em pacientes com TDM, a eficiência do sono e o tempo do sono melhoram apesar de não haver alteração do sono REM (Winokur et al, 1998).

Tianeptina parece melhorar o sono de maneira subjetiva do ponto de vista dos pacientes (Poirier et al, 1993).

A polissonografia pré-medicamentosa poderia auxiliar na escolha do melhor medicamento a ser usado. Por exemplo, pessoas com aumento do sono delta geralmente tem boa resposta (Bon, 2005). Já altos níveis de densidade de sono REM estariam associados a um pior prognóstico.

Nissen et al, 2001, realizaram um ECR em que 16 pacientes passaram 2 noites avaliando seu sono sob polissonografia e seus tipos de ondas, fases, duração e períodos

da noite. Após isso, realizaram uma noite de PdS e verificam que pacientes que tinham ondas delta principalmente no início da noite pré-PdS responderam melhor à Pds (74,8%) pela HAM-D 6 que tinham poucas ondas delta pré-PdS (taxa de resposta de 12,9%). Finalmente tanto Nissen et al, 2001, quanto Bon, 2005, vêem os pacientes com alta taxa de sono delta como potenciais bons respondedores à PdS, mas mais estudos controlados são necessários para confirmar esta suposição de Bon (2005).

2.3.1. Privação de Sono em indivíduos normais:

A maioria da literatura em indivíduos normais advém principalmente pelos potenciais danos que a PdS vem causando especialmente em trabalhadores de turnos. A falta de um ciclo regular sono vigília de forma crônica acaba prejudicando a energia e motivação, a capacitação processamento da informação e da memória do indivíduo e a capacidade de realização de tarefas mais complexas (Wlodarczyk et al, 2002; Graw et al, 2004). Além disso, os indivíduos tendem a ficar mais irritáveis e deprimidos bem como mais suscetíveis a doenças físicas, (Buysse e Ganguli, 2002; Beutler et al, 2003) como Diabete Mellitus tipo II (DM II), Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), os problemas cardíacos e a obesidade. Existem hipóteses que relacionam privação do sono e dano ao sistema imunológico, além de evidências que relacionam prevenção de doenças físicas com sono regular de 7h por noite. (Postgraduate Medicine 2002, Buysse e Ganguli, 2002; Kripke et al, 2002).

Scott et al, 2006, foram mais longe em seu estudo cruzado avaliando a PdS e exercício na cognição, performance motora e humor. Seus principais resultados foram de que pacientes privados de 30h de sono sem exercício tiveram um tempo de reação mais lento. Também os pacientes com PdS tiveram significativamente menos vigor, mais fadiga e depressão, esta avaliada pela escala de POMS. Beutler et al, 2003, ainda coloca a irritabilidade, sonolência, ansiedade e até dificuldade de pensar com clareza como outros achados freqüentes na PdS aguda em sujeitos normais. No estudo de Beutler et al, 2003, novamente há um aumento no tempo de reação do pacientes submetidos a PdS até 60h. Tanto a sonolência quanto o tempo de reação foram piorando à medida que se aumentava a PdS. Houve um número importante de pacientes com depressão moderada avaliada pela BDI.

É crescente na literatura o número de publicações referente a sujeitos que trabalham em profissões de turnos associado a um número excessivo de horas de trabalho. Rosen et al, 2006, avaliaram uma coorte de 47 residentes de medicina interna que antes do início da residência e ao final do 1º ano. Não houve prejuízo aparente na mensuração das últimas 24 horas. No entanto, na última semana os residentes que haviam dormido menos horas do que o usual da população apresentavam maior sonolência, depressão moderada, exaustão emocional e menor preocupação com a empatia. Não houve escalas para avaliar os potenciais prejuízos secundários destas aferições contudo o comitê do Programa de Residência em Medicina Interna da Universidade da Pensilvânia revelou que todos seus alunos obtiveram performances adequadas para serem aprovados naquele ano. Entretanto, nada foi mencionado se em algum ou em alguns desses residentes foi aferido se houve algum acidente de trabalho, acidente de carro, ou mesmo uma pequena diminuição em seu desempenho.

Rétey et al, 2006, realizam um ECR duplo-cego, cruzado utilizando cafeína contra placebo com 40h de privação de sono aplicando em 2 grupos saudáveis: um sensível à cafeína e outro não-sensível, isto é, que usasse a cafeína à tarde e à noite e não tivesse problemas de sono. Estes indivíduos foram avaliados pelo PVT (Psychomotor Vigilance Task) e por variações na localização de ondas cerebrais e suas frequências durante o teste. A PdS piorou o desempenho no grupo placebo especialmente nos pacientes sensíveis à cafeína. Em contrapartida foi nestes mesmos pacientes que as 2 doses de 200mg de cafeína na privação de sono fez com que seus testes tivessem melhora, ou seja, efeitos da cafeína em pacientes sensíveis à cafeína. Finalmente, quanto maior o prejuízo nas tarefas neuro-comportamentais durante uma privação de sono maior o potencial de melhora com o uso da cafeína. Associado a isso, alterações na frequência do EEG e sua distribuição no encéfalo tanto na PdS quanto no

voltar a dormir levou os autores a concluírem que a adenosina tem um papel importante no ciclo sono-vigília em especial sua homeostase e nas tarefas diárias neurocognitivas. Variações individuais importantes podem ocorrer devido à sensibilidade genética individual relacionada a polimorfismos do genes envolvidos com a adenosina como, por exemplo, o c.1976T>Cpolymorphism do gene do receptor A2a.

2.3.2. Privação de sono como tratamento isolado ou coadjuvante em pacientes com TDM:

Os estudos que envolvem a privação de sono como tratamento isolado ou como coadjuvante são relativamente poucos e a maioria com problemas metodológicos. Na sua maioria, são séries de casos, estudos abertos, ou pequenos estudos randomizados ou de *cross-over*. Além disso, apresentam amostras heterogêneas misturando pacientes unipolares e bipolares e mesmo sem distingui-los se tipo I ou II. Os estudos que envolvem pacientes bipolares não serão descritos nesta dissertação como já foi mencionado.

A privação de sono exclusiva do sono REM demonstrou-se efetiva em 3 semanas de tratamento no estudo de Vogel et al, 1975, sendo que o efeito antidepressivo foi aparecendo mais ao final do estudo. Ou seja, são necessárias várias semanas para que este tipo de privação de sono possa mostrar algum resultado.

Em contrapartida Grözinger et al, 2002, fizeram um ECR duplo cego controlado em 10 dias consecutivos de acompanhamento do sono NREM (n=13) versus supressão progressiva do sono REM (n=14) associado a 50mg de trimipramina em ambos os grupos e não achou diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle. Concluiu que talvez este modelo de PdS necessite mais dias para apresentar um resultado positivo. O total de perdas foi de n=3 em cada grupo e os efeitos colaterais mais comuns foram ataques de pânico, ansiedade e insônia.

Graw et al, 1998, avaliaram em um ensaio longitudinal controlado de 11 mulheres com TDM tipo sazonal comparado com 8 controles, aplicando 40h de PdS. Os pacientes foram avaliados com HAM-D 6 itens, Lader, CGI e escala de Von Zerssen, 1976. Os pacientes com depressão sazonal apresentaram resposta de 52% e taxa de

recaída na noite de recuperação de sono de 63%. Os autores concluem que estas taxas não diferem das taxas da literatura quanto à resposta aos outros subtipos de TDM. Uma limitação do estudo foi que pequenas variações nas escalas de depressão já foram consideradas como resposta à PdS.

O estudo de Wiegand et al, 2001, aplicam 6 PdS totais em 3 semanas em uma série de 18 casos de pacientes com TDM em uso de Amitriptilina 150mg/dia/fixo. Dos 18 pacientes que entraram no estudo 12 seguiram até o final sendo que a maioria que saiu foi por estar em remissão e outros por vontade própria (66% concluíram o estudo). Neste estudo Wiegand et al, 2001, mostram ausência de padrão de seqüência de resposta, entre respondedores e não respondedores, bem como ausência de um padrão definido de resposta ao longo das semanas do experimento. O artigo levanta dúvidas quanto aos preditores de resposta à PdS e questionamentos das porcentagens de resposta a cada nova tentativa de PdS que falha.

Bump et al, 1997, em seu ensaio aberto confirmam a dificuldade de tratar pacientes idosos que podem levar até 12 semanas para apresentar resposta ao antidepressivo o que lhes causa grande sofrimento e maior taxa de abandono das medicações. Em seus 13 pacientes idosos com TDM moderados a graves eles aplicaram 1 noite de privação de sono (36h) seguida por uma noite de recuperação de sono em que os pacientes passavam a usar paroxetina 10mg/noite. Após 3 noites as doses eram ajustadas de acordo com a necessidade de cada paciente (até 50mg/dia) avaliadas pela HAM-D 17 itens. O objetivo principal era avaliar a melhora após 12 semanas de tratamento e o objetivo secundário era verificar qual já era a taxa de melhora após 2 semanas de tratamento. O método de aferição foi a escala Sleep deprivation depression rating scale. Após 2 semanas de tratamento a taxa de melhora (HAM-D < 10) foi de 69% sendo estatisticamente significativa e após 12 semanas subiu para 85%. Os autores

acharam correlação significativa entre o uso de 36h de PdS seguidos de paroxetina e os resultados positivos nas 2 primeiras semanas. Apesar do interessante resultado já na 2ª semana, falta um modelo teórico capaz de explicar de que forma 36h de PdS poderia ser capaz, após a noite de recuperação de sono, de interferir na potencialização da paroxetina iniciada posteriormente. Também nos pacientes que melhoraram houve uma diminuição da latência do sono, um aumento na eficiência do sono e aumento do tempo de sono delta. Em uma análise secundária do estudo de Bump et al, 1997, Hernandez et al, 2000, realizaram a avaliação dos idosos após 2 semanas de *wash-out* (4 semanas para fluoxetina), utilizando HAM-D 13 itens como medida basal, pós PdS e pós-noite de recuperação do sono. Após isso, os pacientes passaram a usar paroxetina de 20 até 50mg/dia. O estudo mostrou que os pacientes após a PdS e após a noite de recuperação de sono não tiveram correlação com a melhora ocorrida após quase 12 semanas de uso de paroxetina.

Reynolds III et al, 2005, realizaram um ECR duplo cego em que compararam três grupos após 10 dias de *wash-out*. O grupo A: PdS + paroxetina até 20mg/dia (n=27); Grupo B: placebo + PdS (n=27); Grupo C; Paroxetina até 20mg/dia (n=26). Os pacientes realizaram uma noite de PdS e seguiram os tratamentos por 14 dias, avaliados pela escala de HAM-D 17 itens. O grupo da paroxetina (isolada) foi o que teve melhores resultados com uma taxa de resposta de 46% e uma taxa de remissão de 38%. Já o grupo placebo + PdS teve uma taxa de resposta de 41% e de remissão de 22%. Finalmente o PdS + paroxetina teve uma taxa de resposta de 22% e de remissão 11%. Dos 130 pacientes iniciais somente 80 seguiram o protocolo. Esses achados foram o oposto da hipótese do estudo de que a paroxetina iria acelerar o processo de resposta e remissão dos pacientes idosos com resultados conflitantes com o estudo de Bump et al, 1997. Apesar do bom delineamento uma possível crítica é a de que 14 dias é pouco

tempo para avaliação de resposta a tratamento.

Neste estudo, Reynolds III et al, 2005, apontam 5 itens, no seu ponto de vista, necessários hoje para realizar um estudo de metodologia confiável na PdS.

1. Critérios pré-determinados para os resultados serem considerados clínica e estatisticamente significativos;
2. Avaliações clínicas freqüentes;
3. Esquema de dosagens medicamentosas agressivas;
4. Tamanho adequado de amostras;
5. Presença de grupo placebo;

Em um estudo aberto, Calyurt e Guduco (a), 2005, compararam ao longo de 4 semanas 6 PdS parciais tardias (3x/semana) associadas a sertralina 50-100mg/dia com sertralina isolada 50-100mg/dia. Foram seguidos 24 pacientes utilizando a HAM-D 21ítems e a HAM-A. Observou-se que no tratamento combinado a taxa de resposta (\geq 50% de diminuição na HAM-D) foi de 85,81% versus 47,39% no grupo de monoterapia com sertralina, resultado estatisticamente significativo. Neste mesmo estudo, avaliaram a qualidade de vida dos pacientes em ambos os grupos através do instrumento WHOQOL – 100. No tratamento combinado 5 dos 6 domínios do instrumento apresentaram diferenças estatisticamente significativa, sendo que apenas o domínio Nível de Independência não apresentou.

Num segundo estudo com a mesma amostra, o objetivo principal foi o de avaliar através do PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) a qualidade subjetiva dos pacientes quanto à melhora no sono após a aplicação do protocolo acima descrito em 4 semanas. Diferente do esperado pelos autores, a monoterapia mostrou-se melhor aceita pelos pacientes do que o grupo da associação de PdS parcial tardia. As escalas subjetivas

preenchidas pelos pacientes e o nº de sessões de PdS diferenciaram-se de uma avaliação objetiva, por ex: EEG, após uma única noite de PdS. (Caliyurt e Guducob, 2005).

Padberg et al, 2002, realizaram um estudo aberto com PdS tardia utilizando 33 pacientes com TDM com pelo menos 1 semana livre de medicação. Os pacientes foram avaliados pela HAM-D 21 itens e 6 itens após a noite de PdS tardia, 1ª noite de recuperação do sono e 2ª noite de recuperação do sono. Os escores de resposta foram avaliados da seguinte maneira: HAM-D < 9, remissão; redução \geq 50% na HAM-D, resposta; redução \geq 25% na HAM-D, resposta parcial e redução < 25% na HAM-D, ausência de resposta. Após o 5º dia da PdS tardia era iniciada as EMT 5 x na semana por 2 semanas no total de 10 sessões, aplicando-se no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo. Trinta e oito por cento dos pacientes responderam a PdS tardia mas ao final do 5 dia já tinham retornado a seus escores basais da HAM-D 6 itens. Quanto a EMT repetitiva após 2 semanas 24 pacientes estavam em remissão, 42% tinham respondido ao procedimento e 57% tinham resposta parcial. O interessante neste estudo é que os pacientes que responderam à PdS tardia tiveram uma correlação inversa aos que responderam a EMT repetitiva, não caracterizando uma noite de PdS Total efetiva como preditora de resposta à EMT.

Já em relação ao uso conjunto do ECT e PdS estudos antigos eram mais conflitantes e negativos. Gilabert et al, 2004, demonstram em seu ensaio clínico que a PdS pode ser um potencializador do ECT especialmente por permitir manter níveis necessários de energia baixos a serem aplicados ao paciente para se obter a convulsão, não criando a tolerância a cada nova aplicação (Baghai et al, 2006).

Os estudos de Baxter et al, 1986, Benedetti et al, 1999, e Szuba et al, 1994, são estudos que demonstram que a PdS associado ao lítio em pacientes em EDM ajuda a

manter o efeito AD, contudo nestes estudos há presença significativa de pacientes com TAB;

Giedke, 2004, em uma carta ao editor do *Journal of Affective Disorders* coloca uma visão mais sombria sobre o uso da PdS. Apresenta como índice de resposta a uma noite de PdS a taxa de 40 a 50% . Afirma que os pacientes geralmente se impressionam menos com os resultados observados pelas escalas auto-aplicáveis do que os melhores resultados obtidos pelas escalas aplicadas pelos observadores. Após dormir na noite seguinte, um grande número de pacientes sente-se novamente deprimido, levando há uma pobre adesão à PdS.

Giedke comenta o estudo de Wiegand et al, 2001, em que a variação na HAMD-6 itens e escalas auto aplicáveis de variação de humor não mostraram ser estatisticamente significativas e não ter importância clínica após 5 PdS intercalados ao longo de 2 semanas e meia. Salienta os problemas metodológicos da maioria dos estudos e que isto dificulta delimitar uma recomendação baseada em evidência. Finalmente, conclui que, baseado nos estudos disponíveis, é possível afirmar que PdS pode oferecer um efeito moderado e passageiro. A PdS, a seu ver, só terá seu uso clínico expandido quando seus efeitos a longo prazo forem determinados.

Em contrapartida, Wiegand, 2004, responde em carta ao editor de Giedke, dizendo concordar que com o nível de evidência científica até o momento, não seria de propor a um paciente como uma escolha irrefutável o uso da PdS. No entanto, considera que embora a evidência de eficácia seja fraca, ela não é inexistente, especialmente nos protocolos de uso repetitivo.

Wiegand discorda de Giedke sobre a inexistência de dados que já demonstrem algum benefício a longo prazo da PdS. Ele coloca que existe uma discrepância nos resultados entre as escalas de auto preenchimento e as preenchidas pelos observadores

no TDM e especialmente na PdS o que não invalida os dados. Finalmente Wiegand acha que a PdS deve ser claramente discutida com o paciente quanto ao seu real potencial e concorda com Giedke que há muito o que se fazer para reavaliar e fortalecer a evidência científica sobre a PdS, especialmente com metodologias adequadas.

2.3.3. Privação de Sono em pacientes com síndromes ansiosas ou transtornos de ansiedade (TA):

Roy-Byrne et al, 1986, compararam três grupos: um de pacientes com depressão, um de pacientes com transtorno de pânico e um grupo controle. Evidenciaram uma melhora estatisticamente significativa após 40h de PdS no grupo com depressão em relação aos outros grupos. O grupo de Transtorno de Pânico (TP) teve piora de seus sintomas com taxa de 40% de ataques de pânico durante o dia seguinte à PdS. Os grupos não usaram medicação durante o procedimento e foram monitorados por Eletroencefalograma (EEG) de cateter nasal para avaliar alterações especialmente lobo temporal. Não foram encontradas alterações de EEG, nem mesmo nos pacientes com ataques de pânico, mesmo quando faziam a hiperventilação ou foto estimulação. Apesar do aumento da taxa de ataques de pânico e ansiedade no grupo dos pacientes com Transtorno de Pânico a avaliação geral não demonstrou diferenças estatisticamente significativas em relação ao grupo controle.

O ensaio clínico de Labbate et al, 1998, compararam três grupos de pacientes até então nunca testados nesta metodologia: Ansiedade Generalizada (AG), Fobia Social (FS) e um grupo controle. Estes grupos foram expostos a 32h de PdS. A única alteração estatisticamente significativa foi de melhora na Hamilton Ansiedade no grupo AG, sendo as demais comparações negativas. Os autores postulam que a PdS é um método potencialmente eficaz nos transtornos afetivos, em especial TDM, mas ineficaz ou potencialmente prejudicial nos Transtornos Ansiosos.

Labbate et al, 1997, em uma carta ao editor avaliam os estudos de PdS em pacientes com TA. Destaca que os poucos estudos existentes não só não demonstram melhora como muitas vezes pode haver piora da sintomatologia ansiosa. Comenta o estudo de Joffe que comparou três grupos: pacientes com TP, pacientes com Transtorno

Obsessivo Compulsivo (TOC) e grupo controle. Os 3 grupos foram acompanhados por uma noite de PdS e o Grupo de TP teve 60% de ataques de pânico e o grupo de TOC teve 1 paciente com ataque de pânico incompleto. Não houve diferenças estatisticamente significativa entre os grupos.

2.4. Uso de cafeína em voluntários saudáveis:

Smith, 2002, na sua revisão sobre o efeito da cafeína no comportamento humano observa um efeito benéfico se consumida em dosagens moderadas de 250mg/dia, com melhor desempenho com 400mg/dia. Destaca que existe uma predominância de estudos da ação aguda da cafeína sobre indivíduos hígidos e muito pobre nos da ação de efeitos crônicos. Alerta também sobre a heterogeneidade das metodologias aplicadas nos estudos dificultando sua análise para a aplicabilidade clínica. Até o momento, os dados sugerem que o uso moderado da cafeína pode exercer os seguintes efeitos sobre o ser humano:

- deixar as pessoas mais alertas e menos cansadas (Rusted, 1999; Warburton e Templer, 1995);
- aumentar a ansiedade em doses acima de 300mg/dia também em indivíduos hígidos (Lieberman, 1992).
- aumentar a tensão e irritabilidade para uns e ter um efeito positivo sobre o humor em outros em doses acima de 600mg/dia usados agudamente (Loke, 1988; Sicard et al, 1996).
- modificar negativamente o humor, levando a ansiedade crônica semelhante ao Transtorno de Ansiedade Generalizada (Greden, 1974; Lader e Bruce, 1986), bem como dores de cabeça tipo enxaqueca em situações de abstinência nos dependentes da cafeína (consumo de 1000 a 1500mg/dia de cafeína). Também na abstinência a aumento do cansaço e sonolência. Além disso, a um prejuízo significativo no desempenho destes indivíduos (Schuh e Griffiths, 1997).

Smith, 2002, refere que não há uma definição clara de uma síndrome de abstinência específica o que pode afetar os achados até agora descritos. O efeito da cafeína no desempenho do indivíduo hígido difere dos animais segundo o autor por

diferença no metabolismo da mesma, sendo a cafeína um bloqueador do neuromodulador adenosina. Este bloqueio ativa várias outras vias entre elas as da norepinefrina. Geralmente estas outras rotas são ativadas apenas quando o indivíduo é exposto a doses 20 a 30 vezes maiores do que as doses usuais do dia a dia. Não há achados que comprovem que doses moderadas alterem a função sensorial dos indivíduos. Contudo, em doses de 200-400mg/dia à melhora no tempo de reação dos indivíduos e melhora na escolha dentro do tempo de reação destes indivíduos. Também está claramente evidente que mesmo em baixas doses a cafeína melhora a vigilância. O uso de cafeína também demonstra melhora no desempenho de tarefas cognitivas simples, mas ainda não se provou ser efetiva em tarefas cognitivas complexas. Finalmente, parece que a cafeína pode para alguns indivíduos causar tremores, ou piora do controle motor fino (Smith, 2002).

Recentes achados têm apontado que a cafeína além de diminuir o tempo de reação também diminui o tempo para o processamento de um novo estímulo e preparo para reação (McLellan et al, 2005). Contudo, não se conseguiu provar que a cafeína consiga reduzir a resistência à distração. A cafeína demonstrou ser eficaz em manter o nível de atenção e vigilância do início dos testes ao final dos mesmos. Isto foi demonstrado em testes em trabalhadores noturnos que precisavam manter a atenção e vigilância em seus trabalhos para a segurança e eficácia dos mesmos (Lieberman, 1992).

Smith, 2002, também cita os trabalhos de Bonnet e Arand, 1994, que demonstraram que um cochilo mais cafeína antes do trabalho são mais efetivos do que o cochilo isolado. A cafeína aumenta a latência do sono e reduz o tempo de sono, principalmente na primeira metade da noite. Essas alterações estão mais relacionadas com o metabolismo de cada indivíduo do que com a dose ingerida. Doses usuais de cafeína ingeridas pela maioria da população tendem a não causar distúrbios de sono.

Lorist e Tops, 2003, em seu artigo de revisão sobre cafeína, fadiga e cognição destacam vários aspectos importantes.

A cafeína é rápida e quase totalmente (99%) absorvida no trato gastro intestinal para a corrente sanguínea. O pico plasmático ocorre em 30-60 minutos e a meia vida é de 3-5h. Atravessa as membranas biológicas como a barreira hemato-encefálica com facilidade e é eliminada pelo fígado sendo que apenas 5% é encontrada inalterada na urina. Nas dosagens usuais a cafeína age como um bloqueador dos receptores de adenosina, mais especificamente A1 e A2a (ver item 2.9).

Lorist e Tops, 2003, confirmam os dados de Smith, 2002, de que usando doses até 500mg há melhora no desempenho do indivíduo. Acima dessas dosagens ocorre o efeito contrário, como aumento de ansiedade e tensão (Patat et al, 2000). Além de confirmarem a melhora na atenção sustentada, os autores (Marsden e Leach, 2000) descrevem que doses de 250mg de cafeína tornam o sistema de processamento de informação mais sensível aos estímulos relevantes. Os autores (Gevins et al, 2002) chegam à mesma conclusão que Smith, 2002, de que a cafeína diminui o tempo para o processamento de um novo estímulo e preparo para reação. Contudo, tarefas cognitivas complexas ainda não foram comprovadas como sendo potencializadas pela cafeína, em acordo com artigo de Smith, 2002. (Kastner et al, 1999; Gevins et al, 2002)

Quando o uso da cafeína é monitorado pelo EEG, foi observado que 600mg de cafeína de liberação lenta foi capaz de bloquear os efeitos da PdS (36h) avaliado pelo EEG (Patat et al, 2000).

O nível de vigilância e energia se mantém em pessoas submetidas a processos de trabalho e desgaste. O contrário, segundo os autores (Gevins et al, 2002), também é verdadeiro, ou seja, indivíduos fatigados ou sonolentos melhoram seus níveis de energia e estado de alerta quando ingerem cafeína, novamente de acordo com Smith, 2002.

O sistema dopaminérgico parece exercer importante papel do efeito da cafeína, especialmente em doses altas. Isto tem levado ao aumento de pesquisas do papel da dopamina na fadiga e no gasto de energia. Tendo como um dos sintomas centrais a fadiga doenças como síndrome da fadiga crônica, depressão atípica, Doença de Parkinson e Esclerose Múltipla podem estar associados a um dano no funcionamento cortiço-tálamo-estriato com diminuição da liberação de dopamina provavelmente devido a um dano nos gânglios basais. Outro ponto que aponta a fadiga estar relacionada com o sistema dopaminérgico é a diminuição da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal levando a baixos níveis de cortisol, o que se encontra em várias síndromes com fadiga. A atividade dopaminérgica no núcleo accumbens é dependente da modulação dos glicocorticóides. Assim a região mesolímbica fica enfraquecida de prover dopamina causando fadiga nas síndromes de hipocortisolismo (Lorist e Tops, 2003).

Um ensaio clínico duplo cego de cafeína 600mg versus placebo administrado e 2 grupos de 15 soldados canadenses durante 55h de treinamento militar com PdS mostrou que, apesar das grandes perdas no estudo, a cafeína se demonstrou estatisticamente superior ao placebo na maioria das ações militares mantendo seu desempenho basal na atenção, vigilância, melhor tempo de reação, melhor performance do que o grupo placebo que foi tendo essas capacidades deterioradas ao longo das 55h de treinamento. (McLellan et al, 2005).

Outro trabalho é o ensaio clínico que compara 5 grupos de pessoas híidas (10 cada) que ficaram 54,5h acordadas e realizaram testes de desempenho e atenção e vigilância. Wesensten et al, 2002, compararam placebo, Modafinil em grupos de doses de 100, 200 e 400mg e cafeína 600mg. Em seus resultados, tanto a cafeína quanto o modafinil 200mg e 400mg foram superiores nos testes de desempenho, atenção e

vigilância, tendo apenas uma tendência para melhores resultados com maiores doses de modafinil. Contudo, não houve diferenças estatisticamente significativa entre modafinil 200 e 400mg e cafeína 600mg.

Lagarde et al, 2000, estudou 24 jovens hígidos que se submeteram à 32h de privação de sono e receberam placebo, 300 ou 600 mg de cafeína de liberação lenta. A cafeína de liberação lenta de 300mg como de 600mg foram estatisticamente superior ao placebo no nível de vigilância e nos testes de desempenho. A cafeína de liberação lenta de 300mg foi considerada a dose de que reunia eficácia e menores efeitos colaterais.

Alsene et al, 2003, realizaram um ECR duplo-cego com cafeína 150mg versus placebo em 94 indivíduos sadios infreqüentes usuários de cafeína. Observaram que a cafeína aumentou a ansiedade nas escalas de POMS e Lader em relação à avaliação basal e no grupo placebo os níveis eram significativamente mais baixos ($p < 0,05$), Encontraram uma correlação de 2 polimorfismos do receptor A2a, especificamente 1976C>T e 2592C>T com estes achados.

2.5. Uso da cafeína em pacientes com TDM:

De uma forma geral, os pacientes psiquiátricos consomem 7x mais cafeína do que a população em geral, estando conseqüentemente sob maior risco para os efeitos negativos da cafeína (Larson e Carey, 1998). Nos pacientes depressivos unipolares geralmente a cafeína tem sido usada como tentativa de auto-medicação, contudo quando as doses passam de 500mg por dia dependendo da vulnerabilidade e sensibilidade pessoal pode desenvolver tolerância e dependência pela cafeína (Piletta, 1983). Inicialmente parece haver um rápido e leve alívio da depressão, mas com o uso crônico a modificação dos neurotransmissores e neuromoduladores acabam por elevar o cortisol e diminuir a serotonina (Broderick e Benjamin, 2004). Os sintomas depressivos ficam mais evidentes quando da retirada da cafeína especialmente se abruptamente em pessoas de uso crônico dose-dependente (Broderick e Benjamin, 2004).

2.6. Uso da cafeína na Ansiedade e no Transtorno do Pânico:

Foi comprovado que a cafeína aumenta a ansiedade não só em pacientes ansiosos mas também em pessoas vulneráveis e dose-dependentes de cafeína. (Alsene et al, 2003; Broderick e Benjamin, 2004).

Parece que nos homens a ansiedade é mais dose dependente e nas mulheres não. Isto pode ser por uma possível proteção estrogênica ligada à dopamina (Parra e Botella, 2003).

Charney et al, 1985, demonstrou que o uso da dose de 750mg de cafeína pode causar crises de pânico em indivíduos normais (Broderick e Benjamin, 2004).

2.7. Hipótese Adenosinérgica e Neurobiologia dos Transtornos de Humor:

Os receptores A1 e A2A são encontrados em quase todos os órgãos. Uma importante função do sistema adenosinérgico está associada à regulação do fluxo sanguíneo e à regulação da atividade celular frente a um dano tecidual buscando a homeostase, ou mesmo tentando mantê-la sob circunstâncias normais. (Jacobson e Gao, 2006).

Lara e Souza, 2000, em uma carta ao editor, resumem o papel do receptor de adenosina A1 baseado em estudos em animais. Sendo este um neuromodulador inibitório central antagonizado pelas xantinas como teofilina e cafeína propõe uma possível relação entre a resposta antidepressiva da PdS e o receptor A1, sustentando sua posição nos seguintes achados que estimularam o desenvolvimento da presente Dissertação de Mestrado: (a) em animais (gatos), os níveis de adenosina aumentam progressivamente à medida que a vigília é mantida por períodos prolongados; (b) em animais (ratos) os receptores agonistas A1 simulam os mesmos efeitos no EEG da PdS; (c) a cafeína suprime recuperação do sono após privação; (d) há redução do metabolismo cerebral em respondedores à PdS e (e) há inibição neuronal secundária ao aumento extracelular de adenosina.

Lara e Souza, 2000, propõem a hipótese de um déficit do tônus inibitório adenosinérgico nos pacientes depressivos nas zonas cerebrais de alto metabolismo supracitadas.

Os receptores de adenosina nas células gliais, no SNC, tem como principal objetivo aumentar a resiliência e potencializar a plasticidade neuronal (von Calker e Biber, 2005). Por exemplo, num trauma rapidamente são liberadas grandes quantidades de adenosina extracelular levando os receptores A1 a diminuir o consumo de energia celular. Este poderia ser um mecanismo envolvido no TDM. Conforme hipótese acima

(Lara e Souza, 2000) um déficit do tônus inibitório do receptor agonista A1 poderia auxiliar a ação dos receptores “facilitadores” A2A aumentando várias funções, entre elas, a liberação de NT (Thompson et al, 1993). A cafeína bloquearia a ação inibitória dos receptores A1 e pelo menos em parte dos receptores A2A, não estando claro quanto aos outros subtipos de receptores de adenosina quer A2 ou demais. Assim sendo, poderia haver uma hiperestimulação sináptica de vários NT trazendo prejuízo ao TDM (um aumento ainda maior das zonas hiperestimuladas como córtex medial pré-frontal e região anterior ventral do cíngulo) com o uso de Xantinas, provavelmente pelo bloqueio maciço dos receptores A1 (Cunha, 2001).

Frente a um dano tecidual o receptor A1 reduz o consumo de energia celular quebrando o ATP em adenosina, através da rota ecto-nucleotidase (ex: Brunstein et al, 2007), e esta sendo liberada para fora da célula via difusão, sendo sua rota via membrana bidirecional. (van Calker e Biber, 2005; Cunha, 2001).

A ação da adenosina nas células gliais expressam-se através da sua ação na modulação do controle dos canais iônicos, do manejo do cálcio intracelular e da regulação da proliferação, migração e apoptose glial (Fields e Stevens, 2000). Quando há dano cerebral, quantidades importantes de ATP são liberados e este estimula o P2X7 no astrócito e o P2Y na microglia resultando no aumento de CCL2 e IL-6, respectivamente (Boucsein et al, 2003). Adenosina estimula o receptor A1 nos neurônios resultando na redução do influxo de Ca^{++} , uma inibição da liberação do neurotransmissor glutamatérgico e um aumento do influxo de K^{+} , causando hiperpolarização, diminuindo o potencial de ativação de NT pelo neurônio. (Gerber e Gahwiler, 1994; Trussell e Jackson, 1985; Park et al, 2001).

A Adenosina estimula os receptores A1, A2B, A3 nos astrócitos levando a um aumento na produção de NGF (*Nerve Growth Factor*), S100B, IL-6, e CCL2. Receptor

A2A na microglia estimula um aumento na produção do BDNF (*Brain-derived-neurotrophic factor*). A microglia em si também libera IL-6. S100B, CCL2, NGF exercem efeitos neuroprotetivos nos neurônios. Já a IL-6 exerce neuroproteção possivelmente através da “upregulation” dos receptores de adenosina A1. As proteínas S100B também são estimuladas pelo receptor A1, nos astrócitos, promovendo entre outras funções a sobrevivência celular (von Calcar e Biber, 2005).

Anteriormente acreditava-se que estas células gliais causavam danos, mas, nos últimos anos, claras evidências mostram que elas ajudam a suportar o dano e promover suporte e sobrevivência às células atingidas. Mesmo sem atividade de dano as células gliais regulam a formação de sinapses, auxiliam no controle da neurotransmissão, induzem neurogênese adulta, e determinam a direção da célula-tronco.

Existem vários fatores neurotróficos e citocinas que a glia libera no sentido de neuroproteção: NGF; Neurotrofinas 3 e 4; BDNF; GDNF; VEGF. Também várias citocinas têm sido descritas como neuroprotetivas: IL-1 α ; IL-1 β ; IL-6; IL-10; TNF- α ; TGF- β ; Chemocina CCL2.

Atualmente, existe uma compreensão mais clara da função da IL-6 tem na neuroproteção dependente da “upregulation” do receptor A1, como já foi dito, sendo que os neurônios corticais ficam protegidos do dano glutamatérgico desde que haja uma completa ação nos receptores agonistas dos receptores A1. Anteriormente quando se observava um aumento de IL-6 decorrente da Doença de Alzheimer e das convulsões e se pensava que o processo inflamatório ligado ao processo imune fosse destrutivo. Recentemente sabe-se que representa um papel importante no processo protetor, fazendo a diferenciação e regeneração do tecido nervoso. Com o envelhecimento aumenta o déficit inibitório dos receptores A1 e aumenta a ação dos receptores A2A, promovendo provavelmente aumento da liberação de acetilcolina (Cunha, 2001).

O receptor A1 é um receptor de ação inibitória encontrado em quase todo o SNC (Jacobson e Gao, 2006). Bloqueado, provocaria o aumento das concentrações de adenosina extracelular, o aumento da atividade de ondas do tipo delta no EEG durante o sono. Isto indicaria um aumento da atividade dos receptores A1 diminuindo o metabolismo cerebral e o acionamento dos receptores A2 que aumentariam o fluxo cerebral funcionando como um mecanismo reparador. Esta diminuição de atividade cerebral com ondas tipo delta atuaria mais em regiões hiperativadas em pacientes deprimidos como córtex medial pré-frontal e região anterior ventral do cíngulo, diminuindo sua hipermetabolização nos pacientes deprimidos com esta característica (Gerber e Gahwiler, 1994). Em pessoas normais essas zonas poderiam ficar hiperativadas. O aumento do fluxo cerebral se daria pela rápida dessensibilização dos receptores A1 (van Calker e Biber, 2005). Logo se inicia um processo de “*upregulation*” dos receptores agonistas A1 o que media a ativação dos astrócitos e a liberação da IL-6 que segue potencializando a “*upregulation*” dos receptores A1 (van Calker e Biber, 2005). Isto ocorreria de forma moderada na PdS isolada e potente no ECT (Lewin e Bleck, 1981; During e Spencer, 1992). A perda proporcional na noite ou nas noites seguintes se daria pelas altas concentrações de adenosina ativando uma “*downregulation*” dos receptores A1. Em debate segue que as regiões acima descritas hiperativadas nos deprimidos são de neurônios acetolinérgicos o que tem levado a discussões sobre ação de novos antidepressivos (von Calker e Biber, 2005).

Hamilton et al, 2004, relacionam polimorfismos no receptor A2 (ADORA2A) no modelo de nucleotídeos únicos de polimorfismos (SNP) e encontra 3 haplótipos (1,4,5) diretamente ligados ao Transtorno do Pânico ($p= 0,029$) em regiões próximas ao cromossoma 22, local único só do receptor 2A em um estudo feito com cafeína. Os outros receptores de adenosina se encontram em outros cromossomos. Parece que o

modelo genético implicado é o recessivo. Contudo mais estudos são necessários para confirmar estes achados.

Brunstein et al, 2007 em seu estudo comparando 26 pacientes usando clozapina (n=12) ou antipsicóticos típicos (n=14) e 26 pacientes como grupo controle (pessoas hígdas) encontraram um aumento na enzima adenosina deaminase que transforma adenosina em iosina de forma estatisticamente significativa no grupo da clozapina. Esta enzima está ligada ao receptor A1. A atividade da adenosina deaminase no líquido está estatisticamente correlacionado com as concentrações dos metabólitos da dopamina, ácido homovalínico, sugerindo que altas concentrações de adenosina inibem a liberação de dopamina. Apesar das limitações do estudo, uma interessante hipótese levantada é se os resultados de ECRs e da prática clínica do ótimo desempenho da clozapina nos sintomas da Esquizofrenia e menor incidência de complicações pode estar relacionado a este mecanismo. São necessários mais estudos com metodologia ampliada, multicêntrica, para correlacionar resposta terapêutica com achados neurobioquímicos, aumentando as chances de clarificar esta hipótese neurobiológica.

3. OBJETIVOS

- 1) Verificar se a cafeína é capaz de alterar o efeito da restrição de sono em pacientes deprimidos unipolares moderados a graves não psicóticos.

- 2) Contribuir no avanço da compreensão do papel do sistema adenosinérgico na depressão, tendo como foco seu papel sobre o sono.

4. HIPÓTESES

A hipótese que será testada neste estudo é a de que a cafeína possa bloquear o efeito antidepressivo da PdS.

Em princípio o teste desta hipótese terá conseqüências clinicamente relevantes quaisquer que sejam seus resultados, mesmo que a hipótese venha a ser refutada. Se a cafeína impedir o efeito antidepressivo da privação de sono, significa que o uso da cafeína é contra-indicado em pacientes que estejam se submetendo à privação de sono com fins terapêuticos. Além disso, oferece uma evidência significativa de que o efeito antidepressivo da privação de sono seja mediado pela adenosina, sugerindo que fármacos que aumentem a atividade adenosinérgica venham a ter um efeito antidepressivo de rápido início de ação. Por outro lado, se a cafeína não afetar o efeito antidepressivo da privação de sono, ela pode ser usada até como auxiliar na promoção do estado de alerta nos pacientes que se submetem a este tratamento.

5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto de pesquisa (GPPG n°02-332) foi previamente aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação – Comissão Científica e Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Todos os pacientes e indivíduos controles (placebo) assinaram um termo de consentimento Pós-Informação antes de participar do estudo (Apêndice A).

6.1. Artigo (versão em Português)

Artigo Original

A cafeína altera o efeito da privação de sono em pacientes deprimidos moderados a graves?

Alexandre W. Schwartzhaupt (1), Diogo R. Lara (2), Vânia N. Hirakata (3), Alice Schuch (4), Ellen Almeida (1), Leonardo Silveira (4), Marco A.K. Caldieraro (1),
Marcelo P. Fleck (1).

(1) Programa de Pós Graduação em Psiquiatria da UFRGS, Porto Alegre, Brasil.

(2) Faculdade de Biociências, PUCRS, Porto Alegre, Brasil.

(3) Setor de Bioestatística do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG), HCPA,
Porto Alegre, Brasil.

(4) Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, Brasil.

Resumo:

Introdução: A privação de sono (PdS) tem sido utilizada como uma estratégia alternativa para o tratamento do Transtorno Depressivo Maior (TDM). A cafeína com seu efeito estimulador poderia ser uma alternativa para facilitar a privação de sono. No entanto, não há dados sobre a sua potencial influência no efeito antidepressivo da PdS. O objetivo deste estudo é avaliar o efeito da cafeína na PdS em pacientes deprimidos unipolares moderados a graves não psicóticos.

Métodos: Ensaio Clínico randomizado, duplo cego, cruzado, comparando cafeína contra placebo em pacientes deprimidos moderados a graves submetidos à privação total de sono (PdS). Os pacientes foram avaliados por itens da escala de Lader, HAMD- 6 itens, CGI Severidade e Melhora Global. *Resultados:* Foram avaliados 20 pacientes. Os pacientes que usaram cafeína mantiveram o mesmo escore de energia pré e pós-privação de sono (item energético-letárgico da escala de Lader) enquanto os do grupo placebo diminuíram o escore de energia pós-privação de sono. ($p = 0,0045$). Não houve diferença entre o grupo cafeína e placebo nos demais itens da escala de Lader.

Conclusão: O uso combinado de cafeína e PdS pode ser uma estratégia útil para manter os pacientes mais acordados sem o prejuízo do cansaço da PdS em pacientes ambulatoriais deprimidos. Contudo, mais estudos envolvendo pacientes que tenham respondido à PdS são necessários para verificar se a cafeína também não interfere nos resultados deste grupo.

Palavras Chaves: Transtorno Depressivo Maior, Privação de Sono, Adenosina, Cafeína, Transtornos de Ansiedade, Transtorno do Pânico, Tratamentos Alternativos, Neurobiologia.

1. Introdução:

A Privação de Sono (PdS) é uma estratégia antidepressiva relativamente antiga, embora ainda agrupada nos chamados “tratamentos alternativos”, por ainda depender de estudos inequívocos que comprovem sua eficácia e efetividade. Inicialmente Plug e Tölle, 1971, descreveram o caso de um paciente com depressão severa que após 1 noite de PdS estava assintomático no dia seguinte. Desde lá, dezenas de artigos com PdS foram publicados. No entanto, a grande maioria dos estudos apresenta amostras bastante heterogêneas, incluindo pacientes com Transtorno Depressivo Maior Unipolar (TDM), TDM com sintomas psicóticos e Depressões Bipolares. Embora 60% dos pacientes com TDM não psicótico respondam a 1 noite de PdS estando em remissão no dia seguinte (Wirz-Justice e Van den Hoofdakker, 1999), 83% dos pacientes tendem a recair em depressão na noite seguinte após dormirem, caso não estejam em uso de medicação antidepressiva. Um dos principais atrativos da PdS é seu início imediato de ação com aplicação específica para o início do tratamento quando os medicamentos de ação antidepressiva ainda não mostraram efeitos significativos, especialmente em casos resistentes e graves (Wirz-Justice e Van den Hoofdakker, 1999).

Recentemente, alguns artigos com delineamentos adequados e seleção de pacientes mais homogênea vêm permitindo encontrar preditores de resposta (Wirz-Justice e Van den Hoofdakker, 1999; Ringel e Szuba, 2001; Beutler et al, 2003), bem como métodos de tratamentos adjuvantes como os antidepressivos (AD) como a sertralina (Calyurt e Guducu, 2005a) que parecem diminuir a taxa de recaída após a noite de sono. Por outro lado, não há uma unanimidade também na literatura sobre como deve ser feita a PdS. Dentre as diferentes formas de PdS empregadas a PdS Total ainda é a mais utilizada (Ringel e Szuba, 2001).

A cafeína, como as demais xantinas, são bloqueadores dos receptores A1 e A2a do neuromodulador inibitório adenosina. Em pessoas híidas em doses baixas a moderadas (250mg a 400mg/dia) tende a aumentar a energia, a atenção, melhorar o tempo de reação e a melhora no desempenho de tarefas cognitivas simples.

Revisando as bases de dados PubMed, Lylacs, e PsychoINFO não foram encontrados nenhum ECR, estudo aberto ou série de casos envolvendo o uso de cafeína em pacientes com TDM em PdS. Broderick e Benjamin, 2004, ao revisarem o tema encontraram apenas relatos de casos, mostrando que pacientes deprimidos podem usar a cafeína como auto-medicação. Inicialmente ela parece estar associada a um aumento de energia e diminuição do cansaço. Com o uso continuado a tolerância pode fazer com que os sintomas depressivos piorem.

O principal objetivo deste estudo é verificar se a cafeína interfere no efeito da PdS em pacientes com TDM não psicóticos. Nossa hipótese é que sendo a adenosina um neuromodulador inibitório a cafeína poderia ter um impacto negativo sobre a PdS, se este efeito for mediado pelo sistema adenosinérgico, conforme proposto por Lara e Diogo, 2000. Se a cafeína pode interromper o efeito antidepressivo da PdS, o consumo de cafeína não seria recomendado para os pacientes que fossem se submeter à PdS com este propósito terapêutico. Contudo, drogas que aumentassem a atividade adenosinérgica poderiam ter um rápido início de ação antidepressiva. Por outro lado, a cafeína pode ser neutra ou potencializar o efeito da PdS, sendo assim um método adjuvante para pelo menos promover energia nos pacientes que recebem esta forma de tratamento.

2. Métodos

2.1. Amostra

Os pacientes incluídos foram selecionados a partir de anúncio em jornais de grande circulação no local – Sul do Brasil, para participação em um estudo aberto para uso de medicação antidepressiva. Os critérios de inclusão para o estudo aberto foram idade entre 18 e 65 anos; episódio depressivo maior (EDM) segundo o M.I.N.I., com escore > 17 na Escala de Hamilton para depressão-17itens (HAM-17) e ter sido resistente a uma tentativa com Inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRS). Aos pacientes que não preencheram o critério de resistência a ISRS ou que não quisessem participar do estudo aberto com o medicamento era oferecida a participação neste estudo de Privação de Sono.

Além dos critérios de inclusão acima descritos para o estudo de Privação de sono, foram critérios de exclusão: transtorno afetivo bipolar (TAB), risco de suicídio grave (RS), presença atual de ataques de pânico (AP) ou diagnóstico de Transtorno do Pânico (TP) ativo nos últimos 6 meses (como a cafeína pode provocar ataques de pânico); cardiopatia ou uso de teofilina ou agonistas dopaminérgicos como amineptina ou bupropinona (Benedetti et al, 1996).

Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento informado aprovado pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA/GPPG. A coleta foi realizada de janeiro de 2004 a julho de 2004.

2.2. Instrumentos de avaliação

Escala de aferição Lader – Visual Analogic Scale (Lader e Bond, 1972); (itens: energético-letárgico; descontente-contente; tranquilo-preocupado; mentalmente rápido-mentalmente devagar; triste-feliz; entediado-interessado). Trata-se de uma escala analógico-visual composta por uma reta de 0 a 100 mm sendo que cada item é composto

por uma palavra (ponto 0 da reta) seguida da reta em que na outra extremidade existe a palavra com o sentido oposto (ponto 100). Como exemplo no item “energia” o ponto 0 é “energético” e o ponto 100 é “letárgico”. O paciente assinala o ponto da reta que melhor descreve seu estado no momento.

HAM-D 6 ítems (Bech, 1975): Trata-se da utilização dos 6 ítems que se adequam ao modelo de Rasch de unidimensionalidade e que consistem nos sintomas nucleares da depressão: 1. ânimo deprimido; 2. sentimento de culpa; 3. trabalho e atividade; 4. retardo psicomotor; 5. ansiedade psíquica; 6. sintomas somáticos gerais.

CGI Severidade (Guy, 1976): Trata-se de um instrumento de avaliação geral pelo clínico composta de 7 pontos âncora que vão de 0 a 7.

Mini International Neuropsychiatric Interview. M.I.N.I. Amorim, P. Brazilian version 5.0.0./ DSM IV/ Current (December, 1999). São 16 módulos correspondentes a 16 principais Transtornos ou Síndromes psiquiátricas baseados nos critérios do DSM-IV.

2.3. Delineamento e Procedimentos do Estudo

Foi realizado um ECR duplo cego cruzado caféina contra placebo em pacientes deprimidos ambulatoriais moderados a graves submetidos à privação total de sono (ver tabela 1). Os pacientes que preenchiam os critérios para participar do estudo iniciavam na 6ª feira (dia 1) ao meio-dia restrição total do uso de qualquer tipo de benzodiazepínico (BDZ) e de xantinas (café, energéticos, coca-cola ou similares, chá-preto, guaraná). Suas demais medicações deviam continuar sendo tomadas regularmente. Às 20h apresentavam-se no Hospital e iniciavam a avaliação inicial com os instrumentos descritos adiante. Após, os pacientes seguiam acompanhados por estudantes de Medicina, realizando tarefas neutras como leitura de livros, revistas, jornais; montagem de quebra-cabeças; televisão e conversando com a equipe ao longo

de toda a noite de privação de sono no objetivo de mantê-los acordados. Receberam as cápsulas da intervenção (3 cápsulas com placebo ou cafeína 150mg, de forma randomizada) às 21h de 6^of (dia 1) e 01h e 05h de sábado (dia 2). Às 03h de sábado recebiam um lanche sem xantinas. Todos os participantes estavam cegados quanto à intervenção (duplo cego). A partir das 08h de sábado (dia 2) novamente o investigador aferidor refazia as escalas já descritas incluindo CGI melhora global. Os pacientes, então, voltavam para suas casas e passavam a noite de sábado livres para dormir. A partir de 12h de domingo (dia 3) se reiniciava todo o processo até o final da aferição na 2^ofeira de manhã (dia 4) quando os pacientes eram liberados do estudo. Ver Tabela 1.

Foi utilizado o desenho cruzado (cross-over). Assim, os pacientes que receberam placebo na primeira noite, receberam cafeína na segunda privação de sono (terceira noite).

3. Análise Estatística.

Para o cálculo do tamanho de amostra, estimou-se um nível de significância de 0.05, poder de 90%, diferença entre as médias de 40, razão entre as amostra de 1, desvio padrão de 30 e 20 para populações A e B. Chegou-se a um n de 8 em cada grupo totalizando 16 indivíduos.

Foi realizada a média de todas as variáveis de aferição e seu delta e aplicada à análise de variância de quadrado latino para ECR cruzados para o objetivo primário pelo programa SPSS versão 14.0.

Nós usamos o teste “t” pareado com o grupo placebo para avaliar o efeito antidepressivo da PdS.

A diferença de $p < 0.05$ foi considerada estatisticamente significativa.

3. Resultados

A descrição das características dos 20 pacientes incluídos no estudo é apresentada na tabela 2. Todos os pacientes compareceram na etapa 1 do estudo e 19 (97,5%) na etapa 2 do estudo.

Inicialmente nós usamos a etapa placebo do estudo para testar se havia um efeito antidepressivo da PdS.

A PdS não modificou nenhum parâmetro utilizado exceto o item energético-letárgico da escala de Lader, em que os pacientes após a privação de sono ficaram mais letárgicos do que na noite anterior (tabela 3).

Quando foi comparado o efeito da PdS realizado na vigência da cafeína contra placebo observou-se que, no grupo “cafeína”, os escores médios basais do item energético-letárgico da escala de Lader mantiveram-se inalterados após a PdS, enquanto que no grupo placebo houve uma queda em relação ao grupo “cafeína” estatisticamente significativa (Tabelas 4),

A maioria dos efeitos colaterais referidos pelos pacientes foram leves a moderados de forma isolada e passageira. Os mais freqüentes foram cefaléia e tontura. Uma paciente (número 15) que teve episódios de náusea e vômitos na primeira etapa (placebo) não compareceu na segunda etapa. Duas pacientes (número 7 e 20) apresentaram crises de pânico uma na vigência de placebo e outra na de cafeína.

4. Discussão

No presente estudo, a Privação total de sono não apresentou efeito antidepressivo medido pelos itens da escala analógico visual de Lader, Escala de Hamilton 6 itens e CGI. Assim, não foi possível avaliar o efeito da cafeína sobre o potencial efeito antidepressivo da PdS. No entanto, foi possível constatar que o efeito da cafeína não apresenta diferença na quase totalidade dos itens medidos pelos diferentes instrumentos quando comparados ao placebo. Apenas o item letárgico-energético apresentou diferença estatisticamente significativa ($p = 0,0045$), mostrando que a cafeína pode impedir o efeito letárgico que a privação de sono acarreta na manhã seguinte. Este efeito da cafeína encontrado no presente estudo com pacientes deprimidos ambulatoriais aproximou-se do efeito encontrado em sujeitos normais (Rétey et al 2006).

A maioria dos estudos em PdS são compostos por pacientes com TDM e com depressão bipolar com desenhos tipo série de casos ou estudos abertos com resultados controversos.

O uso da PdS permanece uma estratégia com resultados contraditórios e de aplicação clínica limitada. Giedke, 2004, e Wiegand, 2004, referem que uma taxa importante dos pacientes sente-se novamente deprimido na noite seguinte à PdS, levando-os a uma maior desesperança e a uma pobre adesão à PdS. Wiegand et al, 2001, mostraram variações que não eram clinicamente nem estatisticamente significativas na HAMD-6 itens e nas escalas auto-aplicáveis de humor após 5 PdS intercalados ao longo de 2 semanas e meia. Giedke, 2004, comenta os problemas metodológicos de vários estudos de PdS que dificultam delimitar uma recomendação baseada em evidência da PdS. No entanto, trabalhos como o de Wiegand et al, 2001, com ECR com PdS seriadas

associadas a medicação podem trazer resultados mais promissores na medida que avaliam os pacientes mais a longo prazo e utilizam a PdS como estratégia coadjuvante.

Grözinger et al, 2002, fez um ECR duplo cego contra controle em 10 dias consecutivos de acompanhamento do sono NREM (n=13) versus supressão progressiva do sono REM (n=14) associado a 50mg de trimipramina em ambos os grupos e não achou diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle. No estudo de Calyurt e Guducu, 2005 (b), a monoterapia mostrou-se melhor aceita pelos pacientes do que o grupo da associação de PdS parcial tardia. Reynolds III et al, 2005, obteve taxas de resposta e de remissão com tendência maiores no grupo da monoterapia da paroxetina versus tratamentos combinados com PdS ou PdS + Placebo. Neste estudo é difícil entender o modelo teórico de como em apenas 1 noite de PdS seguida por uma noite de recuperação de sono e então início da paroxetina em apenas 2 semanas de uso pudessem trazer grandes diferenças de resultados entre os grupos e em cada grupo.

Um estudo de melhor metodologia mostrou resultados mais positivos no uso da PdS especialmente se seriada e associada com antidepressivos (AD). Calyurt e Guducu 2005(a), comparando sertralina versus PdS 3x/semana por 2 semanas + sertralina obtiveram na monoterapia, ao final de 4 semanas de estudo, 47,39% de resposta enquanto no tratamento combinado 85,81% de resposta. Beutler et al, 2003, submeteu 48 sujeitos a 60h de PdS e de acordo com sua resposta depressiva os dividiu em 3 grupos por gravidade e testou suas capacidades neurocognitivas. Seu único achado é que quanto maior o nível de ativação pré-PdS melhor desempenho ao longo do estudo.

No entanto vários autores mostraram resultados positivos não apenas em pacientes de espectro bipolar (Barbini, 1996). Barbini et al, 1998, após aplicarem 3 noites de PdS consecutivas demonstram índices maiores de resposta especialmente nos de espectro bipolar (Tipo I e II) de 80% versus 53% nos pacientes de espectro unipolar. Colombo et

al, 1999 coloca que após 3 ciclos de PdS com ou sem medicação em 206 pacientes com depressão bipolar a taxa de virada maníaca foi de 4,85% e hipomaníaca de 5,83%. Esta taxa sobe para aproximadamente 10% quando a PdS é acompanhada por uso de Antidepressivos Tricíclicos (ADT). Nós acreditamos que esta diferença em favor da depressão bipolar pode estar ligada a um efeito hipomaníaco da PdS.

Contudo, não é completamente evidente porque há esta discrepância de achados na literatura. No entanto, os estudos são bastante heterogêneos em relação às características clínicas das amostras, forma como foi realizada a privação, número de noites que foram realizadas a privação, presença ou não de tratamentos coadjuvantes, presença de comorbidades e a ausência de monitorização dos “micro-cochilos” que poderiam interferir no efeito antidepressivo, mas que certamente restringem sua potencial aplicabilidade clínica, já que são muito difíceis de serem completamente evitados (Hemmeter et al, 1998).

Nosso estudo apresenta algumas limitações que poderiam interferir nos resultados. Apesar de nossa amostra ser composta por apenas pacientes com TDM, 60% apresentavam comorbidades de TA. A presença de comorbidade com ansiedade mostra resultados contraditórios em relação ao efeito antidepressivo da PdS (Roy-Byrne et al, 1986; Labbate et al, 1997). Estudos genéticos em pessoas hípidas mostram que o efeito da cafeína está associado com polimorfismos dos receptores A2a quando causa ansiedade medida pelas escalas de Lader e Profile of Mood States (POMS) (Alsene et al, 2003). Já no transtorno do pânico Hamilton et al, 2004, localizou 3 polimorfismos do receptor A2a nos haplótipos 1,4 e 5.

Além disso, estes 20 pacientes estavam em uso de diversos tipos de medicações. Embora os pacientes tenham sido privados de sono, não foram controlados os microcochilos já que não utilizamos monitorização com EEG. Os microchilos parecem

estar associados com resposta insatisfatória ao PdS (Hemeter et al, 1998). Embora nosso “n” seja relativamente pequeno, o cálculo de tamanho de amostra mostrou o poder necessário para identificar as diferenças normalmente sugeridas na literatura. Some-se a isto o fato de que na maioria dos estudos tenha sido utilizado um número de pacientes semelhantes. Também não averiguamos o padrão prévio de sensibilidade ou tolerabilidade à cafeína. Todos esses são fatores que podem, eventualmente, ter interferido na ausência do efeito antidepressivo da PdS.

Por outro lado, um dos méritos do presente estudo foi o de estudar uma amostra mais homogênea de pacientes, todos eles com depressão maior unipolar. Também, nossa utilização da PdS aproximou-se das condições em que a PdS é aplicada por um clínico no “mundo real”.

Embora não fosse um objetivo de nosso estudo, não encontramos mudanças em itens relacionados mais especificamente ao humor com a presença da cafeína. Broderick e Benjamin, 2004, sugerem que a cafeína para fazer importantes mudanças de humor parece precisar de doses acima de 500mg/dia, superiores às do nosso estudo. Segundo estudos baseados em relatos de casos e em animais, o humor é afetado posteriormente, sendo as áreas neurocognitiva e motoras primeiramente afetadas. (Piletta, 1983).

O uso combinado da cafeína com a PdS pode ser uma estratégia útil para manter o paciente acordado sem haver piora do desempenho da PdS em pacientes deprimidos ambulatoriais. No entanto, mais estudos são necessários em pacientes que tenham respondido à PdS, para avaliar se neste grupo também a cafeína não interfere nos resultados.

References:

- Alsene, K., Deckert, J., Sand, P., et al. 2003. Association between A2a receptor gene polymorphisms and caffeine-induced anxiety. *Neuropsychopharmacol.* 28: 1694-1702.
- Amorim, P. Mini International Neuropsychiatric Interview. M.I.N.I. Brazilian version 5.0.0./ DSM IV/ Current (December, 1999). Lecrubier, Y., et al. Hôpital de la Salpêtrière – Paris – France and Sheehan, D., et al. University of South Florida – Tampa E.U.A., 1998.
- Barbini, B., Bertelli, S., Colombo, C., et al., 1996. Sleep loss, a possible factor in augmentation manic episode. *Psych. Res.* 65: 121-125.
- Barbini, B., Colombo, C, Benebetti, F., et al., 1998. The unipolar-bipolar dichotomy and the response to sleep deprivation. *Psych. Res.* 79: 43-50.
- Bech, P., Gram, L.F., Dein, E., et al. 1975. Quantitative rating of depressive states. Correlation between clinical assessment, beck's self-rating scale and hamilton's objective rating scale. *Acta Psychiat. Scand.* 51: 161-70.
- Benedetti, F., Barbini, B., Campori, E., et al., 1996. Dopamine agonist amineptine prevents the antidepressant effect of sleep deprivation. *Psych. Res.* 65: 179-184.
- Beutler, L.E., Cano, M.C., Miro, E. et al. 2003. The role of activation in the effect of total sleep deprivation on depressed mood. *J. Clin. Psychol.* 59: 360-384.
- Broderick, P., Benjamin, A.B. 2004. Caffeine and psychiatric symptoms: a review. *J. Okla. State. Med. Assoc.* 97: 538-542.
- Caliyurt, O., Guducu, F., (a) 2005. Partial sleep deprivation therapy combined with sertraline induces more rapid improvements in quality of life items in major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 88: 75-78.
- Caliyurt O., Guducu, F., (b) 2005. Partial sleep therapy combined with sertraline affects subjective quality in major depressive disorder. *Sleep Med.* 6: 555-559.

- Colombo, C., Benedetti, F., Barbini, B., et al., 1999. Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression. *Psych. Res.* 86: 267-270.
- Giedke, H. 2004. Letter. The usefulness of therapeutic sleep deprivation in depression. *J. Affect. Disord.* 78: 85-86.
- Grözinger, M., Kögel, P., Röschke, J. 2002. Effects of REM sleep awakenings and related waking paradigms on the sleep cycle and the symptoms in depression. *J. Psych. Research* 36: 299-308.
- Guy, W. 1976. Clinical Global Impression. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised National Institute of Mental Health, Rockville, MD.
- Hamilton, S.P., Slager, S.L., de Leon A.B., et al., 2004. Evidence for a linkage between a polymorphism in the adenosine 2A receptor and panic disorder. *Neuropsychopharmacol.* 29: 558-565.
- Hemmeter, U., Bischof, R., Hatzinger, M., et al., 1998. Microsleep during partial sleep deprivation in depression. *Biol. Psychiatry* 43: 829-839.
- Labbate, L.A., Johnson M.R., Lydiard, R.B., et al. 1997. Letter. Sleep deprivation in Panic Disorder and Obsessive-compulsive Disorder. *The Canadian J. of Psychiatry* 42:982-3.
- Lader, M.H. and Bond, A.J. 1972. Residual effects of hypnotics. *Psychopharmacologia (Berl.)* 25: 117-32.
- Lara, D.R., Souza, D.O. 2000. Letter. Adenosine and antidepressants effects of sleep deprivation. *Am. J. Psychiatry* 157: 1707-1708.
- Piletta, W.L. 1983. Caffeine: psychiatric grounds for concerns. *JPNMHS.* 21: 19-24.
- Pflug, B., Tölle, R., 1971. Therapie endogener Depressionen durch Schlafentzug. *Nervenarzt* 42:117-124.

Rétey, J.V., Adam. M., Gottselig J.M., et al., 2006. Adenosinergic mechanism contribute to individual differences in sleep deprivation-induced changes in neurobehavioural function and brain rhythmic activity. *J. Neurosci.* 26: 10472-9.

Reynolds III, C.F., Smith, G.S., Dew, M.A., et al, 2005. Accelerating symptom-reduction in late life depression. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 13: 353-358.

Ringel, B.L., Szuba, M.P. 2001. Potential mechanisms of the sleep therapies for depression. *Depress. and Anxiety* 14: 29-36.

Roy-Byrne, P.P., Uhde, T.W., Post, R.M., et al, 1986. Effects of one night's sleep deprivation on mood and behaviour in panic disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 43:895-899.

Scott, J.P.R., McNaughton, L.R., Polman, R.C.J., et al, 2006. Effects of sleep deprivation and exercise on cognitive, motor performance and mood. *Psychology & Behaviour* 87: 396-408.

Wiegand, M.H. Letter. 2004. The usefulness of therapeutic sleep deprivation in depression. *J. Affect. Disord.* 78: 87.

Wiegand, M.H., Lauer, C.J., Schreiber, W., et al, 2001. Patterns of response to repeated total sleep deprivations in depression. *J. Affect. Disord.* 64: 257-260.

Wirz-Justice, A., Van den Hoofdakker, R.H. 1999. Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? *Biol. Psychiatry* 46: 445-453.

National Institute of Mental Health – (on-line) -

www.who.int/mental_health/en/index.html

Conflitos de Interesse

Ausente.

Tabela 1. Procedimentos do ECR.

Dias	Procedimento
Durante a semana	Seleção da amostra para o fim de semana (entrevista diagnóstica, MINI e termo de consentimento). Recebem a orientação de não utilizar cafeína ou benzodiazepínicos das 12hs até as 20hs de sexta-feira.
6 ^o feira (Dia 1)	20h – pacientes vão à recreação do HCPA para avaliação da HAM-D e CGI e VAS 21h – conforme randomização recebem a 1 ^a dose de cafeína (150mg) ou placebo. Mantêm-se durante a noite em privação total de sono, acompanhados pelos acadêmicos de medicina, sob supervisão de plantão psiquiátrico da unidade.
Sábado (Dia 2)	01h – recebem 2 ^a dose de cafeína (150mg) x placebo 05h – recebem 3 ^a dose de cafeína (150mg) x placebo 08-10h – são reavaliados com a HAM-D, VAS e CGI Após a reavaliação são liberados para voltarem para suas casas com a combinação de não utilizar cafeína ou benzodiazepínicos das 12hs até as 20hs de domingo
Domingo (Dia 3)	20h – retorno dos pacientes à unidade de recreação do 4 ^a andar – norte onde são avaliados com a HAM-D, VAS e CGI 21h – conforme randomização e cruzamento, recebem a 1 ^a dose de cafeína (150mg) ou placebo Mantêm-se durante a noite em privação total de sono acompanhados pelo acadêmico de medicina, sob supervisão de plantão psiquiátrico
2 ^o feira (Dia 4)	01h – recebem 2 ^a dose de cafeína (150mg) x placebo 05h – recebem 3 ^a dose de cafeína (150mg)* x placebo 08-10h – são reavaliados com a HAM-D, VAS e CGI Recebem a 1 ^a consulta e retornam as suas casas com reconsulta já marcada.

*150mg de cafeína equivalem a 2 cafés expressos

Tabela 2. Descrição das características clínicas e demográficas dos pacientes

Nº do Paciente	SEXO	IDADE	HAM-D 17ÍTENS	Outros diagnósticos	Medicações em uso
1.	M	57	27	Impotência RGE;	Antiácido SN
2.	F	61	25	Obesidade	-x-
3.	F	37	22	Psoríase; Varizes nas pernas	Clordiazepóxido 5mg + 12,5mg de cloridrato de amitriptilina
4.	M	44	25	Fobia Social TAG; TCAP; HAS; RS leve	-x-
5.	F	43	20	TAG; Hepatite C positiva	-x-
6.	M	24	21	Fobia Social TAG	-x-
7.	F	43	22	Transtorno do Pânico em remissão Fobia Social;	Amitriptilina 100mg/dia Paroxetina 20mg/dia
8.	F	54	19	Abstinente de Abuso de Álcool	Fluoxetina 60mg/dia; Topiramato 25mg/dia; Clorpromazina 25mg/dia
9.	F	49	23	Distímia; Bulimia; TAG	-x-
10.	F	32	22	TEPT/luto complicado; enxaqueca	Sertralina 150mg/dia; Topiramato 50mg/dia; Clonazepam 0,5mg SN
11.	F	51	18	Fumante, Artrite Paralisia Facial	AINEs SN & Clonazepam 1mg/dia
12.	F	50	25	-x-	-x-
13.	M	63	19	TAG	Cloridrato de Maprotilina 25mg/dia
14.	F	43	27	Fobia Social	-x-
15.	F	57	25	luto complicado; agorafobia HAS	Captopril 25mg tid; Metoprolol 50mg bid; Bromazepam 9mg/dia Propatilnitrato 10mg SN p/ dor pré-cordial – vasoespasm? – cintilografia miocárdica negativa
16.	F	34	22	RS leve; TEPT Alergia a iodo	Imipramina 25mg/dia
17.	M	54	28	RGE severo; Rinite Alérgica	Antiácido SN
18.	F	51	27	HAS	Captopril 12,5mg/dia
19.	F	58	27	DM II HAS	Metformina 850 tid; Glibenclamida 5mg tid; Verapamil 80 tid; Captopril 25 tid
20.	F	61	26	Agorafobia; Alergia a iodo	Sertralina 25mg/d; Clortalidona 12,5mg/d Clonazepam 0,25mg/d

Siglas: tid (3x/dia); bid(2x/dia); AINEs (Antiinflamatórios Não Esteróides); RGE (Refluxo Gastro Esofágico); TAG (Transtorno de Ansiedade Generalizada); TCAP (Transtorno Compulsório Alimentar Periódico); HAS (Hipertensão Arterial Sistêmica); RS (Risco de Suicídio); TEPT (Transtorno de Estresse Pós-Traumático); DM II (Diabete Melitus tipo II).

Tabela 3- Efeito da Privação de sono sobre os diferentes desfechos clínicos na presença de placebo (n=19)

Variáveis	Noite	Manhã	p
Energético	42± 29	62±21	0,005*
Descontente	56±26	63±23	0,258
Tranqüilo	45±32	37±27	0,213
Mentalmente rápido	59±25	68±21	0,107
Triste	55±28	54±24	0,791
Entediado	63±34	58±32	0,564
HAM6 – total	6,4±3,4	5,6±2,4	0,300
CGI severidade	3,3±1,0	3,1±0,6	0,262

*p < 0,05

Tabela 4 – Comparação do efeito da PdS (médias± dp) das aferições com cafeína x placebo. (n=19)

Variáveis	Cafeína			Placebo			P*
	Noite	Manhã	Variação	Noite	Manhã	Variação	Cafeína X Placebo
Energético	49 ± 30	43 ± 27	6 ± 20	42 ± 29	62 ± 21	-21 ± 28	0,0045°
Descontente	49 ± 27	69 ± 19	-20 ± 35	56 ± 26	63 ± 23	-7 ± 27	0,1538
Tranquilo	49 ± 32	30 ± 29	19 ± 42	46 ± 32	38 ± 28	8 ± 27	0,3612
Mentalmente rápido	56 ± 25	51 ± 32	6 ± 30	59 ± 25	68 ± 22	-9 ± 22	0,1360
Triste	51 ± 25	63 ± 23	-12 ± 35	55 ± 28	54 ± 25	1 ± 16	0,2017
Entediado	69 ± 25	70 ± 26	-1 ± 32	64 ± 34	58 ± 32	6 ± 42	0,6028
HAM6 - total	6,1 ± 2,3	4,4 ± 3,4	1,6 ± 4,7	6,4 ± 3,4	5,6 ± 2,4	0,8 ± 3,2	0,5174
CGI severidade	3,2 ± 0,8	2,7 ± 0,9	0,4 ± 1,5	3,3 ± 1,0	3,1 ± 0,6	0,3 ± 1,0	0,4843
CGI melhora		3,3 ± 1,9			3,6 ± 1,6		0,6459

* Análise de variâncias para o delineamento quadrado-latino

°p< 0,05

6.2 Article (version in English)

Original Article

Does caffeine change the effect of sleep deprivation on moderate to severe depressed patients?

Alexandre W. Schwartzhaupt (1), Diogo R. Lara (2), Vânia N. Hirakata (3), Alice Schuch (4), Ellen Almeida (1), Leonardo Silveira (4), Marco A.K. Caldieraro (1),
Marcelo P. Fleck (1)

(1) Graduate Program in Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul
(UFRGS), Porto Alegre, Brazil

(2) School of Biosciences, Pontificia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
(PUCRS), Porto Alegre, Brazil

(3) Division of Biostatistics, Group of Research and Graduate Studies, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil

(4) School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto
Alegre, Brazil

Abstract:

Introduction: Sleep deprivation (SD) has been used as an alternative approach to treat major depressive disorder (MDD). Caffeine, due to its stimulating effect, could be an alternative to promote sleep deprivation. However, there are no data about its potential influence on the antidepressive effect of SD. The objective of this study is to assess the effect of caffeine on SD in non-psychotic patients with moderate to severe unipolar depression.

Methods: Randomized, double-blind, crossover clinical trial comparing caffeine and placebo in moderate to severe depressed patients who underwent total sleep deprivation (SD). The patients were assessed with items of the Bond-Lader Scale, the 6-item Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-6), and the Clinical Global Impression (CGI)-Severity/Improvement.

Results: Twenty patients participated in this study. The patients who consumed caffeine presented the same score of energy before and after sleep deprivation (lethargic-energetic item of the Bond-Lader scale), while the patients in the placebo group had a reduced score level of energy after sleep deprivation ($p = 0.0045$). There was no difference between the caffeine and placebo groups in the other items of the Bond-Lader scale. *Conclusion:* The combined use of caffeine and SD can be a useful strategy to keep the patient awake without impairing the effect of SD on depressed outpatients. However, further studies involving patients who have responded to SD are needed in order to verify if caffeine also does not interfere with the results in this group.

Keywords: Major Depressive Disorder, Sleep Deprivation, Adenosine, Caffeine, Anxiety Disorders, Panic Disorder, Alternative Treatments, Neurobiology.

1. Introduction:

Sleep Deprivation (SD) has been used as an antidepressant strategy for some time; however it is still included in the category of the so-called “alternative treatments” because of the lack of studies proving its efficacy and effectiveness. First, Pflug and Tölle (1971) described the case of a patient with severe depression who was asymptomatic after 1 night of SD. Since then, several articles on SD have been published. Nevertheless, most of these studies present quite heterogeneous samples, including patients with unipolar major depressive disorder (MDD), MDD with psychotic symptoms, and bipolar depression. Although 60% of the patients with non-psychotic MDD presented a positive response after 1 night of SD (Wirz-Justice and Van den Hoofdakker, 1999), 83% of the patients tend to relapse after 1 night of sleep if they are not using any antidepressant drug. One of the main reasons why SD is an attractive treatment is its immediate effect, with specific administration at the beginning of the treatment, when the antidepressant drugs have not yet produced significant effects, mainly in resistant and severe cases (Wirz-Justice and Van den Hoofdakker, 1999).

Recently, some articles presenting appropriate design and more homogeneous patient selection have found response predictors. (Wirz-Justice and Van den Hoofdakker, 1999; Ringel and Szuba, 2001; Beutler et al, 2003). Also, adjuvant treatments such as AD like sertraline (Caliyurt and Guducu, 2005a) seem to reduce the relapse rate after six nights of SD in MDD. On the other hand, there is no consensus in the literature on how SD should be administered. Among the different methods of SD application, total SD remains as the most often used method (Ringel and Szuba, 2001).

Caffeine, similarly to other xanthines, is an A1 and A2a receptor blocker of the inhibitory neuromodulator adenosine. The consumption of caffeine at low to moderate doses (250 mg to 400 mg/day) by healthy subjects tend to increase energy and attention,

reduce the time of reaction, and improve the performance of simple cognitive tasks.

Our search of the PubMed, Lylacs and PsychoINFO databases did not find any randomized clinical trials (RCT), open trials or case series on the use of caffeine in patients with MDD receiving SD. Broderick and Benjamin (2004) reviewed this topic and found only case reports showing that depressed patients might use caffeine as self-medication. When one starts using caffeine, it seems that it is associated with increased energy and reduced fatigue. As the individual continues using it, tolerance could make the depressive symptoms worse (Broderick and Benjamin, 2004).

The main objective of this study is to verify if caffeine interferes with the effect of SD in non-psychotic unipolar depressed patients. Our hypothesis is that, being an inhibitory neuromodulator of adenosine, caffeine may have a negative impact on the effect of SD if this effect is mediated by the adenosynergic system, as previously proposed (Lara and Souza, 2000). If caffeine can hinder the antidepressant effect of sleep deprivation, the consumption of caffeine would not be recommended for patients who are undergoing sleep deprivation with therapeutic purposes. In addition, drugs that can increase adenosynergic activity might have a fast onset antidepressant effect. On the other hand, caffeine may be neutral or potentiate the effect of SD, therefore being a useful adjuvant at least to promote alertness in the patients receiving this treatment.

2. Methods

2.1. Sample

The patients included in this study were selected through an advertisement published in the local newspapers, in the South region of Brazil, calling for subjects interested in participating in an open trial about the use of an antidepressant drug. The inclusion criteria of the open trial were age between 18 and 65 years; major depressive

episode (MDE) according to the MINI, with score > 17 on the Hamilton Rating Scale for Depression – 17 items (HRSD-17); and resistance to treatment with Serotonin Selective Reuptake Inhibitors (SSRI). Those patients who did not meet the criterion of SSRI resistance or who refused to take part in the open trial with the antidepressant drug were invited to participate in the present study on sleep deprivation.

In addition to the inclusion criteria mentioned above for the study on sleep deprivation, the following exclusion criteria were applied: bipolar affective disorder (BAD), acute suicidal risk (SR), current presence of panic attacks (PA) or diagnosis of active panic disorder (PD) in the past 6 months (as caffeine may trigger panic attacks), heart disease, use of theophylline or dopaminergic agonists such as amineptine or bupropion (Benedetti et al., 1996).

Data were collected from January 2004 to July 2004. All patients signed a written informed consent approved by the Ethics Research Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA/GPPG.

2.2. Screening instruments

The Bond-Lader Visual Analogic Scale (Lader and Bond, 1972): (items: lethargic-energetic; contented-discontented; troubled-tranquil; mentally slow-quick witted; happy-sad, interested-bored). It is a visual analogic instrument consisting of a 0-100 mm scale, with each item consisting of one word (point 0 at the scale), and at the end of the scale there is a word with the opposite meaning (point 100). For instance, in the item “energy” point 0 is “energetic” and point 100 is “lethargic”. The patient chooses the point in the scale that best describes his/her state at the moment.

The HAMD-6 (Bech, 1975): It consists of the use of 6 items that are adapted to the Rasch model for unidimensionality and comprise the main symptoms of depression: 1.

depressed mood; 2. guilt feelings; 3. work and interest; 4. psychomotor retardation; 5. anxiety (psychic); 6. physical symptoms.

The CGI Severity (Guy, 1976): It is a general screening instrument comprising 7 anchor points from 0 to 7.

The Mini International Neuropsychiatric Interview. MINI (Amorim, 1999 ; Lecrubier and Sheehan, 1999). It consists of 16 modules corresponding to the 16 main psychiatric disorders and syndromes according to the DSM-IV criteria.

2.3. Study Design and Procedures

A double-blind, crossover RCT was conducted comparing caffeine and placebo in moderate to severe depressed outpatients who underwent total sleep deprivation (Table 1). The patients who met the criteria in order to take part in this study were not allowed to use any kind of benzodiazepines (BDZ) and xanthines (coffee, energetic drinks, coke or similar drinks, black tea, and guarana) beginning on Friday (day 1) at noon. Other medications should not be discontinued. At 8 pm, the patients should go the hospital to begin the initial assessment using the instruments mentioned above. Then, the patients were followed by medical students. They performed neutral tasks such as reading books, magazines, and newspapers; solving puzzles; watching TV; talking to the medical team during the whole night of sleep deprivation with the purpose of keeping them awake. The patients randomly received the intervention pills (placebo or 150-mg caffeine pills) at 9 pm on Friday (day 1) and 1 am and 5 am on Saturday (day 2). At 3 am, the subjects had a snack without xanthines. All participants were blind to the intervention (double-blind). After 8 am on Saturday (day 2), the researcher administered the scales mentioned above one more time, including the global improvement CGI. Then, the patients went back home and could sleep on Saturday

night. At 12 am on Sunday (day 3), the procedure was repeated until the end of the measurement on Monday morning (day 4), when the patients completed their participation in the study (Table 1).

This was a crossover study. Therefore, the patients who received placebo at the first night were given caffeine during the second sleep deprivation (third night).

3. Statistical Analysis

In order to calculate the sample size, we estimated a significance level of 0.05, a 90% power, the difference between the means was 40, the ratio between the samples was 1, and the standard deviation was 30 and 20 for populations A and B. We calculated a number of 8 individuals in each group totalizing 16 patients.

The mean and the delta of all measuring variables were calculated and applied to the analysis of variance of the Latin square for crossover RCT for the primary objective using the SPSS software version 14.0.

We used paired “T” test with placebo group to evaluate the antidepressant effect of SD.

The difference of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

3. Results

The description of the characteristics of the 20 patients included in the study is shown on Table 2. All patients attended the first phase of the study and 19 (97,5%) were present in the second phase.

Initially we used the placebo phase of the study to test the antidepressant effect of SD.

SD did not change any parameters used, except for the lethargic-energetic item of the Bond-Lader scale, since the patients became more lethargic after sleep deprivation if compared to the previous night (Table 3).

The comparison between the effect of SD with the use of caffeine and placebo showed that in the caffeine group the mean baseline scores on the lethargic-energetic item of the Bond-Lader scale did not change after SD, while the placebo group showed a statistically significant decrease in energy as compared to the caffeine group (Table 4).

Most patients mentioned isolated and transient mild to moderate side-effects. The most frequent side-effects were headache and dizziness. One patient (number 15) had episodes of nausea and vomiting during the first phase (placebo) and did not attend the second phase of the study. Two patients (numbers 7 and 20) had panic attacks. One of the episodes occurred in the placebo group and the other in the caffeine group.

4. Discussion

In the present study, total sleep deprivation did not show any antidepressant effects measured by the items of the Bond-Lader visual analogic scale, the HAMD-6 and the CGI. Therefore, it was not possible to assess the effect of caffeine on the potential antidepressant effect of SD. However, we were able to verify that the effect of caffeine shows no difference in almost all items measured by several instruments when compared to placebo. Only the lethargic-energetic item demonstrated statistically significant difference ($p = 0.0045$), showing that caffeine can hinder the lethargic effect that sleep deprivation causes in the next morning. This effect of caffeine found in the present study regarding depressed outpatients is similar to the effect found in healthy subjects (Rétey et al., 2006).

The majority of the studies in SD are a cluster of patients with MDD and bipolar depression in designs like case series and open trials with controversial results.

SD remains a therapeutic strategy with contradictory results and limited clinical application. Giedke (2004) and Wiegand (2004) have mentioned that a significant amount of patients feel depressed again at the night after SD, which makes them to be hopeless and leads to poor adherence to SD. Wiegand et al. (2001) have shown variations that were not clinically or statistically significant on the HAMD-6 and on the self-administered mood scales after 5 intercalated nights of SD during 2 and a half weeks. Giedke (2004) has commented on the methodological problems of several studies on SD that make it difficult to define a recommendation based on SD evidence. Nevertheless, studies such as the one by Wiegand et al. (2001), consisting of a RCT on serial SD associated with the use of medication, can bring more promising results since such studies are based on long-term assessment of the patients and use SD as an adjuvant strategy.

Grözinger et al. (2002) have carried out a double-blind RCT using a control group during 10 consecutive days of follow-up of NREM sleep (n = 13) versus progressive REM sleep suppression (n = 14) associated with 50 mg of trimipramine in both groups and have not found any statistically significant differences regarding the control group. In the study by Caliyurt and Guducu (2005b), monotherapy has shown to be the type of treatment best accepted by the patients as opposite to the association with late partial SD. Reynolds III et al. (2005) have found higher response and remission rates in the group receiving paroxetine monotherapy as compared to the group that received combined treatment with SD or SD + placebo. It is difficult to understand how a theoretical model involving only 1 night of SD followed by 1 night of sleep recovery and treatment with paroxetine for only 2 weeks could cause significant differences in the results between the groups and inside each group.

One study presenting better methodology have demonstrated more positive results regarding the use of SD, mainly when using serial SD associated with antidepressives. Caliyurt and Guducu (2005a) have compared sertraline with SD 3 times a week for 2 weeks + sertraline and have found that the monotherapy showed a response rate of 47.39% after 4 weeks of study, while the combined treatment showed a response rate of 85.81%. Beutler et al. (2003) have studied 48 subjects who underwent 60 hours of SD and, according to the patients' depressive response, were divided into 3 groups of different severity levels and had their neurocognitive abilities tested. The authors' only finding was that the higher the activation level before SD the better the performance throughout the study.

However, several authors have found positive results in patients with bipolar spectrum disorders (Barbini, 1996). Barbini et al. (1998), after administering 3 consecutive nights of SD, have demonstrated higher response rates in patients with

bipolar spectrum disorders (Type I and II) if compared to patients with unipolar spectrum disorders, 80% versus 53%, respectively. Colombo et al. (1999) have shown that after 3 cycles of SD with or without associated medication in 206 bipolar depressed patients the manic switch rate was 4.85% and the hypomanic switch rate was 5.83%. This rate increases about 10% when SD is associated with the use of tricyclic antidepressives (TAD). We believe that this difference in favor of bipolar depression may be linked to a hypomanic effect of SD.

However, the reason for such a difference in the findings is not completely clear. Besides, the studies are rather heterogeneous regarding the clinical characteristics of the samples, the method used to administer sleep deprivation, the number of nights of sleep deprivation, the presence or absence of adjuvant treatments, the presence of comorbidities, and the lack of monitoring of “microsleep” that could interfere with the antidepressant effect, and that certainly limits its potential clinical applicability, since “microsleep” is very difficult to be avoided (Hemmeter et al., 1998).

Our study has some limitations that might interfere with the results. Even though our sample consists of patients presenting only MDD, 60% of them had Anxiety Disorders (AD) comorbidities. The presence of anxiety comorbidities shows contradictory results related to the antidepressant effects of SD (Roy-Byrne et al., 1986; Lobbate et al., 1997). Genetic studies involving healthy individuals have shown that the effect of caffeine is associated to A2a receptor gene polymorphisms, causing anxiety measured with the Bond-Later scale and the Profile of Mood Sates (POMS) (Alsene et al., 2003). Regarding panic disorder, Hamilton et al. (2004) found three A2a receptor gene polymorphisms in the haplotypes 1, 4 and 5.

In addition, these 20 patients were using several kinds of drugs. Although the patients have undergone sleep deprivation, “microsleep” was not followed since we did

not use EEG monitoring. “Microsleep” episodes seem to be associated with negative response to SD (Hemmeter et al., 1998). Although the number of subjects in our sample is small, the calculation of the sample size showed the necessary power usually recommended in the literature to identify differences. Moreover, it is important to point out that most studies have used a similar sample size. We also did not check the previous pattern of sensitivity or tolerance to caffeine. All these factors might have interfered with the absence of SD antidepressant effect.

On the other hand, one of the main values of this study is that it assessed a more homogeneous sample of patients, since all the patients had unipolar major depression. In addition, our administration of SD was very similar to the SD administered by a clinician in the “real world”.

Although it was not the objective of this study, we did not find changes in the items more specifically related to mood in the patients who received caffeine. Broderick and Benjamin (2004) have suggested that caffeine seems to need to be administered at doses higher than 500 mg/day in order to cause significant mood changes, which is higher than the doses of our study. According to some studies based on case reports and animal studies, mood is affected later, and the neurocognitive and motor areas are affected earlier (Piletta, 1983).

The combined use of caffeine and SD can be a useful strategy to keep the patient awake without impairing the effect of SD on depressed outpatients. However, further studies involving patients who have responded to SD are needed in order to verify if caffeine also does not interfere with the results in this group.

References:

- Alsene, K., Deckert, J., Sand, P., et al., 2003. Association between A2a receptor gene polymorphisms and caffeine-induced anxiety. *Neuropsychopharmacol.* 28, 1694-1702.
- Barbini, B., Bertelli, S., Colombo, C., et al., 1996. Sleep loss, a possible factor in augmentation manic episode. *Psych. Res.* 65, 121-125.
- Barbini, B., Colombo, C, Benebetti, F., et al., 1998. The unipolar-bipolar dichotomy and the response to sleep deprivation. *Psych. Res.* 79, 43-50.
- Bech, P., Gram, L.F., Dein, E., et al., 1975. Quantitative rating of depressive states. Correlation between clinical assessment, beck's self-rating scale and hamilton's objective rating scale. *Acta Psychiat. Scand.* 51, 161-70.
- Benedetti, F., Barbini, B., Campori, E., et al., 1996. Dopamine agonist amineptine prevents the antidepressant effect of sleep deprivation. *Psych. Res.* 65, 179-184.
- Beutler, L.E., Cano, M.C., Miro, E. et al., 2003. The role of activation in the effect of total sleep deprivation on depressed mood. *J. Clin. Psychol.* 59, 360-384.
- Bon, L. 2005., Contribution of sleep research to the development of new antidepressant. *Dialogues Clin. Neurosci.* 7, 305-313.
- Broderick, P., Benjamin, A.B., 2004. Caffeine and psychiatric symptoms: a review. *J. Okla. State. Med. Assoc.* 97, 538-542.
- Caliyurt, O., Guducu, F., (a) 2005. Partial sleep deprivation therapy combined with sertraline induces more rapid improvements in quality of life items in major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 88, 75-78.
- Caliyurt O., Guducu, F., (b) 2005. Partial sleep therapy combined with sertraline affects subjective quality in major depressive disorder. *Sleep Med.* 6, 555-559.

Colombo, C., Benedetti, F., Barbini, B., et al., 1999. Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression. *Psych. Res.* 86, 267-270.

Giedke, H., 2004. Letter. The usefulness of therapeutic sleep deprivation in depression. *J. Affect. Disord.* 78, 85-86.

Grözinger, M., Kögel, P., Röschke, J., 2002. Effects of REM sleep awakenings and related wakening paradigms on the sleep cycle and the symptoms in depression. *Psych. Res.* 36, 299-308.

Guy, W., 1976. Clinical Global Impression. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised National Institute of Mental Health, Rockville, MD.

Hamilton, S.P., Slager, S.L., de Leon A.B., et al., 2004. Evidence for a linkage between a polymorphism in the adenosine 2A receptor and panic disorder. *Neuropsychopharmacol.* 29, 558-565.

Hemmeter, U., Bischof, R., Hatzinger, M., et al., 1998. Microsleep during parcial sleep deprivation in depression. *Biol. Psychiatry* 43, 829-839.

Labbate, L.A., Johnson M.R., Lydiard, R.B., et al. 1997. Letter. Sleep deprivation in Panic Disorder and Obsessive-compulsive Disorder. *The Canadian J. of Psychiatry* 42, 982-983.

Lader, M.H., Bond, A.J., 1972. Residual effects of hypnotics. *Psychopharmacologia (Berl.)* 25, 117-32.

Lara, D.R., Souza, D.O., 2000. Letter. Adenosine and antidepressants effects of sleep deprivation. *Am. J. Psychiatry* 157, 1707-1708.

Piletta, W.L., 1983. Caffeine: psychiatric grounds for concerns. *JPNMHS.* 21, 19-24.

Pflug, B., Tölle, R., 1971. Therapie endogener Depressionen durch Schlafentzug. *Nervenarzt* 42, 117-124.

Rétey, J.V., Adam, M., Gottselig, J.M., et al., 2006. Adenosinergic mechanism contribute to individual differences in sleep deprivation-induced changes in neurobehavioural function and brain rhythmic activity. *J. Neurosci.* 26, 10472-10479.

Reynolds III, C.F., Smith, G.S., Dew, M.A., et al, 2005. Accelerating symptom-reduction in late life depression. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 13, 353-358.

Ringel, B.L., Szuba, M.P., 2001. Potential mechanisms of the sleep therapies for depression. *Depress. and Anxiety* 14, 29-36.

Roy-Byrne, P.P., Uhde, T.W., Post, R.M., et al, 1986. Effects of one night's sleep deprivation on mood and behaviour in panic disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 43, 895-899.

Scott, J.P.R., McNaughton, L.R., Polman, R.C.J., et al, 2006. Effects of sleep deprivation and exercise on cognitive, motor performance and mood. *Psychology & Behaviour* 87, 396-408.

Sheehan, D.V. et al., 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J. Clin. Psychiatry.* 59 Suppl 20, 22-33.

Wiegand, M.H., Letter. 2004. The usefulness of therapeutic sleep deprivation in depression. *J. Affect. Disord.* 78, 87.

Wiegand, M.H., Lauer, C.J., Schreiber, W., et al, 2001. Patterns of response to repeated total sleep deprivations in depression. *J. Affect. Disord.* 64, 257-260.

Wirz-Justice, A., Van den Hoofdakker, R.H., 1999. Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we ego? *Biol. Psychiatry* 46, 445-453.

National Institute of Mental Health – (on-line) -
www.who.int/mental_health/en/index.html

Conflict of interest

There is no conflict of interest with the pharmaceutical industry or any other private or public institution in this study.

Table 1. RCT procedures

Days	Procedure
During the week	Sample selection for the weekend (diagnostic interview, MINI and informed consent). The patients are instructed not to consume caffeine or benzodiazepines from 12 pm to 8 pm on Friday.
Friday (Day 1)	<p>8 pm – the patients attend the activities at the hospital in order to be assessed with the HAM-D, the CGI and the VAS.</p> <p>9 pm – according to the randomization, the patients receive the 1st dose of caffeine (150 mg) or placebo.</p> <p>The patients are kept in total sleep deprivation and are followed by medical students under the supervision of the psychiatric team of the hospital.</p>
Saturday (Day 2)	<p>1 am – the patients receive the 2nd dose of caffeine (150 mg) or placebo.</p> <p>5 am – the patients receive the 3rd dose of caffeine (150 mg) or placebo.</p> <p>8 am to 10 am – the patients are assessed again using the HAM-D, the VAS and the CGI.</p> <p>After being reassessed, the patients are allowed to go home and are instructed not to use caffeine or benzodiazepines from 12 pm to 8 pm on Sunday.</p>
Sunday (Day 3)	<p>8 pm – the patients attend the hospital again where the HAM-D, the VAS and the CGI are administered.</p> <p>9 pm – according to the randomization and crossover, the patients receive the 1st dose of caffeine (150 mg) or placebo.</p> <p>The patients are kept in total sleep deprivation and are followed by medical students under the supervision of the psychiatric team of the hospital.</p>
Monday (Day 4)	<p>1 am – the patients receive the 2nd dose of caffeine (150 mg) or placebo.</p> <p>5 am – the patients receive the 3rd dose of caffeine (150 mg) or placebo.</p> <p>8 am to 10 am – the patients are assessed again using the HAM-D, the VAS and the CGI.</p> <p>The patients participated in the first phase and they went back home with a scheduled date to return to the hospital.</p>

*150 mg of caffeine are equivalent to 2 small coffee cups.

Table 2. Clinical and demographic characteristics of patients

n of patients	GENDER	AGE	HAM-D 17 items	Other diagnosis	Drugs being used
1.	M	57	27	Impotence GER	Antacid PRN
2.	F	61	25	Obesity	-x-
3.	F	37	-{}-22	Psoriasis; Varices of the legs	Chlordiazepoxide 5 mg + amitriptyline 12.5 mg
4.	M	44	25	Social phobia GAD; BED; SAH; mild SR	-x-
5.	F	43	20	GAD; positive hepatitis C	-x-
6.		24	21	Social phobia; GAD	-x-
7.	M F	43	22	Panic disorder under remission; Social phobia	Amitriptyline 100 mg/day Paroxetine 20 mg/day
8.	F	54	19	No alcohol abuse	Fluoxetine 60 mg/day; Topiramate 25 mg/day; Chlorpromazine 25 mg/day
9.	F	49	23	Dysthymia; Bulimia; GAD	-x-
10.	F	32	22	PTSD/difficult mourning; migraine	Sertraline 150 mg/day; Topiramate 50 mg/day; Clonazepam 0.5 mg PRN
11.	F	51	18	Smoker, Arthritis, Facial palsy	NSAI PRN & Clonazepam 1 mg/day
12.	F	50	25	-x-	-x-
13.	M	63	19	GAD	Maprotiline chloride 25 mg/day
14.	F	43	27	Social phobia	-x-
15.	F	57	25	Difficult mourning; agoraphobia; SAH	Captopril 25 mg tid; Metoprolol 50 mg bid; Bromazepam 9 mg/day Propatylnitrate 10 mg PRN for precordial pain – vessel spasm? – negative myocardial scintillography
16.	F	34	22	Mild SR, PTSD, Iodine allergy	Imipramine 25 mg/day
17.	M	54	28	Severe GER; Allergic rhinitis	Antacid PRN
18.	F	51	27	SAH	Captopril 12.5 mg/day
19.	F	58	27	DM II SAH	Metformin 850 tid; Glibenclamide 5 mg tid; Verapamil 80 tid; Captopril 25 tid
20.	F	61	26	Agoraphobia; Iodine allergy	Sertraline 25 mg/day; Chlortalidone 12.5 mg/d Clonazepam 0.25 mg/day

Acronyms: tid (3 times a day); bid (twice a day); NSAI (Nonsteroidal anti-inflammatory); GER (Gastroesophageal reflux); GAD (Generalized anxiety disorder); BED (Binge eating disorder); SAH (Systolic arterial hypertension); SR (Suicidal risk); PTSD (Posttraumatic stress disorder); DM II (Diabetes Mellitus type II); PRN (“pro re nata” – as needed)

Table 3 – Effect of sleep deprivation on different clinical outcomes using placebo

Variables	Night	Morning	p
Energetic	42±29	62±21	0.005*
Discontented	56±26	63±23	0.258
Tranquil	45±32	37±27	0.213
Quick witted	59±25	68±21	0.107
Sad	55±28	54±24	0.791
Bored	63±34	58±32	0.564
HAM6 - total	6.4±3.4	5.6±2.4	0.300
CGI-Severity	3.3±1.0	3.1±0.6	0.262

*p< 0,05

Table 4 – Comparison of the effect of SD (means±sd) according to the measurements of caffeine versus placebo (n=19)

Variables	Caffeine			Placebo			p* Caffeine X Placebo
	Night	Morning	Variation	Night	Morning	Variation	
Energetic	49 ± 30	43 ± 27	6 ± 20	42 ± 29	62 ± 21	-21 ± 28	0.0045°
Discontented	49 ± 27	69 ± 19	-20 ± 35	56 ± 26	63 ± 23	-7 ± 27	0.1538
Tranquil	49 ± 32	30 ± 29	19 ± 42	46 ± 32	38 ± 28	8 ± 27	0.3612
Quick witted	56 ± 25	51 ± 32	6 ± 30	59 ± 25	68 ± 22	-9 ± 22	0.1360
Sad	51 ± 25	63 ± 23	-12 ± 35	55 ± 28	54 ± 25	1 ± 16	0.2017
Bored	69 ± 25	70 ± 26	-1 ± 32	64 ± 34	58 ± 32	6 ± 42	0.6028
HAM6 - total	6.1 ± 2.3	4.4 ± 3.4	1.6 ± 4.7	6.4 ± 3.4	5.6 ± 2.4	0.8 ± 3.2	0.5174
CGI-Severity	3.2 ± 0.8	2.7 ± 0.9	0.4 ± 1.5	3.3 ± 1.0	3.1 ± 0.6	0.3 ± 1.0	0.4843
CGI-Improvement		3.3 ± 1.9			3.6 ± 1.6		0.6459

* Analysis of variance for the Latin square design

°p< 0,05

7. DISCUSSÃO GERAL

O ECR original duplo cego, cruzado cafeína versus placebo em pacientes com TDM moderado a grave sob PdS total de sono, objeto desta dissertação de Mestrado, teve por objetivo tentar desvendar qual o papel da cafeína sobre a privação de sono. Sendo a cafeína um antagonista adenosinérgico, se a mesma bloqueasse significativamente a privação de sono poderia indicar um papel do sistema neuromodulador inibitório adenosinérgico envolvido na resposta aguda e imediata da PdS. Assim indicaria novos estudos no sentido de comprovar esta teoria no sentido de tentar criar medicações à base de agonistas adenosinérgicos que poderiam ter ação aguda sobre a depressão, não precisando aguardar no mínimo 2-4 semanas para um início de efeitos como os demais ADs. Contudo, o resultado do nosso estudo não mostrou na combinação placebo + PdS qualquer alteração nas escalas de aferição quanto à melhora da PdS em pacientes depressivos e na combinação de cafeína + PdS apenas no item energético – letárgico os pacientes sob uso de cafeína mantiveram seus escores médios de energia do início da noite (basal) praticamente inalterados ao final da avaliação da manhã ($p = 0,045$). Os pacientes sob placebo + PdS tiveram uma importante queda dos escores médios de energia ao final da manhã, não confirmando o efeito antidepressivo da PdS em paciente com depressão unipolar.

Pontos importantes que possam ter influenciado nossos resultados são os chamados preditores de resposta que tem demonstrado aumentar a chance de resposta à privação de sono. O preditor mais consistente é um elevado nível de estado de alerta e de ativação antes de iniciar a PdS (Beutler, 2003). Além disso, alguns outros preditores têm sido sugeridos: (a) elevado estado de vigília e de estado de alerta; (b) variabilidade de humor ao longo do dia (Wirz-Justice e van den Hoofdakker, 1999); (c)

TAB (Wirz-Justice e van den Hoofdakker, 1999); (d) TDM tipo melancólico (Wu e Bunney, 1990, Elsenga, 1992); (e) alto metabolismo no giro anterior ventral do cíngulo bem como no córtex medial pré-frontal (Wu et al, 1992, 1994 e 1999); (f) baixos níveis na urina ou no líquido da atividade simpaticomimética e altas concentrações da atividade noradrenérgica (Kuhs e Tölle, 1991); (g) níveis aumentados de ondas deltas pré-PdS (Nissen et al, 2001); (h) níveis altos de T4 (Kasper et al, 1988); (i) estar em uso de lítio ou ADs (Wu e Bunney, 1990; Caliyurt e Guducio a, 2005); (j) ausência de cochilos e microcochilos especialmente no final da manhã (Hemmeter et al, 1998).

Contudo nós não controlamos estes preditores.

Desde a 1ª descrição da PdS em um paciente com TDM grave com boa resposta à PdS total por Plug e Tölle em 1971 este tinha o subtipo melancólico. Desde lá há dezenas de estudos, nestes quase 40 anos, em que sua maioria são relatos de casos ou estudos abertos que misturam pacientes com TDM em seus vários subtipos e depressão bipolar, ou seja, uma pobreza de metodologia e heterogeneidade de amostras que dificulta fazer uma análise mais homogênea de seus resultados no TDM. Isto se faz importante pelos estudos de Barbini et al, 1998 e Colombo et al, 1999 que mostram que pacientes com depressão bipolar têm uma taxa de resposta de aproximadamente 70% contra 42% nos paciente unipolares. Além disso, a taxa de virada maníaca chega a 4,9% e hipomaniaca a 5,8%, podendo chegar a 10% nos pacientes em uso de ADTs (Colombo et al, 1999). Em cicladores rápidos esta taxa pode chegar a 25% (Wirz-Justice e van den Hoofdakker, 1999).

Pacientes hígidos sob privação de sono crônica ou sob a falta de um ciclo regular de sono vigília acabam tendo sua energia, sua motivação, a capacidade de processamento da informação e a capacidade de realização de tarefas simples e mais complexas prejudicadas (Włodarczyk et al 2002; Graw et al, 2004). Além disso, estes

indivíduos tendem a ficar mais irritáveis e deprimidos bem como suscetíveis a doenças físicas como Diabete Mellitus tipo II, Hipertensão Arterial Sistêmica, problemas cardíacos e obesidade (Buysse e Ganguli, 2002, Beutler et al, 2003). Estudos de Scott et al, 2006 e Beutler et al, 2003 confirmam principalmente os danos agudos do prejuízo de energia, motivação e capacidade de reação sendo horas dependente de PdS. Quando os indivíduos alcançaram 60h de PdS alguns já apresentavam depressão moderada na avaliação aguda pela BDI (Beutler et al, 2003). No recente estudo de Rêtey et al, 2006, pacientes sensíveis à cafeína tiveram melhor desempenho nas tarefas neurocognitivas do que os mesmos submetidos a placebo levando os autores a hipotetizar estas diferenças poderiam ser devidas a polimorfismos do receptor A2a. Os mesmo concluem que a adenosina pode ter um papel importante no ciclo sono-vigília, em especial na sua homeostase e nas tarefas diárias neurocognitivas.

Reynolds III et al, 2005, em seu trabalho também não conseguiu mostrar efeito de uma noite de PdS seguida por medicação comparada com PdS + placebo e monoterapia medicamentosa, sendo que esta última foi a que obteve melhores resultados em 14 dias. É difícil de entender qual o modelo teórico implicado neste estudo que espera que à partir de uma única PdS seguida por medicação por 14 dias traria grande diferença entre os três grupos. Ou seja, qual ou quais seriam os protocolos mais adequados para o uso da PdS como coadjuvante no TDM? Estes autores colocam os seguintes itens como necessários para homogeneização de futuros estudos:

1. Critérios pré-determinados para os resultados serem considerados clínica e estatisticamente significativos;
2. Avaliações clínicas freqüentes;
3. Esquema de dosagens medicamentosas agressivas;
4. Tamanho adequado de amostras;

5. Usar grupos placebo;

O estudo de Wiegand et al, 2001, não preenchia estes critérios por ser um estudo aberto da PdS com resultados não significativos.

Já o estudo aberto, Calyurt e Guduco (a), 2005, comparando em 4 semanas 6 PdS parciais tardias (3x/semana) associado a sertralina 50-100mg/dia versus sertralina isolada 50-100mg/dia. Neste estudo, 24 pacientes foram avaliados pela HAM-D 21itens e HAM-A do início ao final das 4 semanas e observou-se que no tratamento combinado a taxa de resposta (≥ 50 de diminuição na HAM-D) foi de 85,81% versus 47,39% no grupo de monoterapia com sertralina, resultado estatisticamente significativo. A PdS + sertralina também mostrou significativa melhora na avaliação do instrumento WHOQOL em relação à monoterapia contudo no estudo (b) a monoterapia foi estatisticamente superior na avaliação da qualidade do sono do que a combinação de PdS + sertralina ao final de 4 semanas.

Ou seja, apesar de poucos estudos com uma melhora da metodologia ainda não temos a certeza de que a PdS é um método realmente eficaz no seu uso sistemático (2 a 3x/semana por 2 a 3 semanas isoladamente). Taxas de recaída sem medicação podem chegar a 83%. Por outro lado, como método adjuvante para acelerar a resposta antidepressiva, parece reduzir a taxa de recaída quando sob uso de AD para 47-59%.

Quanto à cafeína não podemos deixar de mencionar seu papel, pois manteve nossos pacientes com os mesmos escores de energia do seu nível basal até o fim do experimento. É a substância psicotrópica mais consumida no mundo e os pacientes psiquiátricos tendem a consumir 7x mais que a população em geral. Em doses baixas de 250 a 400mg/dia parece aumentar a energia e atenção/concentração (Smith, 2002). Contudo, em pacientes vulneráveis à ansiedade ou com Transtornos de Ansiedade tende a propiciar sua piora de forma dose dependente (Charney et al, 1985), geralmente

causando quadros similares a Transtorno de Ansiedade Generalizada (Greden, 1974; Lader e Bruce, 1986) e mais freqüentemente Ataques de Pânico (Labbate et al, 1997 e 1998).

Alsene et al, 2003, que localizou dois polimorfismos ligados ao receptor A2a em indivíduos hígidos expostos à cafeína (1976C>T e 2592C>T). Já Hamilton et al, 2004, relacionam polimorfismos no receptor A2 (ADORA2A) no modelo de nucleotídeos únicos de polimorfismos (SNP) e encontram 3 haplótipos (1,4,5) diretamente ligados ao Transtorno do Pânico ($p= 0,029$) em regiões próximas ao cromossoma 22, local único só do receptor 2A. Os outros receptores de adenosina se encontram em outros cromossomos. Parece que o modelo genético implicado é o recessivo. Contudo mais estudos são necessários para confirmar estes achados (Hamilton et al, 2004).

Broderick e Benjamin, 2004, ressaltam que o uso de cafeína em pacientes depressivos geralmente advém de uma busca de auto-medicação que inicialmente parece aumentar a energia e concentração, entretanto, secundariamente acaba por piorar a depressão podendo causar dependência e tolerância na busca do efeito antes obtido, aumentando cada vez mais as doses e piorando a ansiedade e irritabilidade (Broderick e Benjamin, 2004).

Enfim, não controlamos o uso prévio da cafeína da nossa amostra e a mesma usava diversos medicamentos diferentes durante o experimento fatores que podem ter alterado o resultado do estudo.

Contudo, ainda não temos uma evidência suficientemente forte para indicarmos seguramente aos nossos pacientes a PdS como método eficaz e bem tolerado a ser aplicado rotineiramente no início dos tratamentos do TDM (Wiegand, 2004; Giedge, 2004). Nossos achados apontam que em pacientes deprimidos que não responderam à

privação de sono o efeito da cafeína foi semelhante àquele esperado em indivíduos não-deprimidos.

8. CONCLUSÕES

1) A PdS não apresentou um efeito antidepressivo medido pela escala HAM-6, escala Analógica de Lader e CGI numa amostra de pacientes com depressão maior de moderada intensidade;

2) A cafeína teve um efeito de manter a energia pós PdS nos mesmos escores que estavam antes da PdS diferentemente do que aconteceu no grupo que recebeu placebo em que a energia apresentou escores inferiores aos basais.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

Akindele, M. O., et al., 1970. Monoamine oxidase inhibitors, sleep and mood. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 29, 47-56.

Almeida-Filho, N., Mari, J.J., et al., 1997. Brazilian multicenter study of pspychiatry morbidity: methodological features and prevalence estimates. *Br. J. Psychiatry.* 171, 524-529.

Alpert, J.E., et al., 2002. Folinic acid (leucovorin) as an adjuvant treatment for SSRI-refractory depression. *Ann. Clin. Psychiatry.* 14, 33-48.

Alsene, K., et al., 2003. Association between A2a receptor gene polymorphisms and caffeine-induced anxiety. *Neuropsychopharmacol.* 28, 1694-1702.

Amsterdam, J. D., et al., 2001. *Treatment-resistant mood disorders.* Cambridge University Press. United Kingdom.

Armitage, R., et al., 1997. A multicenter, double-blind comparison of the effects of nefazodone and fluoxetine on sleep architecture and quality of sleep in depressed patients. *J. Clin. Psychopharmacol.* 17, 161-168.

Aronson, R., et al., 1996. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression: a meta-analysis. *Arch. Gen. Psychiatry.* 53, 842-848.

Baghai, T.C., et al., 2006. Recent progress in pharmacological and non-pharmacological treatment options of major depression. *Curr. Phar. Des.* 12, 503-515.

Bayak, M., et al. 2000. Exercise treatment for major depression: maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosomatic Med.* 62, 633-638.

Barbini, B. et al., 1998. The unipolar-bipolar dichotomy and the response to sleep deprivation. *Psych. Res.* 79, 43-50.

Bartholomew, J.B., et al. 2005. Effects of acute exercise on mood and well-being in patients with major depressive disorder. *Med. Sci. Sports Exerc.* 37, 2032-2037.

Baxter, L.R., et al., 1986. Prolongation of the antidepressant response to partial sleep deprivation by lithium. *Psych. Res.* 19, 17-23.

Benca, R.M., et al., 1992. Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch. Gen. Psychiatry.* 49, 651-668.

Benedetti, F., et al., 1996. Dopamine agonist amineptine prevents the antidepressant effect of sleep deprivation. *Psych. Res.* 65, 179-184.

Benedetti, F. et al., 1999. Influence of functional polymorphism within the promoter of serotonin transporter gene on the effects of total sleep deprivation in bipolar pts. *J. Psychiatry.* 156, 1450-1452.

Benedetti, F., et al., 1999. Ongoing lithium treatment prevents relapse after total sleep deprivation. *J Clin. Psychopharmacol.* 19, 240-245.

Berger, P.B., et al., 1994. Restrictive cardiomyopathy associated with the eosinophilia-myalgia syndrome. *Mayo Clin. Proc.* 69, 162-165.

Beutler, L. E., et al., 2003. The role of activation in the effect of total sleep deprivation on depressed mood. *J. Clin. Psychol.* 59, 369-384.

Blumenthal, J.A., et al. 1999. Effects of exercise training on older adults with major depression. *Arch. Intern. Med.* 159, 324-331.

Bodkin, J.A., Amsterdam, J.D. 2002. Transdermal selegiline in major depression: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study in outpatients. *Am. J. Psychiatry.* 159, 1869-1875.

Bon, L. 2005. Contribution of sleep research to the development of new antidepressant. *Dialogues Clin. Neurosci.* 7, 305-313.

Bonnet, M.H., Arand D.L. 1994. Impacts of naps and caffeine on extended nocturnal performance. *Physiol. Behav.* 56, 103-109.

Boucsein, C., et al., 2003. Purinergic receptors on microglial cells: functional expression in acute brain slices and modulation of microglia activation in vitro. *Eur. J. Neurosci.* 17, 2267-2276.

Bouhuys, A. L., et al., 1989. Observed behavior as a predictor of the response to the sleep deprivation in depressed patients. *Psych. Res.* 28, 47-61.

Bouhuys, A.L., et al., 1990. Effects of total sleep deprivation on urinary cortisol, self-rated arousal and mood in depressed patients. *Psych. Res.* 34, 149-162.

Bouhuys, A. L., et al., 1995. The relationship between tiredness prior to sleep deprivation and the antidepressant response to sleep deprivation in depression. *Biol. Psychiatry.* 37, 457-461.

Broderick, P., Benjamin, A.B., 2004. Caffeine and psychiatric symptoms: a review. *J. Okla. State Méd. Assoc.* 97, 538-542.

Brunstein, M.G., et al., 2007. Increased serum adenosine deaminase activity in schizophrenic receiving antipsychotic treatment. *Neuroscience Letters.* 414, 61-64.

Bump, G.M., et al., 1997. Accelerating response in geriatric depression: a pilot study combining sleep deprivation and paroxetine. *Depress. and Anxiety* 6, 113-118.

Buysse, D. J., Ganguli, M. 2002. Can sleep be bad for you? Can insomnia be good? *Arch. Gen. Psychiatry.* 59, 137-138.

Caliyurt, O., Guducu, F., (a), 2005. Partial sleep deprivation therapy combined with sertraline induces more rapid improvements in quality of life items in major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 88, 75-78.

Caliyurt O., Guducu F. (b), 2005. Partial sleep therapy combined with sertraline affects subjective quality in major depressive disorder. *Sleep Med.* 6, 555-559.

Campagna, A.C., et al., 1992. Pulmonary manifestations of the eosinophilia-myalgia syndrome associated with tryptophan ingestion. *Chest.* 101, 1271-1281.

Chambers, A.S., Allen, J.J.B. 2002. Vagal tone as a indicator of treatment response in major depression. *Psychophysiology.* 39, 861-864.

Charney, D.S., et al., 1985. Increased anxiogenic effects of caffeine in panic disorders. *Arch. Gen. Psychiatry.* 42, 233-243.

Christodoulou, G. N., et al., 1978. Possible prophylactic effect of sleep deprivation. *Am. J. Psychiatry.* 135, 375-376.

CID 10 – Código internacional das doenças. 2002. Ed.10. Artmed. Porto Alegre. Brasil.

Colombo, C., et al., 1999. Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression. *Psych. Res.* 86, 267-270.

Coppen, A., Bailey, J., 2000. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomized, placebo controlled trial. *J. Affect. Disord.* 60, 121-130.

Couturier J.L. 2005. Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *J. Psychiatry Neurosci.* 30, 83-90.

Cunha, R.A., 2001. Adenosine as a neuromodulator and as a homeostatic regulator in the nervous system: different roles, different sources and different receptors. *Neurochem. Int.* 38: 107-125.

Depression Guideline Panel: Depression in primary care, 1993, vol2: treatment of major disorder. clinical practice guideline nº5. AHCPR publication nº 93-0551. Rockville, Md, US department of health and human services, public health service, agency for health care policy and research.

DiMascio, A. et al., 1979. Differential symptom reduction by drugs and psychotherapy in acute depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 36, 1450-1456.

Dolberg, O.T., et al., 1998. Melatonin for the treatment of sleep disturbances in major depressive disorder. *Am. J. Psychiatry.* 155, 1119- 1121.

DSM-IV-TR. 2002. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Tradução Claudia Dornelles; 4º ed. rev. Porto Alegre. Artmed.

During, M.J., Spencer, D.D., 1992. Adenosine: a potencial mediator of seizure arrest and postictal refractoriness. *Ann. Neurol.* 32, 618-624.

Ebert, D., Ebmeier, K., 1996. The role of the cingulated girus in depression: from functional anatomy to neurochemistry. *Biol. Psychiatry.* 39, 1044-1050.

Elkin, I. et al., 1989. National Institute of Mental Health treatment of Depression Collaborative Research Program: General effectiveness of treatments. *Arch. Gen. Psychiatry.* 46, 971-982.

Elsenga, S. Sleep deprivation and depression. Unpublished doctoral thesis. University of Groningen. (Beutler, 2003).

Fähndrich, E. 1988. Chronobiologie der Depression: therapeutische und theoretische Aspekte des Schlafentzuges. In: Wolfersdorf M, Kopittke W, Hole G, editors. *Klinische Diagnostikund Therapie der Depression.* Regensburg: Roderer Verlag. 126–141.

Fava, M., 2007. Augmenting antidepressants with folate. A clinical perspective. *J. Clin. Psychiatry.* 68 (suppl 10), 4-7.

Fava, M., et al. 2005. A double-blind, randomized trial of st john's wort, fluoxetine and placebo in major depressive disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 25, 441-7.

Fawcett, J. et al., 1987. Clinical management – imipramine/placebo administration manual. NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program. Psychopharm. Bull. 23, 309-324.

Fields, R.D., Stevens, B. 2000. ATP: an extracellular adenosine signaling molecule between neurons and glia. Trends Neurosci. 23, 625-633.

Fleck, M.,P.,A. Depressão. In: Duncan, B.B., Schmidt, M.I., Guigliani, E.R.J., et al., 2004. Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidência. 3ªed. Artmed. Porto Alegre. Brasil. pp: 874-884.

Ford, D. E., Kamerow, D.B., 1989. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders: an opportunity for prevention? JAMA. 162, 1479-1484.

Frank, E. 1991. Interpersonal psychotherapy as a maintenance treatment for patients with recurrent depression. Psychotherapy. 28, 259-266.

Friedman, E.F., et al. 2006. The implementation of cognitive therapy in STAR*D. Cognit. Ther. Res. 28, 819-833.

Gaszner, P., 2005. About menopausal depression. Neuropsychopharmacol. Hung. 7, 208-214.

Geddes, J., et al., 2003. The UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 361, 799-808.

Gerber, U., Gahwiler, B.H., 1994. GABAB and adenosine A (1) receptors mediate enhancement of the K⁺ current, IAHP, by reducing adenylyl cyclase activity in rat CA3 hippocampal neurons. J. Neurophysiol. 72, 2360-2367.

Gevins, A., et al., 2002. Tracking the cognitive pharmacodynamics of psychoactive substances with combination of behavioural and neuropsychological measures. Neuropsychopharmacol. 26, 27-39.

Giedke, H., Letter. 2004. The usefulness of therapeutic sleep deprivation in depression. *J. Affect. Disord.* 78, 85-86.

Gilabert, E., et al., 2004. Augmentation of electroconvulsive therapy seizures with sleep deprivation. *J. ECT.* 20, 242-247.

Gillin, J. C., et al., 1997. A comparison of nefazodone and fluoxetine on mood and an objective, subjective, and clinician-rated measures of sleep in depressed patients: a double-blind, 8-week clinical trial. *J. Clin. Psychiatry.* 58, 185-192.

Goodwin, F. K., Jamison, K. 1990. *Maniac-depressive Illness.* New York, Oxford University Press.

Gordijn, M.C.M., et al. 1995. A longitudinal study of sleep deprivation responses in depression: the variability is highly related to diurnal mood variability. *Acta. Neuropsychiatry.* 7, 58-60.

Graw, P., et al. 1998. Sleep deprivation response in seasonal affective disorder during a 40h constant routine. *J. Affect. Disord.* 48, 69-74.

Graw, P., et al., 2004. Circadian and wake-dependent modulation of fastest and slowest reaction times during the psychomotor vigilance task. *Physiol. Behav.* 80, 695-701.

Greden, J.F., 1974. Anxiety or caffeinism: a diagnostic dilemma. *Am. J. Psychiatry.* 131, 1089-1092.

Gross F., Gysin F. 1996. Phototherapy in psychiatry: clinical update and review of indications. *Encephale.* 22, 143-148.

Grözinger, M., et al., 2002. Effects of REM sleep awakenings and related waking paradigms on the sleep cycle and the symptoms in depression. *J. Psych. Res.* 36, 299-308.

Hamilton, S.P., et al., 2004. Evidence for a linkage between a polymorphism in the adenosine 2A receptor and panic disorder. *Neuropsychopharmacol.* 29, 558-565.

Heiser, P. et al., 2000. White blood cells and cortisol after sleep deprivation and recovery sleep in humans. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosc.* 250, 16-23.

Hemmeter, U., et al. 1998. Microsleep during partial sleep deprivation in depression. *Soc. Biol. Psychiatry.* 43, 829-839.

Hernandez, C.R., et al., 2000. The clinical response to the total sleep deprivation and recovery sleep in geriatric depression: potential indicators of antidepressant treatment outcome. *Psych. Res.* 97, 41-49.

Hill, C. E., et al., 1992. Applying the collaborative study psychotherapy rating scale to rate therapists adherence in cognitive-behaviour therapy, interpersonal therapy, and clinical management. *J. Consult. Clin. Psychology.* 60, 73-79.

Jacobson, K.A., Gao, Z-G., 2006. Adenosine receptors as therapeutic targets. *Nature Rev.* 5, 247-264.

Jindal R.D., Thase M.E. 2004. Treatment of insomnia associated with clinical depression. *Sleep Med. Rev.* 8, 19-30.

Joffe, R.T., et al. 1993. A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 50, 387-393.

Kasper, S. et al., 1988. Nocturnal TSH and prolactin secretion during sleep deprivation and prediction of antidepressant response in patients with major depression. *Biol. Psychiatry.* 24, 631-641.

Kastner, S., et al., 1999. Increased activity in human visual cortex during directed attention in the absence of visual stimulation. *Neuron.* 22, 751-761.

Kaufman, L.D., et al., 1990. Cutaneous manifestations of L-tryptophan-associated eosinophilia-myalgia syndrome: a spectrum of sclerodermatous skin diseases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 23 (6 Pt 1), 1063-1069.

Kelly, C.B., 2004. The MTHFR C677T polymorphism is associated with depressive episodes in patients from Northern Island. *J. Psychopharmacol.* 18, 567-571.

Kennedy, S.H., Emsley, R., 2006. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 16, 93-100.

Kho, K.H., et al., 2003. A meta-analysis of electroconvulsive therapy in depression. *J. ECT.* 19, 139-147.

Kim, Y.I., 2006. Does a high folate intake increase the risk of breast cancer? *Nutr. Rev.* 64, 468-475.

Kim, Y.I., 2007. Folate and colorectal cancer: an evidenced-based review. *Mol. Nutr. Food Res.* 51, 267-292.

Klein, D. F. et al., 1993. Reanalysis of the National Institute of Mental Health treatment of Depression Collaborative Research Program general effectiveness report. *Neuropsychopharmacol.* 8, 241-251.

Klein E., et al., 1999. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major disorder: a double blind, controlled study. *Arch. Gen. Psychiatry.* 56, 315.

Kripke, D. F., et al., 2002. Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch. Gen. Psychiatry.* 59, 131-136.

Kuhs, H., Tölle R. 1991. Sleep deprivation therapy. *Biol. Psychiatry.* 29, 1129-1148.

Kuhs, H. et al., 1996. Serum prolactin, growth hormone, total corticoids, thyroid hormones and thyrotropine during serial therapeutic sleep deprivation. *Biol. Psychiatry*. 39, 857-864.

Kunz, S., et al., 2007. Ear acupuncture for alcohol withdrawal in comparasion with aromatherapy: a randomized-controlled trial. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 31, 436-442.

Kupfer, D.J., et al. 1991. Fluvoxamine versus desipramine: comparative polysomnographic effects. *Biol. Psychiatry*. 29, 23-40.

Labbate, L.A., et al., 1997. Letter. Sleep deprivation in Panic Disorder and Obsessive-compulsive Disorder. *The Can. J. of Psychiatry*. 42, 982-983.

Labbate, L.A., et al., 1998. Sleep deprivation in social phobia and generalized anxiety disorder. *Biol. Psychiatry*. 43, 840-842.

Lacey, J. H., et al., 1977. Clomipramine and sleep: a preliminary communication. *Postgrad. Med. J.* 53 (suppl 4), 40-45.

Lader, M.H. and Bond, A.J. 1971. Residual effects of hypnotics. *Psychopharmacologia (Berl.)*. 25, 117-32.

Lader, M., Bruce, M., 1986. States of anxiety and their induction by drugs. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 22, 252-261.

Lagarde, D., et al., 2000. Slow-release caffeine: a new response to the effects of a limited sleep deprivation. *Sleep*. 23, 651-661.

Lara, D.R, Souza, D.O., 2000. Letter. Adenosine and antidepressants effects of sleep deprivation. *Am. J. Psychiatry*. 157, 1707-1708.

Larson, C.A., Carey K.B., 1998. Caffeine: brewing trouble in mental health settings. *Profes. Psych. Res and Pract.* 29, 373-376.

Leinbenluft, E., Wehr, T. A., 1992. Is sleep deprivation useful in the treatment of depression? *Am. J. Psychiatry.* 149: 159-168.

Lewin, E., Bleck, V., 1981. Electroschock seizures in mices: effect on brain adenosine and its metabolites. *Epilepsia.* 22, 577-581.

Lieberman, H.R., 1992. Caffeine. In: Smith, A.P., Jones, D.M. (eds). *Handbook of human performance*, vol 2, Academic Press, London, pp. 49-72.

Linde, K., et al. 1996. St. John's wort for depression – an overview and meta-analysis of randomized clinical trials [see comments]. *Br. Med. J.*, 313: 253.

Loke, W.H., 1988. Effects of caffeine on mood and memory. *Psysiol. Behav.* 44, 367-372.

Loo, H., et al., 2002. Determination of the dose of agomelatine, a melatoninerpic agonist and selective 5HT(2C) antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 17, 239-247.

Lorist M.M., Tops M., 2003. Caffeine, fatigue and cognition. *Brain and Cognition.* 53, 82-94.

Loving, R.T., et al., 2005. Bright light treatment of depression for older adults. *BMC Psychiatry.* 5, 41- 56.

Lowy, F. H., et al., 1971. Sleep patterns in depression. *J. Nerv. Mental Dis.* 153, 10-26.

Lu, P.K. et al., 2004. Managing acute withdrawal syndrome in patients with heroin and morphine addictions by acupuncture therapy. *Acupunct. Electrothe. Res.* 29, 187-195.

Luthringer, R., et al., 1996. A double-blind, placebo-controlled evaluation of the effects of orally administered venlafaxine on sleep in patients with major depression. *Psychopharmacol. Bull.* 32, 637-646.

Manber, R., et al. 2004. Acupuncture: a promising treatment for depression during pregnancy. *J. Affect. Disord.* 83, 89-95.

Marsden, G., Leach, J., 2000. Effects of alcohol and caffeine on maritime navigational skills. *Ergonomics.* 43, 17-26.

Martin J.L.R., et al., 2002. Transcranial magnetic stimulation for treating depression. *The Cochrane Database Syst. Rev.* 2, D003493.

McLellan, T.M., et al., 2005. Caffeine maintains vigilance and marksmanship in simulated urban operations with sleep deprivation. *Aviat. Space Environ. Med.* 76, 39-45.

Minot, R., et al., 1993. Effect of moclobemide on the psychophysiology of sleep/wake cycle cycles: a neuroelectrophysiological study of depressed patients administered with moclobemide. *Int. J. Clin. Psychopharmacol.* 7, 181-189.

Mischoulon, D., Raab, M.F., 2007. The role of folate in depression and dementia. *J. Clin. Psychiatry.* 68 (suppl 10), 28-33.

Montgomery, I., et al., 1983. Trazodone enhances sleep in subjective quality but not in objective duration. *Br. J. Pharmacol.* 16, 139-144.

Montgomery, S.A., et al., 2004. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 19, 271-280.

Monti, J. M., 1989. Effect of a reversible monoamine oxidase-A inhibitor (moclobemide) on sleep of depressed patients. *Br. J. Psychiatry.* 155, 61-65.

Moore, L.B., et al., 2000. St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 97, 7500-7502.

Mouret, J., et al., 1988. Effects of trazodone on the sleep of depressed subjects - a polygraphic study. *Psychopharmacol.* 95 (suppl), 537-543.

Murck, H., et al. 2005. Hypericum extract in patients with MDD and reversed vegetative signs: re-analysis from data of a double-blind, randomized trial of hypericum extract, fluoxetine and placebo. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 8, 215-221.

Nemeroff, C.B., 2006. VNS therapy in treatment-resistant depression: clinical evidence and putative neurobiological mechanism. *Neuropsychopharmacol.* 31, 1345-1355.

Neumeister, A. et al., 1998. Effects of tryptophan depletion in drug-free depressed patients who responded to total sleep deprivation. *Arch. Gen. Psychiatry.* 55, 167-172.

Neuhouser, M.L., Beresford, S. A., 2001. Folic acid: are current fortification levels adequate? *Nutrition.* 17, 868-872.

Nicholson, A. N., Pascoe, P. A. 1986. 5-Hydroxytryptamine and noradrenaline uptake inhibition: studies on sleep in man. *Neuropharmacol.* 10, 1079-1083.

Nierenberg, A.A., et al, 2006. A comparison of lithium and T3 augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report. *Am. J. Psychiatry.* 163,1519-1530.

Nissen, C., et al., 2001. Delta sleep ratio as a predictor of sleep deprivation response in major depression. *J. Psych. Res.* 35, 155-163.

North, T.C., et al., 1990. Effects of exercise on depression. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 18, 379-414.

Oei TPS, Dingle G., 2007. The effectiveness of group cognitive behaviour therapy for unipolar depressive disorders. *J. Affect. Disord.* Article in press.

Pagnin, P. et al., 2004. Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. *J. ECT.* 20, 13-20.

Padberg, F., et al., 2002. Relation between responses to repetitive transcranial magnetic stimulation and partial sleep deprivation in major depression. *Psych. Res.* 36, 131-135.

Park, K.S., et al., 2001. Modulation of N-type Ca²⁺ currents by A1-adenosine receptor activation in male rat pelvic ganglion neurons. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 299, 501-508.

Parra, A., Botella, P., 2003. Coffe increases state anxiety in males and females. *Human Psychopharmacol.* 18, 141-143.

Passouant, P. et al., 1975. Withdrawal of the paradoxical sleep by the clomipramine, electrophysiological, histochemical and biochemical study. *Int. J. Neurol.* 10, 186-197.

Patat, A., et al, 2000. Effects of a new slow release formulation of caffeine on EEG, psychomotor and cognitive functions in sleep-deprivation subjects. *Human Psychopharmacol.* 153, 153-170.

Pflug, B., Tölle, R. 1971. Therapie endogener Depressionen durch Schlafentzug. *Nervenarzt.* 42, 117–124.

Piletta, W.L., 1983. Caffeine: psychiatric grounds for concern. *JPNMHS.* 21, 19-24.

Poirier, M.F., et al., 1993. Effects of tianeptine on attention, memory, and psychomotor performance using neuropsychological methods in young healthy volunteers. *Eur. Psychiatry.* 8 (suppl 2), 955-1025.

Pühringer, W., et al, 1975. Clinical implications of sleep deprivation therapy in affective disorders. *Sleep Res.* 4, 243.

Rétey J.V., et al., 2006. Adenosinergic mechanism contribute to individual differences in sleep deprivation-induced changes in neurobehavioural function and brain rhythmic activity. *J. Neurosci.* 26, 10472-10479.

Reynolds III, C.F., et al., 2005. Accelerating symptom-reduction in late life depression. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 13, 353-358.

Ringel, B.L., Szuba, M.P. 2001. Potential mechanisms of the sleep therapies for depression. *Depress. and Anxiety*. 14, 29-36.

Rosen I.M., et al., 2006. Evolution of sleep quantity, sleep deprivation, mood disturbances, empathy, and burnout among interns. *Acad. Med.* 81, 82-85.

Roth, T., 1997. Diagnosis and treatment of sleep disorders in the depressed elderly. Presented at: the 150th American Psychiatric Association Convention. San Diego, Calif. Abstract.

Roy-Byrne, P.P., et al., 1986. Effects of one night's sleep deprivation on mood and behaviour in panic disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*. 43, 895-899.

Ruigt, G. S., et al., 1990. Effect of antidepressant ORG 3770 on human sleep. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 38, 551-554.

Rush, A. J., et al., 1998. Comparative effects of nefazodone and fluoxetine on sleep in outpatients with major depressive disorder. *Biol. Psychiatry*. 44, 3-14.

Rusted, J. 1999. Caffeine and cognitive performance: effects on mood or mental processing? IN: Gupta, B.S., Gupta, U. (eds), caffeine and behavior: current views and research trends. CRC Press, Boca Raton, FL, pp 221-230.

Sadock B.J., Sadock V.A., 2007. *Compêndio de psiquiatria: ciência do comportamento e psiquiatria clínica; tradução Dornelles C et al – 9^o ed – Porto Alegre. Artmed.*

Salin-Pascual, R. J., et al., 1997. Sleep changes after 4 consecutive days of venlafaxine administration in normal volunteers. *J. Clin. Psychiatry*. 58, 348-350.

Sartori S., Poirrier R. 1996. Seasonal affective syndrome and phototherapy: theoretical concepts and clinical applications. *Encephale*. 22, 7-16.

Sayyah M, et al., 2006. A preliminary randomized double blind clinical trial on the efficacy of aqueous of *Echium amoenum* in the treatment of mild to moderate major depression. *Progr. Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 30, 166-169.

Schuh, K.J., Griffiths, R.R., 1997. Caffeine reinforcement: the role of withdrawal. *Psychopharmacol*. 130, 320-326.

Scott, J.P.R., et al., 2006. Effects of sleep deprivation and exercise on cognitive, motor performance and mood. *Psychol. Behav*. 87, 396-408.

Seidman, R.J., et al., 1991. The neuromuscular pathology of the eosinophilia-myalgia syndrome. *J. Neuropathol. Exp. Neurol*. 50, 49-62.

Sharpley, A. L., et al., 1996. The effects of paroxetine and nefazodone on sleep: a placebo controlled trial. *Psychopharmacol*. 126, 50-54.

Shea, M. T. et al., 1992. Course of depressive symptoms over follow-up: Findings from National Institute of Mental Health treatment of Depression Collaborative Research Program. *Arch. Gen. Psychiatry*. 49, 782-787.

Sicard, B.A., et al., 1996. The effects of 600mg of slow release caffeine on mood and alertness. *Aviat. Space Environ. Med*. 67, 859-862.

Sleep deprivation 2002. *Postgraduate Medicine: Patients Notes*. October: 115-116.

Smeraldi, E., et al., 1998. Letter. Sustaining the effect of sleep deprivation. *Am. J. Psychiatry*. 155, 1134-1135.

Smeraldi, E., et al., 1999. Sustained antidepressant effect of sleep deprivation combined with pindolol in bipolar depression. *Neuropsychopharmacol*. 20, 380-385.

Smith, A. 2002. Effects of caffeine on human behaviour. *Food Chem. Toxic*. 40, 1243-1255.

Smith, S.A., et al., 1990. Microangiopathy in the eosinophilia-myalgia syndrome. *J. Rheumatol.* 17, 1544-1550.

Sotsky, S. M. et al., 1991. Patients predictors of response to psychotherapy and pharmacotherapy: Findings in the NIMH treatment of Depression Collaborative Research Program. *Am. J. Psychiatry.* 148, 997-1008.

Sotsky, S. M. 1997. Therapeutic alliance in treatment outcome for depression. Presented as part of Symposium 73 at the American Psychiatric Association 150th Annual Meeting, San Diego, California.

Stanep, L., et al., 1995. Acute, subchronic and withdrawal sleep EEG changes during treatment with paroxetine and amitriptyline: a double-blind randomized trial in major depression. *Sleep.* 18, 470-477.

Stefani, S., Rinaldi, R. 1982. Acupuncture in the heroin withdrawal syndrome. *Minerva Med.* 31, 703-706.

Stefos, G., et al., 1998. Shortened REM latency as a psychological marker for psychotic depressive depression? An age-, gender-, and polarity-controlled study. *Biol. Psychiatry.* 44, 1314- 1320.

Strumpf, I.F., et al., 1991. Acute Eosinophilic pulmonary disease associated with the ingestion of L-tryptophan-containing products. *Chest.* 99, 8-13.

Szuba, M. P., et al., 1991. Effects of partial sleep deprivation on diurnal variation of mood and motor activity in major depression. *Biol. Psychiatry.* 30, 817-829.

Szuba, M. P., et al., 1992. Letter. Thyroid function and partial sleep deprivation response. *Arch. Gen. Psychiatry.* 49, 581-582.

Szuba, M.P., et al., 1994. Lithium sustains the acute antidepressant effects of sleep deprivation: preliminary findings from a controlled study. *Psych. Res.* 51, 283-295.

Tan, Z.L., et al., 2007. Effect of fluoxetine on circadian rhythm of melatonin in patients with major depressive disorder. *Neuro Endocrinol. Lett.* 28, 28-32.

Thase, M. E., Kupfer, D. J. 1987. Current status of EEG sleep in the assessment and treatment of depression. In: Burrows, G. D. Werry, J. S. eds. *Advances in Human Psychopharmacology*. Vol 4. Greenwich, Conn: JAI press; 93-148.

Thase, M.E., et al., 2007. Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: a STAR*D report. *Am. J. Psychiatry.* 164, 739-752.

Thompson, S.M. et al, 1993. Presynaptic inhibition in the hippocampus. *Trends Neurosci.* 16: 222-227.

Trümple, F., et al., 2003. Acupuncture for alcohol withdrawal: a randomized controlled trial. *Alcohol & Alcoholism.* 38, 369-375.

Trussell, L.O., Jackson, M.B., 1985. Adenosine-activated potassium conductance in cultured striatal neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 82, 4857-4861.

van Bommel, A. L., et al., 1993. Changes in EEG power density of NREM sleep in depressed patients during treatment with citalopram. *J. Sleep Res.* 2, 156-162.

van Calker, D., Biber, K. 2005. The role of glial adenosine receptors in neural resilience and neurobiology of mood disorders. *Neurochemical Res.* 30, 1205-1217.

Vogel, G.W., et al., 1975. REM sleep reduction effects on depression syndromes. *Arch. Gen. Psychiatry.* 32, 765-777.

Warburton, D. M., Templar, D. I., 1995. Effects of caffeine on cognition and mood without caffeine abstinence. *Psychopharmacol.* 119, 66-70.

Wehr, T. A., 1990. Manipulations of sleep and phototherapy: nonpharmacological alternatives in the treatment of depression. *Clin. Neuropharmacol.* 13 Suppl 1, S54-S65.

Weissman M.M., et al., 2000. Comprehensive guide to interpersonal psychotherapy. Copyright by basic books, New York, USA.

Weissman, M.M., 2007. Cognitive therapy and interpersonal psychotherapy: 30 years later. *Am. J. Psychiatry.* 164, 693-696.

Wesenten, N.J., et al., 2002. Maintaining alertness and performance during sleep deprivation: modafinil versus caffeine. *Psychopharmacol.* 159, 238-247.

Wiegand, M.H., et al., 2001. Patterns of response to repeated total sleep deprivations in depression. *J. Affect. Disord.* 64, 257-260.

Wiegand, M.H., Letter. 2004 The usefulness of therapeutic sleep deprivation in depression. *J. Affect. Disord.* 78, 87.

Winokur, A., et al., 1992. Effects of sertraline on sleep architecture in patients with major disorder. *Clin. Neuropharmacol. (suppl)*, 84B.

Winokur, A., et al., 1998. Effects of mirtazapine on sleep architecture in patients with major depression: a pilot study. *Biol. Psychiatry.* 43, 106S.

Wirz-Justice, A., Van den Hoofdakker, R.H. 1999. Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we ego? *Biol. Psychiatry.* 46, 445-453.

Wlodarczyk, D., et al., 2002. Influence of sleep deprivation and auditory intensity on reaction time and response force. *Percept. Mot. Skills.* 94 (3 Pt 2), 101-112.

Wu, J.C., Bunney, W.E. 1990. The biological basis of antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *Am. J. Psychiatry.* 147, 14-21.

Wu, J.C., et al., 1999. Metabolic rates in ventral anterior cingulate and medial prefrontal cortex predict antidepressant effects of sleep deprivation. *Am. J. Psychiatry.* 156, 1149 -1158.

www.medcentereduca.com.br

National Institute of Mental Health – (on-line) -
www.who.int/mental_health/en/index.html

10. Anexo A

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO AO PACIENTES E SEUS FAMILIARES

Informação sobre o experimento: Estudo da influência da cafeína sobre o efeito antidepressivo da restrição de sono em pacientes deprimidos

Somos um grupo de pesquisadores da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e estamos realizando um estudo sobre o efeito antidepressivo da privação de sono. Pretendemos estudar se a cafeína influencia o efeito terapêutico em pessoas deprimidas que ficam 1 noite sem dormir.

Para podermos clarear esta questão, pretendemos passar duas noites acordados com você intercalado por uma noite de sono. Não será necessária coleta de exames de sangue. Após o estudo você receberá uma avaliação psiquiátrica por escrito e um encaminhamento para seguimento de tratamento psiquiátrico posterior.

A participação no estudo se restringe a um fim de semana, quando você está na unidade de internação do 4º norte, na sexta-feira às 20h da noite. Sábado a noite você poderá dormir normalmente e só no domingo passaremos mais uma noite juntos acordados no hospital sendo que você será novamente liberado para sua rotina normal de sono na segunda-feira. Em cada uma destas duas noites, você deverá permanecer acordado e contará com o auxílio de nossa equipe durante todo o processo para conseguir fazê-lo.

O tratamento consiste em tomar uma cápsula contendo 150 mg cafeína (equivalente a dois cafés expresso) às 20 horas da noite, 1 hora e 5 horas da madrugada em uma das noites e cápsulas de igual aparência contendo substância inerte (como farinha) na outra

noite. Nem você nem o psiquiatra que vai fazer as avaliações saberão quando você tomará qual tipo de cápsula, o que será definido por sorteio. Os riscos associados à ingestão destas doses de cafeína são em geral insignificantes, mas você pode sentir palpitação, batimentos cardíacos acelerados, aumento da frequência e do volume de urina, náuseas e ansiedade.

Se você quiser poderá ser acompanhado por um amigo ou familiar responsável durante todo este processo. Você fica absolutamente livre para sair deste estudo quando o desejar, sem necessidade de fornecer qualquer motivo.

Durante o fim de semana do procedimento você manterá sua medicação antidepressiva em uso sem qualquer alteração. Contudo, os medicamentos chamados benzodiazepínicos (ex: diazepam, bromazepam, clonazepam, entre outros) não poderão ser utilizados durante o fim de semana de acompanhamento.

Em caso de qualquer dúvida, os voluntários são orientados a entrar em contato com o pesquisador executor deste trabalho, Alexandre Willi Schwartzaupt, no telefone 3228-6004. Uma cópia deste Consentimento Informado ficará com você.

Termo de Consentimento

Eu, _____ (paciente) recebi todas as orientações que julguei necessárias para entender o presente experimento, assim como li a informação acima do mesmo. Entendo que ficarei acordado na noite de sexta-feira à manhã de sábado, quando retomarei minhas atividades na unidade, podendo dormir normalmente até domingo de manhã, momento em que passarei a ficar acordado das 12hs de domingo até até a manhã de segunda-feira.

Entendo ainda, que serei submetido(a) a avaliações psiquiátricas diagnósticas e sobre o meu estado de Humor. Os pesquisadores me orientaram que sou livre para sair do presente estudo se o desejar, sem necessidade de explicação.

Afirmo que recebi uma cópia do presente Consentimento Informado.

Nome paciente

Alexandre Willi Schwartzhaupt

Data: ____/____/____

Pesquisador executor

Telefone:3228-6004

Marcelo P. A Fleck

Pesquisador e Orientador

Telefone:3316-8413

Anexo B – Visual Analogic Scale (Escala de Humor de Lader)

INSTRUÇÕES:

1. Por favor classifique o modo como você sente-se de acordo com as dimensões dadas abaixo.
2. Considere a linha como representando toda extensão de cada dimensão.
3. Classifique seus sentimentos como eles estão agora, no presente momento.
4. Marque a linha com clareza e perpendicularmente como indicado aqui:

ALERTA	_____	SONOLENTO
CALMO	_____	EXCITADO
FORTE	_____	FRACO
ATRAPALHADO	_____	LÚCIDO
SEM COORDENADO	_____	DESAJEITADO
1 LETÁRGICO	_____	ENERGÉTICO
2 CONTENTE	_____	DESCONTENTE
3 PREOCUPADO	_____	TRANQUÍLO
4 MENTALMENTE DEVAGAR	_____	MENTALMENTE RÁPIDO
TENSO	_____	DESCANSADO
ATENTO	_____	SONHADOR
INÁBIL	_____	HÁBIL
5 FELIZ	_____	TRISTE
HOSTIL	_____	AMIGÁVEL
6 INTERESSADO	_____	ENTEDIADO
RETRAÍDO	_____	SOCIÁVEL
COM FOME	_____	SATISFEITO

Anexo C – HAM-D 6 itens

1) - ANÍMIO DEPRIMIDO.

(Tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)

0 - ausente

1 - esses estados afetivos indicados apenas se perguntando

2 - esses estados afetivos espontaneamente referidos verbalmente

3 - comunica esses estados afetivos não verbalmente - isto é, através da expressão facial, da postura, da voz e da tendência de chorar

4 - paciente refere PRATICAMENTE APENAS esses estados afetivos em sua comunicação espontânea verbal e não verbal.

2) - SENTIMENTO DE CULPA

0 - ausente

1 - auto-recriminação, sente que tem desapontado as pessoas

2 - ideias de culpa, ruminção sobre erros passados ou fatos pecaminosos

3 - a doença presente é uma punição. Delírio de culpa

4 - ouve vozes acusatórias ou denunciadoras e/ou experimenta alucinações visuais ameaçadoras

7) - TRÁBALHO E ATIVIDADE

0 - sem dificuldade

1 - pensamentos e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionados com atividades, trabalho ou divertimentos

2 - perda de interesse nas atividades, divertimentos ou trabalho - ou diretamente referidos pelo paciente, ou indiretamente, através de inquietação, indecisão e avaliação (sente que tem que se esforçar para o trabalho ou para as atividades)

3 - diminuição no tempo efetivamente gasto em atividades ou diminuição da produtividade. Se o paciente está hospitalizado, marque o índice

3 se o paciente não gasta ao menos 3 horas por dia em atividades (tarefas hospitalares ou distrações), exceto as tarefas da rotina hospitalar.

4 - deixou de trabalhar por causa da doença presente. Se está no hospital, marque 4, se o paciente não se ocupa com nenhuma atividade exceto as tarefas da rotina hospitalar ou se o paciente deixa de realizar as tarefas da rotina hospitalar se não for auxiliado.

8) - RETARDO

(vagareza de pensamentos e fala; capacidade de concentração prejudicada; atividade motora diminuída)

0 - fala e pensamentos normais

1 - discreto retardo na entrevista

2 - óbvio retardo na entrevista

3 - entrevista difícil

4 - estupor completo

10) - ANSIEDADE PSÍQUICA

0 - sem dificuldade

1 - tensão subjetiva e irritação

2 - preocupando-se sobre pequenas questões

3 - atitude apreensiva aparente na face ou na fala

4 - expressa medos mesmo sem ser questionado

13) - SINTOMAS SOMÁTICOS GERAIS

0 - nenhum

1 - peso nas pernas, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas ou dores de cabeça, dores musculares. Perda de energia e fadigabilidade.

2 - Qualquer sintoma definido, marque 2

INSTRUMENTOS ACESSÓRIOS

ICG SEVERIDADE DA DOENÇA

Considerando sua experiência com este tipo de problema (depressão) quão mentalmente doente está o paciente neste momento?

- ()
1. Normal não deprimido
 2. Depressão limitrofe
 3. Levemente deprimido
 4. Moderadamente deprimido
 5. Marcadamente deprimido
 6. Gravemente deprimido
 7. Depressão extremamente grave

ICG MELHORA GLOBAL

Comparado à condição do paciente no início do estudo, qual o grau de alteração que ocorreu?

- ()
1. Muito melhor
 2. Melhor
 3. Ligeiramente melhor
 4. Sem alteração
 5. Ligeiramente pior
 6. Pior
 7. Muito pior