

TRATAMENTO DE PACIENTES COM TRANSTORNO DEPRESSIVO POR MEIO DE ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA: REVISÃO DE LITERATURA

TREATMENT OF PATIENTS WITH DEPRESSIVE DISORDER USING DEEP BRAIN STIMULATION: LITERATURE REVIEW

TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TRASTORNO DEPRESIVO MEDIANTE ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA: REVISIÓN DE LA LITERATURA

Leonardo Folena Custódio¹
Luciano de Mello Vasconcelos²
Luís Cláudio da Silva Peres³
Rodrigo Goulart de Souza⁴
Carolina Baptista Amorim Rocha⁵
Milena Dias Cabral⁶

RESUMO: Pacientes com quadros severos de depressão, refratários a duas ou mais classes medicamentosas, são chamados de portadores de depressão resistente. Para esses indivíduos, sugere-se que a Estimulação cerebral profunda (ECP) seja uma possível alternativa baseada em aspectos neurofisiológicos, considerando conhecimentos atuais a respeito dos mecanismos fisiopatológicos da depressão. O objetivo desse estudo foi avaliar os benefícios do tratamento com ECP em pacientes com depressão, baseado em evidências. Foi realizada uma busca por trabalhos publicados nas plataformas PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde com os descritores “Deep brain stimulation”, “depression”, “treatment”, conectados pelo operador booleano “AND”. Foram incluídos no estudo artigos publicados nos últimos 5 anos (2018-2023), com textos completos, cujos tipos de estudo foram ensaio clínico e ensaio clínico controlado. Foram excluídos artigos duplicados nas bases de dados e aqueles que não apresentaram abordagens compatíveis com os objetivos deste estudo, tendo sido analisados um total de 12 artigos após aplicados os critérios supracitados. Os estudos analisados utilizaram escalas validadas para avaliação pré e pós-tratamento, tendo demonstrado que a maioria dos participantes responderam positivamente com pequena incidência de efeitos colaterais associados. Além disso, também foram considerados critérios subjetivos pertinentes aos pacientes baseados em avaliação clínica que propuseram melhora dos sintomas associados à depressão. Concluindo, os estudos demonstraram que existe um potencial de uso da ECP como tratamento de depressão resistente, porém em virtude dos números de participantes ainda limitados, sugere-se que estudos com maiores grupos populacionais sejam realizados.

Palavras-chave: Depressão. Depressão resistente. Estimulação cerebral profunda.

¹Discente, Universidade de Vassouras.

²Discente, Universidade de Vassouras.

³Discente, Universidade de Vassouras.

⁴Discente, Universidade de Vassouras.

⁵Docente da disciplina de Programa de Aproximação às Práticas Médicas I do curso de Medicina da Universidade de Vassouras. Graduação em Medicina pela Universidade de Vassouras.

⁶Docente da disciplina de Fundamentos do Diagnóstico Médico do curso de Medicina da Universidade de Vassouras. Graduação em Medicina pela Universidade de Vassouras. Residência Médica em Clínica Médica pelo Hospital Universitário de Vassouras.

ABSTRACT: Patients with severe depression, refractory to two or more classes of medication, are called resistant depression patients. For these individuals, deep brain stimulation (DBS) has been suggested as a possible alternative based on neurophysiological aspects, taking into account current knowledge about the pathophysiological mechanisms of depression. The aim of this study was to evaluate the benefits of DBS treatment in patients with depression, based on evidence. A search was carried out for published studies on the PubMed and Virtual Health Library platforms using the descriptors "Deep brain stimulation", "depression", "treatment", connected by the Boolean operator "AND". The study included articles published in the last 5 years (2018-2023), with full texts, whose study types were clinical trial and controlled clinical trial. Articles duplicated in the databases and those that did not present approaches compatible with the objectives of this study were excluded, and a total of 12 articles were analyzed after applying the aforementioned criteria. The studies analyzed used validated scales for pre- and post-treatment assessment and showed that the majority of participants responded positively with a low incidence of associated side effects. In addition, subjective criteria pertinent to patients based on clinical evaluation were also taken into account, proposing an improvement in symptoms associated with depression. In conclusion, the studies showed that there is a potential for using DBS as a treatment for resistant depression, but due to the limited number of participants, it is suggested that studies with larger population groups be carried out.

Keywords: Depression. Resistant depression. Deep brain stimulation.

RESUMEN: Pacientes con depresión grave, refractaria a dos o más clases de medicación, se denominan depresivos resistentes. Para estos individuos, se ha sugerido la estimulación cerebral profunda (ECP) como posible alternativa basada en aspectos neurofisiológicos, teniendo en cuenta los conocimientos actuales sobre los mecanismos fisiopatológicos de la depresión. El objetivo de este estudio fue evaluar los beneficios del tratamiento con ECP en pacientes con depresión, basado en evidencia. Se realizó una búsqueda de estudios publicados en las plataformas PubMed y Virtual Health Library utilizando descriptores "Deep brain stimulation", "depression", "treatment", conectados por el operador booleano "AND". Se incluyeron artículos publicados en los últimos 5 años (2018-2023), con textos completos, cuyos tipos de estudio fueran ensayo clínico y ensayo clínico controlado. Se excluyeron los artículos duplicados en las bases de datos y aquellos que no presentaban enfoques compatibles con los objetivos de este estudio, analizándose un total de 12 artículos tras aplicados los criterios mencionados. Los estudios analizados utilizaron escalas validadas para la evaluación previa y posterior al tratamiento y mostraron que la mayoría de los participantes respondieron positivamente con una baja incidencia de efectos secundarios asociados. Además, también se tuvieron en cuenta criterios subjetivos pertinentes para los pacientes basados en la evaluación clínica, proponiendo una mejora de los síntomas asociados a la depresión. En conclusión, los estudios mostraron que existe potencial para utilizar el ECP como tratamiento para la depresión resistente, pero debido al número limitado de participantes, se sugiere que se realicen estudios con grupos de población más amplios.

Palabras clave: Depresión. Depresión resistente. Estimulación cerebral profunda.

INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior é uma condição clínica prevalente do ponto de vista global que afeta milhões de pessoas e é responsável por uma importante limitação funcional

daqueles que sofrem com esse transtorno, com interferência na qualidade de vida destes em diferentes aspectos, tanto da perspectiva psicológica, na saúde física com maior prevalência de comorbidades associadas, quanto da social, além de reduzida produtividade no trabalho, e repercussão sobre a vida financeira desses indivíduos (PROUDMAN D., et al., 2021). Estima-se que a depressão tenha uma alta prevalência, com cerca de 280 milhões de pessoas acometidas ao redor do mundo (VOS, T. et al., 2020). Trata-se de um diagnóstico que deve ser realizado por critérios preconizados pela quinta edição do manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-5), sendo alguns dos critérios temporalidade cujos sintomas persistem por um período mínimo de 2 semanas, anedonia, abulia, humor persistentemente deprimido, sensação de inutilidade, falta de perspectiva em relação ao futuro, fatigabilidade, distúrbios do sono, diminuição de concentração, baixa autoestima, autocríticas em demasia, pensamentos recorrentes de morte, entre outros (BAINS N.; ABDIJADID S., 2023).

Apesar de não existir uma clara definição em relação à fisiopatologia desse distúrbio, a teoria mais propagada e aceita é a teoria da deficiência de monoaminas, a qual sugere que a base fisiopatológica da depressão seja a depleção dos neurotransmissores serotonina, norepinefrina e dopamina no sistema nervoso central, com destaque para a serotonina. Esses neurotransmissores compõem o sistema monoaminérgico e estão envolvidos com áreas cerebrais associadas a diversas funções, como regulação do humor, atenção, sono, cognição, apetite e atividade do sistema recompensa (HASLER G., 2010).

As evidências atuais e recomendações apontam que o tratamento padrão-ouro para a depressão resulta da combinação de terapias não medicamentosas, como incentivo à prática de atividade física, biblioterapia, a terapia cognitivo-comportamental e outras psicoterapias (PARK S. C., et al., 2014), aliadas à terapia medicamentosa, a qual apresenta os inibidores da recaptção de serotonina como medicação de escolha reconhecida globalmente, apesar de alguns países apresentarem outras alternativas de primeira linha conforme seu perfil populacional e o modo de operação do sistema único de saúde local (GABRIEL, F. C., et al., 2020).

Existe uma parcela de pacientes que não responde de maneira adequada a essa combinação terapêutica, o que demanda ajustes finos com mudança de medicação antidepressiva, introdução de outra classe medicamentosa para uso concomitante aos antidepressivos, a fim de tentar obter melhores resultados e ampliar o arsenal terapêutico. A essas circunstâncias, podem ser incluídos fármacos utilizados para manejo de outras condições clínicas quando convenientes para o quadro do paciente, isto é, quando há predominância de

algum sintoma particular ou outros distúrbios associados, como ansiedade, distúrbios do sono e maior risco de autoagressão (BENNABI D., et al., 2019).

Contudo, a despeito de tentativas adicionais, há indivíduos que apresentam sintomatologia persistente e manutenção da disfunção em relação às atividades da vida cotidiana, compondo o grupo que é denominado como portadores de depressão resistente, termo que, apesar de comportar muitas definições e classificações na literatura médica, aparenta ter um consenso que sugere refratariedade a pelo menos duas classes distintas de antidepressivos otimizadas e obedecendo ao tempo mínimo de tratamento (GAYNES B. N., et al., 2019; VOINESKOS D., et al., 2020). Nesses casos especiais, quando a terapia convencional não apresenta resultados satisfatórios, é possível utilizar alternativas como a estimulação cerebral profunda (ECP) (VOINESKOS D., et al., 2020).

A técnica de ECP é utilizada com bastante sucesso no manejo dos distúrbios do movimento, como tratamento para os sintomas de doenças com importante repercussão motora, doença de Parkinson, tremor essencial, ambas com comprovação de sua eficácia, além de distonias, epilepsias de difícil controle e transtorno obsessivo-compulsivo, com potencial evidência de benefício, geralmente quando as estratégias conservadoras não demonstram bom resultado ou se apresentam de formas refratárias com a progressão da doença de base (LYONS M. K., 2011). Esse método consiste no uso de técnicas estereotáxicas para implante de eletrodos em quantidade e localizações específicas do cérebro a depender da etiologia e do distúrbio que se pretende tratar, cuja finalidade é enviar sinais elétricos para essas regiões e atuar por meio de neuromodulação profunda, com a grande vantagem de ser um procedimento reversível, com possibilidade de interromper o estímulo quando a resposta for deletéria ou pouco benéfica (PYCROFT L., et al., 2018).

Para além das indicações citadas, a ECP tem sido utilizada em caráter ainda experimental para outras condições clínicas, como a síndrome de Gilles de La Tourette, doença de Alzheimer e tratamento de dores crônicas (CASAGRANDE S. C. B., et al., 2019); (LUO Y., et al., 2021). Nos últimos anos, a ECP também ganhou destaque no tratamento da depressão, especialmente nos quadros resistentes dessa condição clínica (VOINESKOS D., et al., 2020).

O tratamento da depressão por meio da ECP pode ter diferentes regiões como alvo, respeitando as relações anatomofisiológicas que justificam essas intervenções, a citar a cápsula ventral (principalmente relacionada à anedonia), o núcleo accumbens (correlacionado com o prazer e o sistema de recompensa), a habênula lateral (guarda reação com o sentimento de

antecipação associado ao sistema de recompensa), o córtex singulado anterior subgenual (associado à sensação de tristeza), feixe prosencefálico medial (mantém importante comunicação com várias partes do sistema límbico), núcleo do leito da estria terminal (tem associação com resposta ao estresse e disfunções nessa estrutura sugerem papel importante em quadros de ansiedade) e o pedúnculo talâmico inferior (DROBISZ D.; DAMBORSKA A., 2019).

Apesar de existirem bases anatomopatológicas e neurofisiológicas que apontam o uso da ECP como potencial tratamento da depressão resistente, ainda carecem de estudos de maior escala com valor prático que reforcem o uso desse recurso terapêutico e sua eficácia e segurança (DROBISZ D. e DAMBORSKA A., 2019; DELALOYE S., HOLTZHEIMER P., 2014). O presente estudo tem por objetivo avaliar a existência de evidências robustas a respeito do benefício ou da ausência deste em pacientes com transtorno depressivo maior submetidos ao tratamento com ECP, avaliando resultados em termos de qualidade de vida, redução dos sintomas e efeitos colaterais associados à implementação dessa técnica.

METODOLOGIA

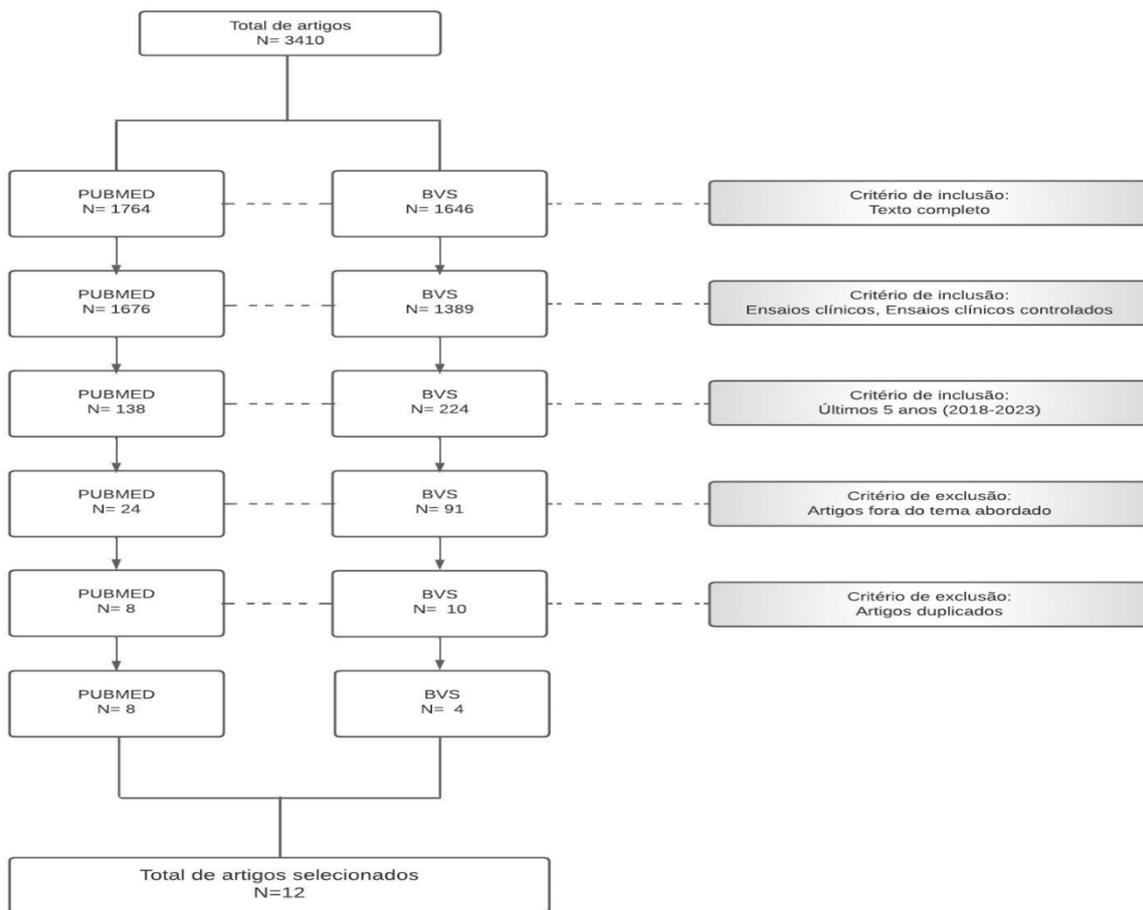
Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa e transversal realizada a partir de uma revisão integrativa da literatura, sendo utilizadas as bases de dados National Library of Medicine (PubMed) e a Biblioteca virtual em saúde (BVS). As pesquisas foram realizadas em ambas as bases por meio dos descritores “Deep brain stimulation”, “depression”, “treatment”, conectados pelo operador booleano “AND”. Esta revisão foi realizada a partir de um tema selecionado considerando uma alternativa terapêutica a uma condição clínica importante no atual panorama de saúde. Em seguida, foram aplicados os filtros representando critérios de inclusão e exclusão, e a partir dos artigos escolhidos, foi realizada avaliação individual de cada texto, a fim de eleger aqueles com maior coerência, tendo em vista o objetivo proposto por pela presente revisão.

Foram incluídos no estudo artigos publicados nos últimos 5 anos (2018-2023), com textos completos, cujos tipos de estudo foram ensaio clínico e ensaio clínico controlado. Foram excluídos artigos duplicados nas bases de dados e aqueles que não apresentaram abordagens compatíveis com os objetivos deste estudo

RESULTADOS

A busca resultou em um total de 3410 artigos, com 1764 na base de dados Pubmed e 1646 na base BVS. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram encontrados 18 artigos pertinentes ao tema proposto, sendo 6 retirados por estarem duplicados entre as bases de dados, resultando em 12 artigos a serem utilizados, conforme apresentado na figura 1.

Figura 1: Fluxograma de seleção dos artigos nas bases de dados pesquisadas



Fonte: CUSTODIO, L.F., et al., 2023.

Ao todo foram obtidos 12 artigos enquadrados na categoria de ensaios clínicos, os quais foram submetidos à análise para elaboração do quadro 1. Apesar de alguns desses estudos serem direcionados à identificação de possíveis marcadores preditores de boa resposta ao tratamento, estes também fizeram avaliação dos pacientes submetidos ao procedimento e, portanto, contribuem com resultados efetivos acerca da terapia implementada

Todos os estudos apresentaram de forma geral respostas positivas em relação ao uso da ECP para tratamento da depressão resistente conforme critérios de inclusão dessa condição.

Diferentes escalas objetivas de avaliação foram utilizadas pelos autores, porém, ainda que haja diferenças e ressalvas particulares devidamente expostas na coluna “principais conclusões” do quadro 1, os estudos mostraram que os pacientes tenderam a apresentar melhoras nos sintomas depressivos e na qualidade de vida. Em um desses estudos houve perda de continuidade de dois participantes por ausência de benefício. Em dois estudos houve piora do quadro após descontinuidade do estímulo por ECP, tendo inclusive um paciente cometido suicídio associado a episódios de mania após retirada da ECP.

Quadro 1: Principais achados em cada estudo analisado

Autor	Ano	Tipo de estudo	Principais conclusões
Bergfeld et al.	2022	Ensaio clínico (N=25)	Emprego da ECP na porção ventral anterior da capsula interna evidenciou aumento na satisfação cotidiana dos pacientes e redução dos sintomas depressivos por longos períodos. Entretanto, o quesito social não apresentou melhora significativa
Sheth et al.	2022	Ensaio clínico (N=1)	Paciente com ECP no giro cingulado subcaloso e na cápsula ventral, com eletrodos percutâneos para mapeamento da atividade cerebral, evidenciou melhora dos sintomas quando recebia estímulos no giro cingulado subcaloso, apresentando, porém, piora do quadro, do humor, aumento de ansiedade e aumento nos escores de sintomas quando o estímulo foi gradativamente retirado
Hitti et. al	2021	Ensaio clínico (N inicial=8) (N final=5)	Os pacientes tiveram implantes na porção ventral do corpo estriado/cápsula ventral e obtiveram melhora clínica constatada pela avaliação da escala de Montgomery-Asberg para depressão, porém dois pacientes descontinuaram por ausência de benefício e um paciente cometeu suicídio após o estímulo ter sido cessado
Brown et al.	2020	Ensaio clínico (N inicial=20) (N final=18)	Atividade metabólica aumentada no giro do cíngulo esteve mais relacionado a melhor resposta nos sintomas de pacientes com transtorno depressivo tratados com ECP
Ramasubbu et al.	2020	Ensaio clínico (N inicial=23) (N final=21)	Pacientes submetidos a pulsos de baixa e da alta amplitude obtiveram resultados clínicos similares no alívio dos sintomas da depressão, porém maior período de remissão da doença associada a pulsos mais amplos
Clark et al.	2020	Ensaio clínico (N=16)	Pacientes com menor concentração de glutamato na porção rostral do córtex cingulado anterior durante o pré-tratamento obtiveram maior melhora dos sintomas associados ao ECP implantados no giro cingulado subcaloso, indicando um possível

			biomarcador associado à resposta em pacientes com depressão resistente
Liebrand et al.	2020	Ensaio clínico (N=14)	O tratamento apresentou melhores desfechos quando os eletrodos foram posicionados próximos ao ramo superolateral feixe prosencefálico medial e à radiação talâmica anterior.
Coenen et al.	2019	Ensaio clínico (N=16)	Uso da ECP no ramo superolateral do feixe prosencefálico medial mostrou melhora nos sintomas depressivos a longo prazo com melhoria de qualidade de vida sem efeitos adversos notáveis
Van der Wal et al.	2019	Ensaio clínico (N inicial=25) (N final=18)	Pacientes com ECP no feixe ventral anterior da cápsula interna tiveram resposta positiva nos sintomas subjetivos a longo prazo após atingirem a otimização terapêutica, apesar de não terem o parâmetro de gravidade da depressão modificado
Veerakumar et al.	2019	Ensaio clínico (N=4)	Pacientes com depressão resistente acompanhados no estudo apresentaram melhora dos sintomas depressivos e a atividade do potencial de campo 1/f do córtex cingulado subcaloso estava correlacionada com a resposta terapêutica
Merkl et al.	2018	Ensaio clínico (N=8)	Pacientes apresentaram importante melhora dos sintomas depressivos com melhora no humor e na qualidade de vida ao receberem ECP no giro cingulado subcaloso.
Eitan et al.	2018	Ensaio clínico (N inicial=9) (N final=6)	Estímulo no giro cingulado subcaloso, tanto de alta como de baixa frequência, demonstrou efetividade no tratamento da depressão. O estímulo de baixa frequência esteve mais associado com melhora adicional da função cognitiva

Fonte: CUSTODIO, L.F., et al., 2023.

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo demonstraram que todos os artigos analisados apresentaram evidência de melhoria em termos de qualidade de vida e redução dos sintomas depressivos dos pacientes em questão. A fim de estabelecer um critério de padronização e definição, os pacientes foram submetidos a testes objetivos validados, variáveis de acordo com cada estudo e a preferência dos autores, que serviram como parâmetro de comparação nos momentos que antecederam e sucederam o tratamento com ECP, além de terem sido comparados em critérios subjetivos pertinentes à entrevista clínica

O estudo de Bergfeld et al. (2022) reforça as prerrogativas levantadas neste estudo, à medida que demonstra a melhoria do quadro geral dos pacientes acompanhados a longo prazo

após a implantação da ECP, com a importante ressalva que a manutenção do estímulo a médio e longo prazo apresentou tendência à redução de tentativas de suicídio. Os pacientes apresentaram melhorias de motivação, vitalidade e humor, o que se acredita estar relacionado ao implante do eletrodo na região do ramo ventral da cápsula interna, que é tido como um dos principais alvos por sua relação com o sistema recompensa. Importante ressaltar que o tempo de acompanhamento dos pacientes também inclui considerações associadas ao incremento de outras estratégias farmacológicas e não farmacológicas de tratamento, ampliando as possibilidades de outras propostas terapêuticas que possam ter sido combinadas ao uso da ECP, limitando a interpretação em relação à eficácia isolada da ECP como alternativa terapêutica a médio e longo prazo

Sheth et al. (2022), Ramasubbu et al. (2020), Clark et al. (2020), Verakummar et al. (2019), Merkl et al. (2018) e Eitan et al. (2018) em seus estudos avaliaram pacientes com os eletrodos implantados no giro cingulado subcaloso por se tratar de uma região estudada e que apresenta importante relação com a conexão das regiões corticais e subcorticais que demonstram expressão de sintomas depressivos, tendo todos encontrado resultados positivos no que tange à redução de sintomas nos pacientes analisados.

Sheth et al.(2022) ampliou o campo de investigações do tratamento com implante de eletrodos na região da cápsula ventral, responsável por estímulo motivacional e energia para as atividades cotidianas, ressaltando que o uso concomitante de eletrodos em ambas as regiões apresentou resultados superiores aos estímulos isolados dessas regiões. Os estudos corroboram a hipótese desta revisão de que o uso da ECP apresenta eficácia e validade no tratamento da depressão resistente, apesar de ainda haver diferentes usos dos eletrodos na própria ECP

Merkl et al. (2018) demonstrou que os pacientes tendem a apresentar respostas significativas em um período de 6 meses, tanto no aspecto objetivo com a escala de Hamilton quanto no subjetivo, com a melhora sendo crescente com o decorrer do tempo de tratamento e aumento nas taxas de remissão, variável de acordo com cada paciente, sendo associados apenas eventos adversos leves.

Rammasubu et al. (2020) se propôs a avaliar a resposta à ECP ofertando pulsos de baixa e de alta amplitude, comparando a evolução do quadro clínico, tendo encontrado resultados similares para as duas frequências testadas ao verificar melhora clínica a partir da aplicação da escala de depressão de Montgomery-Asberg (EDMA). Os pacientes não responsivos durante o estudo apresentaram piora nos sintomas durante as 12 primeiras semanas de tratamento. Eitan

et al. (2018) também utilizou estratégia similar, com pulsos de baixa e alta frequência, submetendo os pacientes à EDMA para controle pré e pós-tratamento, e constatou que ambos os grupos apresentaram evolução clínica favorável depois de 3 a 6 meses de tratamento. Apesar de os autores não terem encontrado diferença significativa na escala de EDMA, houve uma ligeira superioridade das frequências mais altas no aspecto subjetivo referido pelos participantes, com respostas melhores para as baixas frequências nos primeiros 6 meses e melhores para alta frequência a partir de 6 meses.

Hitti et al.(2021) analisou o implante de eletrodos na cápsula ventral em pacientes que haviam falhado o tratamento com eletroconvulsoterapia e testes com 4 medicações diferentes, e obteve resultados positivos utilizando a EDMA como parâmetro de referência, porém dois pacientes foram descontinuados dos estudos por não apresentarem benefícios com a ECP, enquanto um paciente cometeu suicídio por conta de episódios recorrentes de mania após retirada do estímulo. Van der Wal et al. (2019) também explorou a região da cápsula ventral, tendo obtido resultados que apontaram melhora em 32% dos pacientes avaliados após dois anos de seguimento, sendo que os indivíduos respondedores no primeiro ano conforme a EDMA e do item 17 da escala de depressão de Hamilton (EDH), apresentaram estabilidade no ano subsequente, com relato de melhora subjetiva. Por outro lado, os não responsivos no primeiro ano não apresentaram boas respostas no ano seguinte

269

Em uma tentativa de buscar critérios de predileção de melhores respostas ao tratamento, Brown et al. (2020) chegou à conclusão de que o aumento da taxa metabólica basal no giro cingulado subcaloso, avaliada a partir do consumo de glicose cerebral, correlacionou-se com melhores respostas após 6 meses no grupo de pacientes que responderam ao tratamento com ECP. De outra perspectiva, Clark et al. (2020) se propôs a avaliar a atividade glutamatérgica no giro subcaloso e comparar os resultados obtidos a partir da EDH antes e depois do uso da ECP, tendo encontrado que os níveis de glutamato são capazes de prever a resposta ao uso desta, visto que os pacientes com menores níveis de atividade desse neurotransmissor antes do início do tratamento obtiveram respostas mais satisfatórias quando utilizaram a ECP, apresentando evolução quando reavaliados clinicamente com EDH.

Verakummar et al. (2019) também apresentou a proposta de avaliar preditores de respostas à atividade do giro cingulado subcaloso, porém em vez de um sinalizador químico, utilizou um marcador de potencial bioelétrico para essa finalidade, constatando que o potencial denominado $1/f$, um sinal potencialmente útil para monitorizar a atividade cerebral. Os autores

chegaram à conclusão de que a atividade do potencial na região cingulada subcalosa pode ser um biomarcador útil para monitorizar a eficácia da estimulação cerebral profunda no tratamento da depressão resistente ao tratamento, e a neuromodulação associada ao contexto do paciente com depressão resistente

O estudo de Liebrand et al. (2020) implantou eletrodos no ramo anterior da cápsula interna e no núcleo acumbens e demonstrou que os resultados foram mais expressivos ao posicionar os eletrodos com maior relação de proximidade em relação às fibras da substância branca do ramo superolateral do feixe prosencefálico medial e da radiação talâmica anterior, apresentando maiores reduções comparativas na EDH, porém sem a capacidade de determinar se o benefício se dá por estímulo concomitante dessas regiões ou se este só se verifica em estímulo concomitante. Tonturas, náuseas e cefaleia foram efeitos colaterais mencionados pelos participantes do estudo

Coenen et al. (2019) avaliou pacientes com eletrodos implantados no feixe prosencefálico e constatou redução significativa dos sintomas pela EDMA ao longo de 12 meses, com todos os pacientes atingido critérios de resposta, sendo 10 pacientes respondedores ainda na primeira semana. Metade dos participantes obtiveram critérios de remissão após 1 ano. Alguns dos efeitos adversos apresentados por esses pacientes incluíram estrabismo transitório, sintomas oculomotores como diplopia, além de desequilíbrio, cefaleia, hipomania, dispneia e taquicardia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A realização deste estudo tornou possível observar que existem muitos alvos sendo utilizados para tratamento com ECP e que existem diferentes respostas associadas, bem como diferentes efeitos colaterais, a depender da região estimulada, da frequência de pulso que se fornece e do perfil dos pacientes. Entretanto, os estudos analisados, apesar de apresentarem e referenciarem a baixa quantidade de participantes como fator limitante, demonstram que a resposta dos pacientes submetidos a esse tipo de terapia é significativamente relevante não somente no aspecto objetivo, sendo a EDH e a EDMA as escalas preferenciais dos autores, como no aspecto subjetivo. Dessa forma, a ECP representa uma estratégia promissora de tratamento para pacientes portadores de depressão resistente e devem ser realizados estudos com maiores populações para constatar o benefício desse método aplicado em maior escala..

REFERÊNCIAS

- 1 - BAINS, N.; ABDIJADID, S. Major depressive disorder
- 2- BENNABI, D. et al. Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the foundation FondaMental. *BMC Psychiatry*, v. 19, n. 1, 28 ago. 2019.
- 3 - BERGFELD, I. O. et al. Efficacy and quality of life after 6–9 years of deep brain stimulation for depression. *Brain Stimulation*, v. 15, n. 4, p. 957–964, 1 jul. 2022.
- 4 - BROWN, E. C. et al. Metabolic activity in subcallosal cingulate predicts response to deep brain stimulation for depression. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, v. 45, n. 10, p. 1681–1688, 1 set. 2020.
- 5 - CASAGRANDE, S. C. B. et al. Deep brain stimulation in Tourette’s syndrome: evidence to date. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, v. 15, p. 1061–1075, 29 abr. 2019.
- 6 - CLARK, D. L. et al. Rostral anterior cingulate glutamate predicts response to subcallosal deep brain stimulation for resistant depression. *Journal of Affective Disorders*, v. 266, p. 90–94, abr. 2020
- 7 - COENEN, V. A. et al. Superolateral medial forebrain bundle deep brain stimulation in major depression: a gateway trial. *Neuropsychopharmacology*, v. 44, n. 7, p. 1224–1232, 1 jun. 2019.
- 8 - DELALOYE, S.; HOLTZHEIMER, P. E. Deep brain stimulation in the treatment of depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, v. 16, n. 1, p. 83–91, 1 mar. 2014
- 9 - DROBISZ, D.; DAMBORSKA, A. Deep brain stimulation targets for treating depression. *Behavioural Brain Research*, v. 359, p. 266–273, 1 fev. 2019.
- 10 - EITAN, R. et al. One year double blind study of high vs low frequency subcallosal cingulate stimulation for depression. *Journal of Psychiatric Research*, v. 96, p. 124–134, 1 jan. 2018.
- 11 - GABRIEL, F. C. et al. Pharmacological Treatment of depression: a Systematic Review Comparing Clinical Practice Guideline Recommendations. *PLOS ONE*, v. 15, n. 4, p. e0231700, 21 abr. 2020.
- 12 - GAYNES, B. N. et al. Defining treatment-resistant depression. *Depression and Anxiety*, v. 37, n. 2, 22 out. 2019
- 13 - HASLER, G. Pathophysiology of depression: Do we have any solid evidence of interest to clinicians? *World Psychiatry*, v. 9, n. 3, p. 155–161, out. 2010.
- 14 - HITTI, F. L. et al. Deep Brain Stimulation of the Ventral Capsule/Ventral Striatum for Treatment-Resistant Depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 82, n. 6, 19 out. 2021.
- 15 - LIEBRAND, L. C. et al. Distance to white matter trajectories is associated with treatment response to internal capsule deep brain stimulation in treatment-refractory depression. *NeuroImage. Clinical*, v. 28, p. 102363, 2020

- 16 - LUO, Y. et al. Deep Brain Stimulation for Alzheimer's Disease: Stimulation Parameters and Potential Mechanisms of Action. *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 13, 11 mar. 2021.
- 17 - LYONS, M. K. Deep Brain Stimulation: Current and Future Clinical Applications. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 86, n. 7, p. 662-672, jul. 2011.
- 18 - MERKL, A. et al. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus in patients with treatment-resistant depression: A double-blinded randomized controlled study and long-term follow-up in eight patients. *Journal of Affective Disorders*, v. 227, p. 521-529, 1 fev. 2018
- 19 - PARK, S.-C. et al. Evidence-Based, Non-Pharmacological Treatment Guideline for Depression in Korea. *Journal of Korean Medical Science*, v. 29, n. 1, p. 12, 2014.
- 20 - PROUDMAN, D.; GREENBERG, P.; NELLESEN, D. The Growing Burden of Major Depressive Disorders (MDD): Implications for Researchers and Policy Makers. *PharmacoEconomics*, v. 39, n. 6, 20 maio 2021.
- 21 - PYCROFT, L.; STEIN, J.; AZIZ, T. Deep brain stimulation: An overview of history, methods, and future developments. *Brain and Neuroscience Advances*, v. 2, p. 239821281881601, jan. 2018.
- 22 - RAMASUBBU, R. et al. Long versus short pulse width subcallosal cingulate stimulation for treatment-resistant depression: a randomised, double-blind, crossover trial. *The Lancet Psychiatry*, v. 7, n. 1, p. 29-40, jan. 2020
- 23 - SHETH, S. A. et al. Deep brain stimulation for depression informed by intracranial recordings. *Biological Psychiatry*, nov. 2021
- 24 - VEERAKUMAR, A. et al. Field potential 1/f activity in the subcallosal cingulate region as a candidate signal for monitoring deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Journal of Neurophysiology*, v. 122, n. 3, p. 1023-1035, 1 set. 2019.
- 25 - VOINESKOS, D.; DASKALAKIS, Z. J.; BLUMBERGER, D. M. Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, v. Volume 16, n. 16, p. 221-234, 21 jan. 2020.
- 26 - VOS, T. et al. Global Burden of 369 Diseases and Injuries in 204 Countries and territories, 1990-2019: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, v. 396, n. 10258, p. 1204-1222, 17 out. 2020.
- 27 - WAL, J. M. VAN DER et al. Long-term deep brain stimulation of the ventral anterior limb of the internal capsule for treatment-resistant depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 91, n. 2, p. 189-195, 1 fev. 2020.