

ABORDAGENS NEUROCIRÚRGICAS ABLATIVAS E TÉCNICAS DE NEUROMODULAÇÃO INVASIVA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO REFRACTÁRIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

ABLATIVE NEUROSURGICAL APPROACHES AND INVASIVE NEUROMODULATION TECHNIQUES IN THE TREATMENT OF TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION: A LITERATURE REVIEW

Monica Montemor Bertazo¹
Cristiane del Corso²
Jofman Amorim Leite da Silva³
Vinicio Ramalho Rodrigues⁴
Ítalo do Couto Ferreira⁵
Yasmin Vitorino Suliano⁶
Flávio Lima Santos⁷
Natália Fernandes de Pádua⁸
Giovanna Barbaresco Santana⁹

RESUMO: A depressão refratária afeta aproximadamente 30% dos pacientes com transtornos depressivos, caracterizando uma condição resistente aos tratamentos convencionais e impactando significativamente a funcionalidade e a qualidade de vida. Diante desse cenário, abordagens neurocirúrgicas ablativas e técnicas de neuromodulação invasiva surgem como alternativas terapêuticas promissoras. Este estudo teve como objetivo revisar a literatura disponível sobre a eficácia, segurança e inovações dessas intervenções no tratamento da depressão refratária. A revisão foi conduzida de forma sistemática nas bases PubMed, Scopus, Web of Science e SciELO, utilizando operadores booleanos para combinar termos relacionados a depressão refratária e técnicas neurocirúrgicas, incluindo cingulotomia anterior, leucotomia límbica, capsulotomia anterior, estimulação cerebral profunda e estimulação do nervo vago. Foram incluídos estudos em inglês, ensaios clínicos, revisões sistemáticas e relatos de caso com dados clínicos relevantes, e excluídos artigos pediátricos, duplicados ou sem revisão por pares. Os achados demonstram que técnicas ablativas evoluíram de procedimentos invasivos para abordagens mais precisas e seguras, com taxas de resposta entre 40% e 51%, enquanto neuromodulação invasiva, incluindo estimulação cerebral profunda e invasiva do nervo vago, permite ajustes individualizados e reversibilidade, com respostas clínicas de 40% a 70%. A integração de neuroimagem avançada, conectividade funcional e tecnologias minimamente invasivas indica uma tendência de personalização do tratamento. Conclui-se que essas estratégias oferecem alternativas eficazes para pacientes com depressão refratária, sendo necessário expandir coortes, padronizar protocolos e explorar biomarcadores e conectoma cerebral para otimizar resultados terapêuticos.

Palavras-chave: Depressão Refratária. Neurocirurgia Funcional. Neuromodulação Invasiva. Estimulação Cerebral Profunda. Cingulotomia anterior.

¹ Especialista em Psiquiatria. Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ). Mestranda em Mestrado Profissional em Ensino superior em Saúde-USCS

² Doutora em Fisiologia. Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR).

³ Mestrando em Ciências em Saúde. Universidade Federal do Mato Grosso (UFMT).

⁴ Graduado em Medicina. Centro Universitário UNIFIP.

⁵ Graduando em Medicina. Universidad Central del Paraguay (UCP).

⁶ Graduada em Medicina. Universidade de Fortaleza (UNIFOR).

⁷ Graduado em Medicina. Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte.

⁸ Graduada em Medicina. Universidade Municipal de São Caetano do Sul (USCS).

⁹ Graduanda em Medicina. Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA).

INTRODUÇÃO

Os transtornos do humor constituem um grupo heterogêneo de condições psiquiátricas que englobam alterações depressivas, afetivas e comportamentais, sendo os transtornos depressivos os mais prevalentes e com maior impacto na funcionalidade e qualidade de vida dos indivíduos (Hasin et al., 2018). O transtorno depressivo maior (TDM) é caracterizado pela presença de episódios depressivos recorrentes, capazes de alterar significativamente o padrão de funcionamento do indivíduo, na ausência de condições médicas ou uso de substâncias que possam induzir sintomas semelhantes, bem como pela ausência de episódios de mania ou hipomania (Kennedy et al., 2016). Estudos epidemiológicos demonstram um aumento progressivo na prevalência dos transtornos depressivos, sendo estimado que aproximadamente 10% da população adulta nos Estados Unidos apresenta TDM em um período de 12 meses, refletindo um importante problema de saúde pública global (Hasin et al., 2018). Nesse contexto, as diretrizes internacionais recomendam inicialmente intervenções farmacológicas e psicoterapêuticas como pilares do tratamento (Kennedy et al., 2016). Contudo, cerca de 30% dos pacientes não respondem adequadamente a essas abordagens convencionais, apresentando depressão refratária, caracterizada pela persistência de sintomas significativos mesmo após múltiplas tentativas terapêuticas, incluindo diferentes classes de antidepressivos, psicoterapia e tratamentos clinicamente aprovados, como a eletroconvulsoterapia (ECT) e a estimulação magnética transcraniana (EMT) (Theiss et al., 2024).

Diante da limitada resposta desses indivíduos aos tratamentos convencionais, abordagens neurocirúrgicas emergem como alternativas viáveis, oferecendo potencial para modulação direta de circuitos cerebrais envolvidos na regulação do humor (Theiss et al., 2024; Coenen et al., 2018). Tradicionalmente, procedimentos ablativos, como a cingulotomia anterior, a tratotomia subcaudada, a leucotomia límbica e a capsulotomia anterior, foram desenvolvidos com o intuito de intervir em regiões cerebrais específicas associadas à depressão refratária, proporcionando alívio sintomático em casos selecionados (Deng et al., 2019; Park et al., 2017; Davidson et al., 2020). Paralelamente, o avanço tecnológico e a compreensão mais detalhada dos circuitos neurais permitiram o desenvolvimento de técnicas de neuromodulação invasiva, notadamente a estimulação cerebral profunda (ECP ou deep brain stimulation, DBS) e a estimulação cortical epidural, que possibilitam a modulação

reversível e ajustável de regiões subcorticais e corticais, oferecendo maior controle sobre efeitos terapêuticos e adversos (Crowell et al., 2019; Holtzheimer et al., 2017; Riva-Posse et al., 2018; Coenen et al., 2019; Williams et al., 2016).

Apesar do crescimento do corpo de evidências, ainda existem lacunas importantes na literatura. As divergências incluem a escolha dos alvos cirúrgicos mais eficazes, os parâmetros ideais de estimulação, os mecanismos neurobiológicos subjacentes à resposta terapêutica e a identificação de preditores de sucesso clínico (Baldermann et al., 2021; Fleming et al., 2020; Scangos et al., 2021). Além disso, não há consenso universal sobre critérios precisos para caracterizar a depressão refratária, e o número de tentativas terapêuticas necessárias antes de indicar intervenção cirúrgica varia significativamente entre instituições e países (Theiss et al., 2024). Esse cenário evidencia a necessidade de uma análise crítica e sistematizada da literatura, capaz de integrar os avanços históricos e tecnológicos das abordagens ablativas e neuromodulatórias, bem como de discutir suas implicações clínicas, limitações e perspectivas futuras (Kim et al., 2018; Davidson et al., 2020).

Diante desse contexto, o presente artigo tem como objetivo revisar e sintetizar as evidências disponíveis sobre procedimentos neurocirúrgicos ablativos e técnicas de neuromodulação invasiva aplicadas ao tratamento da depressão refratária. Busca-se discutir os fundamentos anatômicos e funcionais das intervenções, os resultados clínicos relatados em diferentes estudos, as inovações tecnológicas recentes, como a radiocirurgia estereotáxica e o ultrassom focalizado guiado por ressonância magnética, e as perspectivas de aplicação futura, fornecendo uma visão abrangente e crítica que possa servir de referência para pesquisadores e clínicos envolvidos no manejo de pacientes com depressão resistente a tratamentos convencionais.

METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão de literatura narrativa, estruturada para analisar criticamente as abordagens neurocirúrgicas ablativas e as técnicas de neuromodulação invasiva no tratamento da depressão refratária. A busca sistemática foi realizada nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scopus, Web of Science e SciELO, abrangendo publicações disponíveis até dezembro de 2025. Os termos de busca foram definidos de acordo com o objetivo do estudo, combinando palavras-chave relacionadas às técnicas neurocirúrgicas e à depressão resistente ao tratamento, utilizando operadores booleanos para refinar os

resultados. Foram aplicadas combinações de termos como “deep brain stimulation AND treatment-resistant depression”, “vagus nerve stimulation OR neuromodulation invasive”, “anterior cingulotomy AND depression”, e “focused ultrasound OR gamma knife AND depression”, permitindo a captura de artigos relevantes que abordassem tanto intervenções ablativas quanto neuromodulação invasiva. Aspas foram utilizadas para buscas de expressões exatas, e truncamentos permitiram a inclusão de variações lexicais dos termos, garantindo abrangência na recuperação de estudos.

Foram definidos critérios de inclusão claros, considerando apenas estudos publicados em inglês, revisões sistemáticas, ensaios clínicos controlados, estudos prospectivos e relatos de caso com dados clínicos relevantes sobre eficácia, segurança e seguimento das intervenções neurocirúrgicas em pacientes adultos com depressão refratária. Foram incluídos trabalhos que abordassem técnicas de estimulação cerebral profunda, estimulação do nervo vago, estimulação cortical epidural, capsulotomias guiadas por ultrassom ou radiocirurgia, bem como estudos que apresentassem resultados clínicos mensuráveis em escalas padronizadas de depressão, como o Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) ou Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). Foram excluídos estudos que não apresentassem dados primários, trabalhos que abordassem exclusivamente tratamentos farmacológicos, artigos com população pediátrica, relatos não revisados por pares, resumos de congresso sem versão completa e estudos duplicados em diferentes bases de dados.

A seleção dos artigos foi realizada em três etapas sequenciais: inicialmente, foram extraídos os títulos e resumos para identificação de pertinência, seguidos da leitura integral dos textos selecionados para avaliação detalhada dos métodos, resultados e conclusões. Dois revisores independentes realizaram a triagem, e divergências foram resolvidas por consenso ou pela consulta a um terceiro avaliador, assegurando rigor metodológico e redução de viés. Foram registradas informações sobre características populacionais, tipo de intervenção neurocirúrgica, parâmetros técnicos das neuromodulações, duração do seguimento, efeitos adversos reportados e desfechos clínicos.

A síntese dos dados seguiu abordagem qualitativa, permitindo integração das evidências sobre eficácia, segurança e aplicabilidade das técnicas ablativas e de neuromodulação invasiva na depressão refratária. Os achados foram agrupados por tipo de intervenção e analisados criticamente considerando o nível de evidência, tamanho da amostra, metodologia dos estudos e consistência dos resultados clínicos. Esse método

possibilitou a identificação de tendências, lacunas de conhecimento e perspectivas futuras na área, garantindo que a revisão forneça uma visão abrangente e atualizada das estratégias neurocirúrgicas para depressão resistente ao tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Historicamente, as primeiras abordagens ablativas empregadas no tratamento dos transtornos do humor, como a leucotomia e a lobotomia transorbital, caracterizavam-se por baixa precisão e elevada invasividade. A ausência de protocolos padronizados, aliada ao uso indiscriminado dessas técnicas e à carência de cuidados perioperatórios adequados, resultou em desfechos clínicos desfavoráveis e contribuiu significativamente para o estigma associado a esses procedimentos (Theiss et al., 2024). Com o progresso da neurocirurgia e o aprimoramento das ferramentas de monitorização intraoperatória, tornou-se possível direcionar as intervenções a alvos cerebrais específicos de forma mais controlada e segura, reduzindo substancialmente os efeitos adversos e melhorando os resultados terapêuticos (Davidson et al., 2020; Kim et al., 2018).

Entre as técnicas desenvolvidas, a lesão por termocoagulação destacou-se por sua ampla aplicação clínica e previsibilidade dos resultados (Deng et al., 2019). Contudo, o contínuo avanço tecnológico possibilitou o surgimento de métodos ablativos menos invasivos e com maior precisão, como a radiocirurgia estereotáxica por Gamma Knife e o ultrassom focalizado guiado por ressonância magnética (Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound, MRgFUS), representando um marco no manejo cirúrgico dos transtornos psiquiátricos refratários (Davidson et al., 2020; Kim et al., 2018).

Atualmente, quatro principais técnicas ablativas têm sido empregadas no tratamento dos transtornos do humor refratários: a cingulotomia anterior, a tratotomia subcaudada, a leucotomia límbica e a capsulotomia anterior. Cada uma delas apresenta particularidades anatômicas e funcionais que visam modular circuitos cerebrais específicos envolvidos na regulação do humor e no controle das emoções (Theiss et al., 2024; Park et al., 2017). A consolidação dessas abordagens reflete não apenas o amadurecimento técnico da neurocirurgia funcional, mas também a transição de um paradigma empírico para uma prática pautada em evidências neurobiológicas e avanços em neuroimagem (Davidson et al., 2020; Theiss et al., 2024).

CINGULOTOMIA ANTERIOR: RESULTADOS CLÍNICOS E EVIDÊNCIAS RECENTES

A cingulotomia anterior configura-se como um dos primeiros procedimentos neurocirúrgicos modernos aplicados ao manejo de transtornos psiquiátricos refratários. Originalmente desenvolvida para o tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), essa técnica tem demonstrado benefícios também em casos de depressão resistente (Deng et al., 2019; Theiss et al., 2024), embora os resultados clínicos para essa população se mostrem relativamente mais modestos. O procedimento consiste na realização de uma lesão precisa na porção anterior do giro do cíngulo, correspondente à área 24 de Brodmann, estrutura intimamente relacionada à modulação emocional e ao processamento cognitivo-afetivo (Deng et al., 2019).

Estudos clínicos têm contribuído para o esclarecimento da eficácia e das particularidades anatômicas associadas à cingulotomia anterior. Shields et al. (2008) relataram que, entre 33 pacientes com depressão refratária submetidos à intervenção, 17 apresentaram melhora significativa exclusivamente após o procedimento, com aproximadamente 20% classificados como respondedores, considerando redução igual ou superior a 50% no escore do Inventário de Depressão de Beck (BDI). Ao analisar apenas os pacientes que não necessitaram de cirurgias complementares, a taxa de resposta aumentou para 51%, sugerindo que a resposta terapêutica pode estar associada à individualização anatômica do alvo lesional e à extensão da intervenção (Deng et al., 2019; Theiss et al., 2024).

Pacientes que não apresentaram resposta satisfatória à primeira cingulotomia foram submetidos a novas intervenções — seja uma segunda cingulotomia, seja uma tratotomia subcaudada bilateral — evidenciando o potencial de abordagem sequencial na modulação de circuitos corticoestriatais envolvidos nos transtornos do humor (Park et al., 2017; Theiss et al., 2024). Ainda, Steele e colaboradores observaram que lesões mais anteriores e de menor volume (1.000–2.000 mm³) se associaram a melhores resultados após 12 meses de acompanhamento, reforçando a importância da precisão anatômica (Deng et al., 2019).

Em complemento a esses achados, Deng et al. (2019) relataram dois casos clínicos de pacientes com dor neuropática e comorbidade de depressão severa submetidos à ablação bilateral do cíngulo por radiofrequência, com redução expressiva tanto na intensidade da dor quanto nos sintomas depressivos e ansiosos, reforçando o papel da cingulotomia na modulação de vias afetivas e nociceptivas. Esses achados evidenciam que a cingulotomia

anterior constitui uma intervenção promissora para pacientes com transtornos do humor refratários, desde que criteriosamente indicada e tecnicamente otimizada (Theiss et al., 2024; Deng et al., 2019).

TRATOTOMIA SUBCAUDADA E LEUCOTOMIA LÍMBICA: EVIDÊNCIAS CLÍNICAS E AVANÇOS TECNOLÓGICOS

A tratotomia subcaudada é um procedimento ablativo que envolve a interrupção dos grandes tratos de substância branca localizados abaixo do núcleo caudado, com o objetivo de modular circuitos corticoestriatais relacionados à regulação emocional (Park et al., 2017; Theiss et al., 2024). Desde sua introdução, na década de 1960, estudos pioneiros relataram taxas de sucesso variando entre 40% e 60% em uma série de aproximadamente mil pacientes operados, destacando seu potencial terapêutico em transtornos psiquiátricos refratários (Theiss et al., 2024). O aprimoramento das técnicas estereotáxicas permitiu maior precisão na localização das lesões, inicialmente realizadas com sementes radioativas e, posteriormente, por meio da termocoagulação controlada (Theiss et al., 2024). Investigações subsequentes reforçaram a eficácia da tratotomia subcaudada, demonstrando reduções clinicamente significativas nos sintomas depressivos e ansiosos em diferentes populações de pacientes (Deng et al., 2019; Theiss et al., 2024).

Com o avanço das tecnologias minimamente invasivas, abordagens modernas, como a radiocirurgia estereotáxica, passaram a ser exploradas no contexto neuropsiquiátrico (Kim et al., 2018; Park et al., 2017). Em 2017, Park e colaboradores descreveram um caso clínico em que a tratotomia subcaudada foi realizada utilizando a técnica Gamma Knife, com dose máxima de radiação de 130 Gy, resultando em melhora progressiva e sustentada dos sintomas depressivos (Park et al., 2017). A radiocirurgia Gamma Knife, introduzida comercialmente na década de 1980, permite intervenções precisas em estruturas profundas do encéfalo sem necessidade de incisão cirúrgica (Park et al., 2017). A técnica utiliza múltiplos feixes de radiação concentrados sobre uma área-alvo limitada, configurando-se como um método estereotáxico de alta acurácia (Park et al., 2017). Apesar de ser minimamente invasiva, podem ocorrer efeitos adversos transitórios, como cefaleia, fadiga, náusea e vômitos (Kim et al., 2018). A determinação de doses ideais para aplicações neuropsiquiátricas ainda permanece em investigação, refletindo a necessidade de estudos adicionais que consolidem parâmetros terapêuticos seguros e eficazes (Davidson et al., 2020; Theiss et al., 2024).

A combinação de abordagens ablativas, particularmente a cingulotomia anterior associada à tratotomia subcaudada — procedimento conhecido como leucotomia límbica —, tem se mostrado uma estratégia promissora para casos de transtornos afetivos e obsessivo-compulsivos refratários (Theiss et al., 2024; Deng et al., 2019). Montoya e colaboradores avaliaram 21 pacientes com diagnóstico de depressão grave ou transtorno obsessivo-compulsivo, observando que aproximadamente metade apresentou melhora clínica significativa, acompanhada de baixa incidência de efeitos adversos, como déficits de memória, apatia e sonolência transitória, durante o seguimento de 24 meses (Theiss et al., 2024). Em um estudo de acompanhamento prolongado, Cho e colaboradores monitoraram pacientes com depressão refratária submetidos à leucotomia límbica por sete anos, constatando melhora sustentada nos sintomas depressivos e ansiosos, reforçando seu papel como alternativa terapêutica viável em contextos clínicos de difícil manejo (Theiss et al., 2024).

CAPSULOTOMIA ANTERIOR: RESULTADOS CLÍNICOS E INOVAÇÕES EM TÉCNICAS ABLATIVAS

A capsulotomia anterior, caracterizada pela realização de uma lesão direcionada ao braço anterior da cápsula interna, tem emergido como uma alternativa terapêutica relevante no manejo da depressão refratária (Kim et al., 2018; Davidson et al., 2020). Embora sua aplicação clínica seja mais recente em comparação com outros procedimentos ablativos, evidências crescentes apontam resultados promissores quanto à eficácia e segurança (Davidson et al., 2020). Estudos pioneiros de Christmas e colaboradores relataram uma série de 20 pacientes com depressão resistente submetidos à capsulotomia anterior, acompanhados por sete anos, dos quais 50% foram classificados como respondedores, definidos por redução superior a 50% na pontuação da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) (Theiss et al., 2024). Esses achados consolidaram a técnica como abordagem potencialmente eficaz para pacientes não responsivos a terapias farmacológicas e eletroconvulsivas convencionais (Theiss et al., 2024).

Resultados complementares foram descritos em uma série subsequente de oito pacientes com depressão grave submetidos à capsulotomia anterior bilateral, na qual metade apresentou resposta clínica significativa entre 24 e 36 meses de acompanhamento (Davidson et al., 2020). Apesar da boa tolerabilidade observada, um caso de demência e parkinsonismo

evoluiu para óbito devido a falência renal, sendo interpretado como provável demência vascular sem relação direta com o procedimento ablativo (Davidson et al., 2020).

A ablação da cápsula anterior tem sido amplamente estudada também por meio de radiocirurgia estereotáxica, especialmente com a técnica Gamma Knife, em pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo, apresentando resultados clínicos positivos e baixa incidência de efeitos adversos (Davidson et al., 2020; Kim et al., 2018). Mais recentemente, o desenvolvimento do ultrassom focado guiado por ressonância magnética (MRgFUS) representou um avanço significativo em neurocirurgias funcionais minimamente invasivas. Kim et al. (2018) aplicaram essa técnica para induzir ablação controlada do braço anterior da cápsula interna em paciente com depressão refratária, observando melhora progressiva dos sintomas. Em 2020, Davidson e colaboradores ampliaram a investigação e relataram resultados promissores em uma série de seis pacientes, evidenciando redução do metabolismo em regiões corticais, hipocampus, amígdalas e estriais, sugerindo modulação funcional efetiva de circuitos neurais envolvidos na fisiopatologia da depressão (Davidson et al., 2020).

O MRgFUS diferencia-se por utilizar ondas de ultrassom capazes de produzir lesões termomecânicas em áreas-alvo com precisão milimétrica, sem necessidade de incisão, embora ainda requeira sistemas estereotáxicos. Entre suas vantagens, destaca-se o monitoramento termográfico em tempo real, permitindo controle preciso da lesão e realização de testes intraoperatórios com o paciente acordado, aumentando segurança e reduzindo a probabilidade de efeitos colaterais (Kim et al., 2018; Davidson et al., 2020). Apesar do número limitado de estudos clínicos e amostras pequenas, os resultados indicam que a capsulotomia anterior, especialmente com MRgFUS e Gamma Knife, representa uma abordagem promissora para transtornos depressivos refratários, com potencial de ampliar a precisão terapêutica e minimizar riscos cirúrgicos (Kim et al., 2018; Davidson et al., 2020; Theiss et al., 2024).

NEUROMODULAÇÃO INVASIVA NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: EVIDÊNCIAS CLÍNICAS E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

As técnicas de neuromodulação invasiva, caracterizadas pela necessidade de intervenção cirúrgica para implantação de eletrodos cerebrais, têm emergido como estratégias promissoras no manejo da depressão refratária. O principal diferencial dessas abordagens em relação às modalidades ablativas é a possibilidade de ajuste individualizado dos parâmetros

de estimulação, além da reversibilidade dos efeitos adversos mediante modificação ou suspensão da estimulação elétrica. O avanço tecnológico na engenharia de eletrodos e na compreensão dos circuitos neurais associados ao humor permitiu o desenvolvimento de terapias mais precisas e adaptáveis, entre as quais se destacam a estimulação cerebral profunda (ECP) e a estimulação cortical epidural (Theiss et al., 2024).

A ECP, nos moldes atuais, foi inicialmente descrita por Benabid e colaboradores no final da década de 1980 para o tratamento de distúrbios do movimento, como a doença de Parkinson e o tremor essencial (Fleming et al., 2020). O procedimento consiste na implantação de eletrodos em regiões profundas do encéfalo, conectados a um gerador de pulso subcutâneo, geralmente localizado na região infraclavicular. A técnica permite a emissão de estímulos em diferentes faixas de frequência, sendo a estimulação de alta frequência (acima de 90–100 Hz) a mais frequentemente utilizada no contexto dos transtornos depressivos. Diversos mecanismos fisiológicos têm sido propostos para explicar seus efeitos terapêuticos, incluindo a modulação de terminais GABAérgicos pré-sinápticos, o bloqueio da despolarização neuronal local, alterações no padrão fisiológico de disparo axonal e neuronal, e a regulação da liberação de neurotransmissores e gliotransmissores. Além disso, modificações metabólicas e a indução de neuroplasticidade local e remota parecem contribuir para os efeitos antidepressivos, configurando um mecanismo de ação complexo, reversível e funcionalmente distinto das abordagens ablativas (Theiss et al., 2024).

Entre os principais alvos investigados, o cíngulo subgenual (SGC) foi o primeiro a demonstrar resultados consistentes em pacientes com depressão refratária. Evidências metabólicas indicam hiperatividade dessa região em quadros depressivos, que tende a normalizar após terapias antidepressivas eficazes (Crowell et al., 2019). Estudos iniciais demonstraram resposta clínica significativa em cerca de dois terços dos pacientes submetidos à ECP-SGC, associada à redução da atividade hipermetabólica local (Holtzheimer et al., 2017). Pesquisas subsequentes corroboraram esses achados, mostrando melhora sustentada e taxas de remissão clinicamente relevantes em acompanhamentos de longo prazo. Entretanto, o estudo multicêntrico randomizado BROADEN (Holtzheimer et al., 2017), com 90 pacientes, não evidenciou diferenças significativas entre os grupos de estimulação ativa e sham após seis meses. No entanto, o seguimento prolongado revelou que aproximadamente 50% dos pacientes apresentaram resposta clínica após dois anos de estimulação contínua, sugerindo

que o benefício terapêutico da ECP pode depender da duração do tratamento e de fatores individuais de conectividade neural.

Esses resultados divergentes estimularam novas investigações voltadas ao refinamento dos alvos e à identificação de preditores de resposta. Imagens de tratografia e estudos do volume de tecido ativado demonstraram que a eficácia clínica está associada ao padrão de feixes estimulados, especialmente aqueles conectando regiões frontoestriatais e núcleos subcorticais. Em 2018, Riva-Posse et al. adotaram uma estratégia de estimulação direcionada a tratos envolvidos em circuitos afetivos, alcançando taxas de resposta de até 73%, com melhora correlacionada à conectividade funcional entre o alvo e o córtex do cíngulo (Riva-Posse et al., 2018). Tais achados reforçam a importância do mapeamento individual do conectoma cerebral na seleção de pacientes e na definição de alvos personalizados, consolidando o conceito de estimulação “de alça fechada” (closed-loop) (Scangos et al., 2021). Essa abordagem, ainda experimental, permite que biomarcadores eletrofisiológicos ou metabólicos determinem ajustes automáticos nos parâmetros de estimulação, aumentando a precisão terapêutica e reduzindo efeitos adversos.

Outro alvo amplamente estudado é a cápsula ventral e o estriado ventral (CV/EV), os primeiros sítios aprovados para ECP em distúrbios psiquiátricos. Estudos pioneiros demonstraram melhora significativa de sintomas anedônicos e depressivos após a estimulação bilateral do núcleo accumbens, com respostas sustentadas em cerca de 50% dos pacientes até quatro anos após o procedimento (Aaronson et al., 2013; Williams et al., 2016). Ensaios posteriores mostraram taxas semelhantes de resposta (40–50%) e remissão (20–40%) (Aaronson et al., 2013). Entretanto, estudos randomizados controlados revelaram resultados mistos, reforçando que apenas subgrupos específicos de pacientes — definidos por características anatômicas e de conectividade — tendem a se beneficiar de forma consistente da ECP-CV/EV (Theiss et al., 2024). A análise das fibras dorsais ao núcleo accumbens, que conectam o córtex pré-frontal ao tálamo dorsomedial e ao núcleo subtalâmico, destaca-se como fundamental para a compreensão dos efeitos antidepressivos observados (Theiss et al., 2024).

Além desses alvos clássicos, o feixe prosencefálico medial (MFB) e as projeções da área tegmental ventral têm despertado grande interesse devido ao papel central dessas estruturas no sistema de recompensa cerebral. Estudos piloto indicam melhora rápida e sustentada dos sintomas depressivos em pacientes estimulados no MFB, com taxas de

resposta superiores a 60% (Coenen et al., 2018; Coenen et al., 2019). Investigações posteriores demonstraram que a conectividade entre o alvo de estimulação e o córtex pré-frontal correlaciona-se diretamente à magnitude da resposta clínica, sugerindo que a modulação de vias dopaminérgicas mesocorticolímbicas é determinante para o efeito antidepressivo (Coenen et al., 2019).

Outros alvos menos explorados, como a habenula lateral e o pedúnculo talâmico inferior, também apresentaram resultados preliminares promissores. Relatos de caso indicam melhora significativa dos sintomas depressivos após estimulação bilateral dessas regiões, com reversão dos benefícios após a interrupção da estimulação, o que reforça o papel funcional dessas estruturas no controle afetivo (Theiss et al., 2024).

Por fim, a estimulação cortical epidural invasiva, que utiliza eletrodos em placa posicionados sobre os polos frontais e o córtex pré-frontal dorsolateral, constitui uma alternativa adicional de neuromodulação. Estudos iniciais reportaram boa tolerabilidade e melhora clínica sustentada por até cinco anos após o procedimento (Williams et al., 2016). Em coortes mais amplas, observou-se que períodos prolongados de estimulação ativa são necessários para alcançar efeitos antidepressivos significativos, sugerindo que o tempo de exposição e a adaptação neuronal desempenham papel crucial na resposta terapêutica (Theiss et al., 2024).

Em conjunto, as evidências disponíveis demonstram que a neuromodulação invasiva representa uma fronteira promissora no tratamento do transtorno depressivo maior refratário. A capacidade de modular circuitos corticolímbicos de forma reversível e personalizada, aliada à integração de biomarcadores e neuroimagem funcional, consolida essa abordagem como um dos campos mais inovadores e em expansão na neuropsiquiatria contemporânea (Theiss et al., 2024; Riva-Posse et al., 2018; Scangos et al., 2021).

Estimulação Invasiva do Nervo Vago: Evidências Clínicas e Implicações no Tratamento da Depressão Refratária

A estimulação invasiva do nervo vago (iVNS, *invasive vagus nerve stimulation*) tem sido investigada como uma estratégia terapêutica para transtornos do humor, com base em observações iniciais realizadas em pacientes com epilepsia refratária. Esses pacientes, submetidos à iVNS para controle das crises epiléticas, apresentaram melhora concomitante dos sintomas depressivos, levantando a hipótese de um efeito modulador sobre os circuitos

neurais associados à regulação emocional (Aaronson et al., 2013). Evidências neuroquímicas e funcionais subsequentes reforçaram essa hipótese, demonstrando que a iVNS promove alterações significativas nas concentrações de noradrenalina e serotonina no líquido cefalorraquidiano, bem como modula a conectividade de regiões corticolímbicas envolvidas no processamento afetivo e no controle do humor (Theiss et al., 2024).

Em um dos primeiros estudos abertos conduzidos com pacientes diagnosticados com depressão refratária, 30 indivíduos apresentaram taxas de resposta entre 40% e 46% após dez semanas de estimulação contínua. O benefício clínico foi mantido ao longo de um ano de acompanhamento, embora a terapia tenha sido associada à ocorrência de efeitos adversos agudos, principalmente disfonia (53%), tosse (13%), dispneia (17%) e dor cervical (17%). Esses eventos, em geral, foram transitórios e relacionados ao ajuste dos parâmetros de estimulação (Aaronson et al., 2013).

Posteriormente, um estudo ampliado envolvendo 60 pacientes, incluindo a coorte original, confirmou os achados anteriores e demonstrou uma taxa de resposta de aproximadamente 30% após dez semanas de estimulação. Após um a dois anos de seguimento, observou-se um aumento do número de respondedores para 42–44%, sugerindo que os efeitos antidepressivos da iVNS são cumulativos e dependem da duração da estimulação (Aaronson et al., 2013). Análises adicionais indicaram que pacientes previamente expostos a um menor número de tratamentos antidepressivos apresentaram respostas mais favoráveis, reforçando a hipótese de que a iVNS pode ser mais eficaz em estágios intermediários da refratariedade terapêutica (Kennedy et al., 2016).

Em um estudo multicêntrico controlado, monocego, com grupo sham, foram avaliados 235 pacientes com depressão resistente. Após dez semanas de acompanhamento, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ativo e controle nas escalas de avaliação de sintomas depressivos (HAM-D e MADRS). Contudo, uma resposta clínica modesta foi identificada em ambos os grupos — 15% no grupo ativo e 10% no grupo sham — possivelmente refletindo tanto o efeito placebo quanto o tempo insuficiente para manifestação dos efeitos plenos da estimulação vagal. Após essa fase inicial, todos os participantes foram submetidos à estimulação ativa durante um ano em regime aberto, e aproximadamente 30% dos indivíduos foram classificados como respondedores, reforçando o caráter progressivo e de latência prolongada dos efeitos terapêuticos da iVNS (Aaronson et al., 2013; Theiss et al., 2024).

A estimulação invasiva do nervo vago exerce efeitos antidepressivos graduais, mediados por mecanismos de neuromodulação autonômica e pela regulação de vias monoaminérgicas centrais (Theiss et al., 2024). Embora as taxas de resposta sejam inferiores às observadas em outras técnicas de neuromodulação invasiva, a iVNS apresenta perfil de segurança aceitável e eficácia sustentada em longo prazo para um subgrupo específico de pacientes com depressão refratária. Esses achados sustentam seu papel como alternativa terapêutica complementar, especialmente em casos onde outras abordagens de estimulação cerebral profunda ou cortical não são viáveis (Aaronson et al., 2013; Theiss et al., 2024).

CONCLUSÃO

As abordagens neurocirúrgicas ablativas e as técnicas de neuromodulação invasiva representam atualmente estratégias terapêuticas promissoras para o manejo da depressão refratária, oferecendo alternativas para pacientes que não respondem a tratamentos convencionais, como farmacoterapia, psicoterapia, eletroconvulsoterapia e estimulação magnética transcraniana. Historicamente, procedimentos ablativos como leucotomia e lobotomia transorbital apresentavam baixa precisão e elevada invasividade, resultando em desfechos clínicos desfavoráveis e reforçando o estigma associado a essas intervenções. Com o avanço da neurocirurgia funcional, tornou-se possível realizar lesões mais direcionadas, como cingulotomia anterior, tratomia subcaudada, leucotomia límbica e capsulotomia anterior, possibilitando a modulação de circuitos cerebrais específicos ligados à regulação do humor e ao processamento emocional. Estudos clínicos indicam que cerca de 30 a 50% dos pacientes submetidos a esses procedimentos apresentam melhora significativa nos sintomas depressivos, especialmente quando o alvo cirúrgico é individualizado por meio de técnicas avançadas de neuroimagem e monitoramento intraoperatório.

O desenvolvimento de técnicas menos invasivas, como radiocirurgia estereotáxica com Gamma Knife e ultrassom focalizado guiado por ressonância magnética (MRgFUS), tem ampliado a precisão e segurança dos procedimentos ablativos, reduzindo efeitos adversos e permitindo intervenções controladas sem necessidade de incisões. Evidências recentes demonstram que a combinação de abordagens, como a leucotomia límbica, pode aumentar a eficácia clínica, ao passo que a seleção criteriosa do alvo anatômico, baseada em conectividade cerebral individual, potencializa os resultados terapêuticos.

Paralelamente, as técnicas de neuromodulação invasiva, incluindo estimulação cerebral profunda (ECP) e estimulação cortical epidural, destacam-se pela reversibilidade, adaptabilidade e possibilidade de ajustes individuais de parâmetros de estimulação. Alvos como o cíngulo subgenual, a cápsula ventral, o núcleo accumbens, o feixe prosencefálico medial, a área tegmental ventral e a habenula lateral têm apresentado respostas clínicas consistentes, com taxas de remissão e melhora sintomática que podem superar 60% em determinados contextos. A utilização de estratégias de estimulação “de alça fechada” (closed-loop), baseada em biomarcadores eletrofisiológicos ou metabólicos, reforça a tendência de personalização das intervenções, aumentando a eficácia e reduzindo efeitos adversos.

A estimulação invasiva do nervo vago (iVNS) também emerge como alternativa complementar, apresentando efeitos antidepressivos graduais e cumulativos em pacientes com depressão refratária, sobretudo quando outras modalidades de neuromodulação não são viáveis. Embora os resultados sejam menos expressivos que os obtidos com ECP, a iVNS demonstra perfil de segurança aceitável e benefícios clínicos sustentados em longo prazo.

Apesar dos avanços significativos, lacunas importantes ainda persistem. A heterogeneidade dos estudos, o número limitado de pacientes em algumas séries clínicas e a ausência de protocolos padronizados para determinadas técnicas dificultam a consolidação de recomendações definitivas. Estudos futuros devem priorizar a ampliação das coortes, o acompanhamento prolongado, a comparação entre abordagens ablativas e neuromodulatórias, e a incorporação de ferramentas de imagem avançadas e de biologia molecular para individualizar alvos terapêuticos. A compreensão mais aprofundada do conectoma e das vias neurais associadas à depressão grave pode impulsionar o desenvolvimento de intervenções cada vez mais seguras, eficazes e personalizadas.

Em síntese, a revisão evidencia que a neurocirurgia funcional, seja por procedimentos ablativos ou por neuromodulação invasiva, constitui uma fronteira inovadora e em expansão no tratamento da depressão refratária. A integração entre avanços tecnológicos, seleção precisa de alvos e monitoramento individualizado oferece perspectivas promissoras para ampliar a efetividade terapêutica, minimizar riscos e proporcionar melhorias clínicas significativas para pacientes cuja depressão não responde aos tratamentos convencionais, consolidando o papel dessas estratégias como alternativas viáveis e de grande relevância na prática neuropsiquiátrica contemporânea.

REFERENCIAS

AARONSON, S. T. et al. Vagus nerve stimulation therapy randomized to different amounts of electrical charge for treatment-resistant depression: acute and chronic effects. **Brain Stimul**, v. 6, n. 4, p. 631-640, 2013. Disponível em: [https://www.brainstimjrn.com/article/S1935-861X\(12\)00188-X/abstract](https://www.brainstimjrn.com/article/S1935-861X(12)00188-X/abstract). Acesso em: 21 dez. 2025.

BALDERMANN, J. C. et al. Connectomic Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder. **Biol Psychiatry**, v. 90, n. 10, p. 678-688, 2021. Disponível em: [https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(21\)01461-X/fulltext](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(21)01461-X/fulltext). Acesso em: 15 nov. 2025.

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, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41386-019-0369-9>. Acesso em: 21 nov. 2025.

COENEN, V. A. et al. Tractography-assisted deep brain stimulation of the superolateral branch of the medial forebrain bundle (slMFB DBS) in major depression. **Neuroimage Clin**, v. 20, p. 580-593, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213158218302614?via%3Dihub>. Acesso em: 12 dez. 2025.

CROWELL, A. L. et al. Long-Term Outcomes of Subcallosal Cingulate Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. **Am J Psychiatry**, v. 176, n. 11, p. 949-956, 2019. Disponível em: <https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2019.18121427>. Acesso em: 12 dez. 2025.

DAVIDSON, B. et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound capsulotomy for refractory obsessive compulsive disorder and major depressive disorder: clinical and imaging results from two phase I trials. **Mol Psychiatry**, v. 25, n. 9, p. 1946-1957, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41380-020-0737-1>. Acesso em: 18 nov. 2025.

DENG, Z. et al. Effect of bilateral anterior cingulotomy on chronic neuropathic pain with severe depression. **World Neurosurg**, v. 121, p. 196-200, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1878875018323003?via%3Dihub>. Acesso em: 22 nov. 2025.

FLEMING, J. E.; DUNN, E.; LOWERY, M. M. Simulation of Closed-Loop Deep Brain Stimulation Control Schemes for Suppression of Pathological Beta Oscillations in Parkinson's Disease. **Front Neurosci**, v. 14, p. 166, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2020.00166/full>. Acesso em: 27 nov. 2025.

HASIN, D. S. et al. Epidemiology of adult DSM-5 major depressive disorder and its specifiers in the United States. **JAMA Psychiatry**, v. 75, n. 4, p. 336-346, 2018. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2671413>. Acesso em: 30 nov. 2025.

HOLTZHEIMER, P. E. et al. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a multisite, randomised, sham-controlled trial. **Lancet Psychiatry**, v. 4, n. 11, p. 839-849, 2017. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(17\)30371-1/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(17)30371-1/abstract). Acesso em: 14 dez. 2025.

KIM, M. et al. Treatment of major depressive disorder via magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery. **Biol Psychiatry**, v. 83, n. 1, p. e17-e18, 2018. Disponível em: [https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(17\)31578-0/abstract](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(17)31578-0/abstract). Acesso em: 19 nov. 2025.

KENNEDY, S. H. et al. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3: pharmacological treatments. **Can J Psychiatry**, v. 61, n. 9, p. 540-560, 2016. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0706743716659417>. Acesso em: 11 dez. 2025.

PARK, S. C. et al. Gamma-knife subcaudate tractotomy for treatment-resistant depression and target characteristics: a case report and review. **Acta Neurochir**, v. 159, n. 1, p. 113-120, 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00701-016-3001-3>. Acesso em: 20 nov. 2025.

RIVA-POSSE, P. et al. A connectomic approach for subcallosal cingulate deep brain stimulation surgery: prospective targeting in treatment-resistant depression. **Mol Psychiatry**, v. 23, n. 4, p. 843-849, 2018. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/mp201759>. Acesso em: 16 dez. 2025.

SCANGOS, K. W. et al. Closed-loop neuromodulation in an individual with treatment-resistant depression. **Nat Med**, v. 27, n. 10, p. 1696-1700, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01480-w>. Acesso em: 10 nov. 2025.

THEISS, P. et al. Invasive Neuromodulation Techniques for Treatment-Resistant Depression. **Current topics in behavioral neurosciences**, v. 66, p. 297-311, 2024. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/7854_2023_460. Acesso em: 22 dez. 2025.

WILLIAMS, N. R. et al. Five-year follow-up of bilateral epidural prefrontal cortical stimulation for treatment-resistant depression. **Brain Stimul**, v. 9, n. 6, p. 897-904, 2016. Disponível em: [https://www.brainstimjrnل.com/article/S1935-861X\(16\)30191-7/abstract](https://www.brainstimjrnل.com/article/S1935-861X(16)30191-7/abstract). Acesso em: 28 nov. 2025.