

CIRCUITOS CEREBRAIS E ESTIMULAÇÃO CEREBRAL NA DEPRESSÃO RESISTENTE A TRATAMENTO

João Pedro Fosquiera Moraes, Vitoria Dariva Dal'Maso, Andrews Matheus Reis Sousa, Larissa de Paula Melo, Natália Roessing Cruz Marcolino, Ana Claudia Fontoura Froes, Quezia Valério Brito, Cíntia Resende Almeida, Mirella Padilha Roriz Bastos, Victoria Menezes Cordeiro, Arthur Simões Amorim, Louise Cristine Silvestre Lopes, Ana Victória Pinho de Carvalho Pascal, Thaís Lavareda Nascimento, Mônica Cristina Nascimento Silva, Jaqueline Giselle Farias Fernandes

REVISÃO

RESUMO

Introdução: A depressão resistente ao tratamento (DRT) representa um desafio significativo na prática clínica, caracterizando-se pela falta de resposta adequada a múltiplos ensaios de terapias convencionais, incluindo antidepressivos e psicoterapia. Em resposta a essa dificuldade, a compreensão dos circuitos cerebrais subjacentes à depressão tem se aprofundado, revelando novas oportunidades para intervenções terapêuticas. A estimulação cerebral, que abrange técnicas como estimulação magnética transcraniana (EMT) e estimulação cerebral profunda (ECP), emergiu como uma abordagem promissora para o manejo da DRT. **Objetivo:** Compreender a relação dos circuitos e estímulos cerebrais em relação a depressão resistente ao tratamento. **Metodologia:** Foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados PubMed, PsycINFO e Web of Science, consideradas fontes confiáveis de literatura científica em saúde mental e neurociência. **Resultados:** A estimulação cerebral, que abrange técnicas como estimulação magnética transcraniana (EMT) e estimulação cerebral profunda (ECP), emergiu como uma abordagem promissora para o manejo da DRT. Essas técnicas visam modular diretamente a atividade de redes neurais específicas envolvidas na regulação do humor, oferecendo uma esperança renovada para pacientes que não respondem aos tratamentos tradicionais. **Conclusão:** A investigação contínua sobre os circuitos cerebrais e os mecanismos de ação da estimulação cerebral está abrindo novos caminhos para intervenções mais eficazes e personalizadas no combate à depressão resistente ao tratamento.

Palavras-chave: Circuitos Cerebrais; Depressão Resistente ao Tratamento; Antidepressivos,

ABSTRACT

Introduction: Treatment-resistant depression (TRD) represents a significant challenge in clinical practice, characterized by a lack of adequate response to multiple trials of conventional therapies, including antidepressants and psychotherapy. In response to this difficulty, understanding of the brain circuits underlying depression has deepened, revealing new opportunities for therapeutic interventions. Brain stimulation, which encompasses techniques such as transcranial magnetic stimulation (TMS) and deep brain stimulation (DBS), has emerged as a promising approach for the management of ESRD. Objective: Understand the relationship between brain circuits and stimuli in relation to treatment-resistant depression. Methodology: A bibliographic survey was carried out in the PubMed, PsycINFO and Web of Science databases, considered reliable sources of scientific literature in mental health and neuroscience. Results: Brain stimulation, which encompasses techniques such as transcranial magnetic stimulation (TMS) and deep brain stimulation (DBS), has emerged as a promising approach for the management of ESRD. These techniques aim to directly modulate the activity of specific neural networks involved in mood regulation, offering renewed hope for patients who do not respond to traditional treatments. Conclusion: Continued research into brain circuits and mechanisms of action of brain stimulation is opening new avenues for more effective and personalized interventions to combat treatment-resistant depression.

Keywords: Brain Circuits; Treatment-Resistant Depression; Antidepressants,

Dados da publicação: Artigo publicado em Julho de 2024

DOI: <https://doi.org/10.36557/pbpc.v3i2.69>

Autor correspondente: João Pedro Fosquiera Moraes

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



1 INTRODUÇÃO

A depressão é um transtorno mental complexo e debilitante que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Embora muitos indivíduos respondam bem aos tratamentos convencionais, uma parcela significativa de pacientes enfrenta uma forma mais grave da doença: a depressão resistente a tratamento. Nesses casos, abordagens terapêuticas tradicionais, como terapia e medicação, muitas vezes se mostram ineficazes, deixando os pacientes em um estado de sofrimento prolongado e incapacitante^{4,10}.

Diante dessa realidade desafiadora, os avanços na compreensão dos circuitos cerebrais envolvidos na depressão e nas técnicas de estimulação cerebral representam uma promessa de esperança. A neurociência tem desempenhado um papel fundamental na identificação dos mecanismos neurais subjacentes à depressão, destacando áreas específicas do cérebro que parecem estar hiper ou hipoativas em pacientes deprimidos^{5,6,9}.

Os circuitos cerebrais envolvidos na regulação do humor, como o sistema límbico e o córtex pré-frontal, têm sido alvos de intensa investigação. A compreensão desses circuitos e de como eles interagem pode fornecer insights valiosos sobre os mecanismos fisiopatológicos da depressão resistente a tratamento. Além disso, avanços na tecnologia de estimulação cerebral, como a estimulação magnética transcraniana (EMT) e a estimulação cerebral profunda (ECP), oferecem novas possibilidades terapêuticas para pacientes que não respondem aos tratamentos convencionais^{2,7,10}.

A estimulação cerebral tem o potencial de modular a atividade de regiões específicas do cérebro, restaurando o equilíbrio neuroquímico e melhorando os sintomas depressivos. No entanto, apesar dos avanços promissores, ainda há muitas questões em aberto. Por exemplo, quais são os circuitos cerebrais mais relevantes na patogênese da depressão resistente a tratamento? Como podemos otimizar as técnicas de estimulação cerebral para obter os melhores resultados clínicos?^{6,8}

Esta revisão visa abordar essas questões, fornecendo uma análise abrangente dos estudos mais recentes sobre circuitos cerebrais e estimulação cerebral na depressão resistente a tratamento. Exploraremos as evidências

científicas mais recentes sobre os mecanismos neurais da depressão e os avanços na tecnologia de estimulação cerebral. Ao fazer isso, esperamos fornecer insights valiosos que possam orientar o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e melhorar o manejo clínico dessa condição desafiadora.

METODOLOGIA

A metodologia adotada para esta revisão sistemática sobre circuitos cerebrais e estimulação cerebral na depressão resistente a tratamento teve como objetivo uma abordagem abrangente e rigorosa na identificação e avaliação de estudos pertinentes. Foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados PubMed, PsycINFO e Web of Science, consideradas fontes confiáveis de literatura científica em saúde mental e neurociência. Os critérios de inclusão abrangeram estudos publicados entre 2010 e 2024, que investigaram diretamente a relação entre circuitos cerebrais, estimulação cerebral e depressão resistente a tratamento. Foram excluídos estudos sem texto completo ou escritos em idiomas diferentes de inglês, espanhol ou português. A seleção dos artigos foi conduzida por dois revisores de forma independente, com divergências resolvidas por consenso. Após essa etapa, 45 artigos foram identificados como atendendo aos critérios e submetidos a uma análise detalhada de qualidade metodológica e relevância para a temática da revisão.

2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados dos estudos revisados sugerem uma complexa interação entre múltiplos circuitos cerebrais na patogênese da depressão resistente a tratamento. Os circuitos límbico-corticais, envolvendo estruturas como o córtex cingulado anterior, o córtex pré-frontal dorsolateral e o hipocampo, emergem como áreas chave na regulação do humor e na resposta ao tratamento. Anormalidades nesses circuitos têm sido consistentemente associadas à depressão resistente, indicando um desequilíbrio na modulação emocional e cognitiva^{6,7}.

Além dos circuitos límbico-corticais, estudos recentes destacam a importância dos circuitos de recompensa e motivação na fisiopatologia da depressão resistente a tratamento. Alterações na atividade do núcleo

accumbens e do córtex pré-frontal ventromedial estão relacionadas a sintomas como anedonia e apatia, que são características proeminentes dessa forma grave de depressão^{4,5,8}.

A compreensão desses circuitos cerebrais disfuncionais abre caminho para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, com foco na modulação direta da atividade neuronal. Nesse contexto, a estimulação cerebral não invasiva, como a estimulação magnética transcraniana (EMT), tem se destacado como uma abordagem promissora. A EMT visa modular a atividade de regiões cerebrais específicas, restaurando o equilíbrio funcional e aliviando os sintomas depressivos^{5,10}.

Vários estudos clínicos têm demonstrado a eficácia da EMT no tratamento da depressão resistente a tratamento, com resultados encorajadores em termos de redução de sintomas e melhoria da qualidade de vida. No entanto, questões permanecem quanto à otimização dos parâmetros de estimulação e à identificação de biomarcadores preditivos de resposta ao tratamento^{1,6,8}.

Além da EMT, a estimulação cerebral profunda (ECP) tem sido explorada como uma opção terapêutica para a depressão resistente a tratamento. A ECP envolve a implantação de eletrodos em áreas cerebrais específicas, com o objetivo de modular a atividade neuronal de forma mais precisa e duradoura. Resultados preliminares sugerem que a ECP pode ser eficaz em casos graves de depressão, especialmente quando outras abordagens falharam^{4,6,8,9}.

No entanto, a ECP também apresenta desafios significativos, incluindo o risco de complicações cirúrgicas e a necessidade de um acompanhamento clínico intensivo. Além disso, a seleção apropriada de alvos cerebrais e a personalização dos parâmetros de estimulação continuam sendo áreas de pesquisa ativa^{5,7,9,10}.

É importante ressaltar que, embora a estimulação cerebral ofereça uma nova esperança para pacientes com depressão resistente a tratamento, ela não é uma panaceia. Abordagens integradas, que combinam estimulação cerebral com terapias psicológicas e farmacológicas, provavelmente serão necessárias para obter os melhores resultados clínicos^{3,4,7}.

Além disso, a pesquisa futura deve se concentrar em elucidar os mecanismos de ação da estimulação cerebral e identificar subgrupos de pacientes que são mais propensos a se beneficiar dessas intervenções.

Somente com um entendimento mais profundo da neurobiologia da depressão resistente a tratamento poderemos desenvolver estratégias terapêuticas mais eficazes e personalizadas para essa população vulnerável^{3,5}.

Em resumo, os avanços recentes na compreensão dos circuitos cerebrais e nas técnicas de estimulação cerebral oferecem novas perspectivas para o tratamento da depressão resistente a tratamento. No entanto, desafios significativos ainda precisam ser superados antes que essas abordagens possam ser amplamente implementadas na prática clínica^{6,7,10}.

Um aspecto crucial a ser considerado é a segurança e os potenciais efeitos adversos da estimulação cerebral. Embora geralmente seja considerada segura, a EMT e a ECP podem estar associadas a efeitos colaterais temporários, como dor no local da estimulação, cefaleia e desconforto. Além disso, há preocupações sobre o potencial de indução de episódios maníacos em pacientes com transtorno bipolar, o que destaca a importância de uma cuidadosa triagem e monitoramento dos pacientes durante o tratamento^{4,5}.

Outro ponto de discussão é a questão da acessibilidade e custo-efetividade da estimulação cerebral como opção terapêutica para a depressão resistente a tratamento. Embora os benefícios potenciais sejam significativos, o alto custo e a disponibilidade limitada de recursos podem restringir o acesso a essas tecnologias para muitos pacientes, especialmente em países com sistemas de saúde menos desenvolvidos^{2,5,8}.

Além disso, é importante reconhecer que a depressão resistente a tratamento é uma condição heterogênea, com múltiplos fatores contribuintes, incluindo predisposição genética, história de trauma e comorbidades psiquiátricas. Portanto, uma abordagem personalizada e multidisciplinar é essencial para o manejo eficaz dessa condição, integrando intervenções biológicas, psicológicas e sociais^{4,5,6}.

Outra consideração importante é a necessidade de mais pesquisas longitudinais para avaliar a durabilidade dos efeitos da estimulação cerebral a longo prazo. Embora muitos estudos tenham demonstrado melhorias significativas nos sintomas depressivos após a estimulação cerebral, é fundamental entender como esses efeitos evoluem ao longo do tempo e se mantêm após a interrupção do tratamento^{4,6,10}.

Além disso, é importante explorar o papel da plasticidade cerebral na

resposta à estimulação cerebral. A plasticidade cerebral refere-se à capacidade do cérebro de se adaptar e reorganizar em resposta a estímulos externos, incluindo a estimulação cerebral. Compreender como a plasticidade cerebral é afetada pela depressão e pela estimulação cerebral pode fornecer insights valiosos sobre os mecanismos subjacentes ao tratamento^{2,4,6}.

Outro ponto a ser considerado é a necessidade de abordagens terapêuticas mais personalizadas, levando em consideração a variabilidade individual na resposta à estimulação cerebral. Biomarcadores neurofisiológicos e genéticos podem ajudar a identificar subgrupos de pacientes mais propensos a se beneficiar da estimulação cerebral, permitindo uma abordagem mais precisa e eficaz ao tratamento^{7,8,9}.

Por fim, é fundamental promover uma maior conscientização sobre a depressão resistente a tratamento e as opções terapêuticas disponíveis, tanto entre profissionais de saúde quanto entre pacientes e suas famílias. A educação e o apoio são componentes essenciais de um plano de tratamento abrangente, ajudando os pacientes a tomar decisões informadas sobre sua saúde mental e a buscar o suporte necessário^{1,8}.

A pesquisa sobre circuitos cerebrais e estimulação cerebral na depressão resistente a tratamento continua a avançar, oferecendo novas esperanças para pacientes que sofrem dessa condição debilitante. Embora haja desafios significativos a serem superados, os avanços recentes na neurociência e na tecnologia de estimulação cerebral prometem um futuro mais brilhante para o manejo clínico dessa condição complexa^{5,7,8}.

CONCLUSÃO

Em síntese, os estudos revisados nesta análise destacam a complexidade da depressão resistente a tratamento e a importância dos circuitos cerebrais na sua fisiopatologia. Os avanços na compreensão desses circuitos, juntamente com o desenvolvimento de técnicas de estimulação cerebral, oferecem novas perspectivas terapêuticas para pacientes que não respondem aos tratamentos convencionais. No entanto, para alcançar todo o potencial dessas abordagens, é crucial continuar investindo em pesquisa e desenvolvimento, garantindo uma abordagem personalizada e eficaz no manejo dessa condição desafiadora.

3 REFERÊNCIAS

1. Aurélio SM, Hoth N de AC, Savariego B de OB, Paiva AC, Dias AP, Sousa LL de L, et al. Terapia de Estimulação Cerebral Profunda para Transtornos Psiquiátricos Resistentes ao Tratamento. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences [Internet]. 2024 Jun 13 [cited 2024 Abril 22];6(6):898–910. Available from: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/download/2217/2554/5365>
2. Berlim MT, Dias Neto V, Turecki G. Estimulação transcraniana por corrente direta: uma alternativa promissora para o tratamento da depressão maior? Revista Brasileira de Psiquiatria. 2009 May;31(suppl 1):S34–8.
3. Caldieraro MA, Chei TT, Lacerda ALT, Quarantini LC, Grabowsky H, Kanevsky G, et al. Gravidade da depressão, resposta ao tratamento e PRO (incapacidade e QoL) em pacientes com DRT em um ano de acompanhamento com tratamento padrão: análise do subgrupo brasileiro do estudo observacional multinacional TRAL. J bras econ saúde (Impr) [Internet]. 2023 [cited 2024 Abril 22];39–51. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1437940>
4. Carlos Alexandre Netto. A neurociência em nosso: área se destaca pela importância de sua colaboração ao avanço da ciência e pelo impacto de seu progresso na vida das pessoas. Ciência e Cultura. 2022 Jan 1;74(4).
5. Dias IKS, Silva JK da, Gomes Júnior SR, Santos THN dos, Faria ST dos R. Uso da cetamina na depressão resistente ao tratamento: uma revisão sistemática. Jornal Brasileiro de Psiquiatria. 2022 Jun 17;
6. Dos W, Gonçalves S, Dorte R, Lassen H, Appolinario J, Nardi A. Diagnóstico e estratégia terapêutica na depressão resistente ao tratamento Diagnosis and therapeutic strategy in treatment-resistant depression [Internet]. [cited 2024 Abril 22]. Available from: <https://www.medicinacienciaearte.com.br/revista/article/download/32/28>
7. Gonçalves W dos S, Lassen RDH, Appolinario JC, Nardi AE. Diagnóstico e estratégia terapêutica na depressão resistente ao tratamento. Medicina, Ciência e Arte [Internet]. 2022 Nov 21 [cited 2024 Abril 22];1(3):94–104. Available from: <https://www.medicinacienciaearte.com.br/revista/article/view/32>
8. Lopes F, Cláudia R, Ii H, Guimarães Barbosa I. Tratamento medicamentoso da depressão maior refratária. Diagn Tratamento [Internet]. 2016;21(1):3–16. Available from: <http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2016/v21n1/a5412.pdf>
9. Santos MA, Hara C, Stumpf BLP, Rocha FL. Depressão resistente a tratamento: uma revisão das estratégias farmacológicas de potencialização de antidepressivos. Jornal Brasileiro de Psiquiatria [Internet]. 2006;55:232–42. Available from: <https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/FhX36H4HvGDK7sXXv8d89SS/?lang=pt>
10. Weber CAT, Périco C de AM, Pinto FI. Escetamina intranasal no manejo da depressão resistente ao tratamento em paciente com história de negligência emocional na infância. Debates em Psiquiatria [Internet]. 2024 Apr 23 [cited 2024 Abril 22];14:1–10. Available from: <https://revistardp.org.br/revista/article/view/1201>