

MONIQUE GOMES DA SILVA SCALCO

**DEPRESSÃO REFRACTÁRIA E ESTIMUAÇÃO ELÉTRICA CORTICAL:
DA ANATOMIA AOS PROTOCOLOS DE PESQUISA**

BRASÍLIA

2018



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

MONIQUE GOMES DA SILVA SCALCO

**DEPRESSÃO REFRACTÁRIA E ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA
CORTICAL: DA ANATOMIA AOS PROTOCOLOS DE PESQUISA**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília

Orientador: Prof. Dr. Rivadávio Fernandes Batista de Amorim

BRASÍLIA

2018

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S Scalco, Monique Gomes da Silva
Depressão Refratária e Estimulação Elétrica Cortical: Da
Anatomia aos Protocolos de Pesquisa / Monique Gomes da
Silva Scalco; orientador Rivadávio Fernandes Batista de
Amorim. -- Brasília, 2018.
74 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Ciências Médicas) --
Universidade de Brasília, 2018.

1. Transtorno Depressivo Maior. 2. Estimulação Cortical.
3. Estimulação Elétrica. 4. Protocolo de Pesquisa. 5.
Psiquiatria. I. Amorim, Rivadávio Fernandes Batista de ,
orient. II. Título.

MONIQUE GOMES DA SILVA SCALCO

Depressão Refratária e Estimulação Elétrica Cortical: Da Anatomia aos Protocolos de Pesquisa

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília

Orientador: Prof. Dr. Rivadávio Fernandes Batista de Amorim

Aprovado em: 12/06/2018

BANCA EXAMINADORA

Presidente: Prof. Dr. Rivadávio Fernandes Batista de Amorim
Instituição: Universidade de Brasília - UnB

Profa. Dra. Tatiana Valverde da Conceição
Instituição: Universidade de Brasília - UnB

Profa. Dra. Maria Cecília Freitas
Instituição: Universidade de Brasília - UnB

Prof. Dr. Raphael Boechat-Barros
Instituição: Universidade de Brasília - UnB

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, pelo equilíbrio, força e por abençoar meu caminho;

Ao meu marido **Laercio**, pelo amor, incentivo incondicional e companheirismo ao longo de tantos anos;

À minha filha **Flora**, pelos sorrisos que acalentavam os momentos mais difíceis e por mesmo com menos de quatro meses de idade já se mostrar a melhor companheira da mamãe;

Aos meus pais **Izabela** e **Ailton** e aos meus irmãos **Henrique, Raquel e José Arthur**, por mesmo distantes se fazerem sempre presentes em todos os passos da minha vida e da minha jornada acadêmica;

Ao professor **Rivadávio Amorim** por depositar confiança em mim desde o início, respeitando as minhas escolhas e sendo delicado nos elogios e críticas;

À **Dra. Maria Cecília Freitas**, pela generosidade, oportunidades ao longo da minha carreira e por ser minha inspiração e exemplo na psiquiatria e na vida;

Ao **Dr. Tiago Freitas**, pela chance de iniciar pesquisa em estimulação e pelo entusiasmo de sempre;

Ao **Dr. Fabiano Gomes**, por me acolher no Ambulatório de Transtornos do Humor do HUB, que se tornou minha segunda casa e por sedimentar em mim e nos outros colaboradores que psiquiatria é ciência;

À **Universidade de Brasília**, por me permitir a concretização de mais um sonho;

À **Comissão de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior (CAPES)** pela bolsa concedida para realização deste estudo;

Aos **funcionários da Secretaria de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina**, em especial ao **Alessandro e Isabela**;

À amiga **Priscila Miranda** pela cumplicidade, suporte e por me ajudar nos tramites da Faculdade de medicina;

Aos amigos **Jean, Karoline, Guilherme e Bruno**, pelos conselhos, afeto e tornarem leves os momentos mais complicados.

*“Sei que fazer o inconexo aclara as ideias.
Sou formado em desencontros.
A sensatez me absurda.
Os delírios verbais me terapeutam.”*

Manoel de Barros

RESUMO

Introdução: O transtorno depressivo maior (TDM) é doença grave, debilitante e com tendência à refratariedade. Ainda que comum, o TDM segue com limitações terapêuticas consideráveis. A estimulação cerebral não invasiva tem demonstrado resultados promissores no manejo de diversas doenças. Neste contexto, a estimulação transcraniana de corrente contínua tem sido investigada e representa possibilidade terapêutica para a depressão. Apesar do potencial impacto da perda de sessões nos achados clínicos incluindo eficácia, não há definição clara de quantas sessões podem ser perdidas durante cada ciclo e nem como manejar a falha em sessões. **Objetivo:** Realização de revisão sistemática de ensaios realizados com ETCC para depressão para promover melhor compreensão do tópico e investigar como as sessões perdidas são manejadas e reportadas. **Método:** Revisão sistemática foi conduzida considerando intervalo de dez anos na plataforma de dados *PubMed/Medline* com os termos a seguir em língua inglesa: “*tDCS*”, “*transcranial direct current stimulation*”, “*depressive disorder*”, “*depression*” e “*missing session*”, “*missing data*”. **Resultados:** A busca inicial encontrou 66 artigos, 58 foram eliminados por conta dos critérios de inclusão: i) artigos escritos em língua inglesa. ii) Desenho de estudo usando ao menos cinco sessões de ETCC. iii) Amostra com ao menos cinco sujeitos e critérios de exclusão: i) relato de caso e série de relatos de caso. ii) Estudos envolvendo participantes com outros diagnósticos além de depressão. Dos oito estudos clínicos selecionados, apenas três relataram alguma informação sobre as sessões perdidas e descreveram de forma pouco criteriosa como manejaram o problema ou se isso teve ou não influência nos resultados finais do estudo. **Conclusão:** Nossa revisão evidencia a falta de informação na descrição das sessões perdidas em ensaios sobre depressão. Em nossa visão, essa questão requer atenção especial e urgente uma vez que a maioria das recomendações acerca do tema são puramente empíricas ou baseadas em evidência especulativa. Diretrizes padrão são extremamente necessárias para fornecer não apenas segurança para os indivíduos em pesquisa, mas também para alcançar avaliações mais acuradas da eficácia da ETCC quando sessões são perdidas. **Palavras-chave:** Estimulação transcraniana por corrente contínua, depressão, sessões perdidas, eficácia, pesquisa clínica.

ABSTRACT

Introduction: Major depressive disorder (MDD) is a serious, debilitating and refractory disease. Although common, MDD continues with considerable therapeutic limitations. Non-invasive brain stimulation has shown promising results in the management of various diseases. In this context, non-invasive brain stimulation has been investigated and represents a therapeutic possibility for depression treatment. Despite the potential impact of missing sessions on clinical findings including efficacy, there is no clear definition of how many sessions can be missed during each cycle or how to handle session failure. **Objective:** To perform a systematic review of trials conducted with tDCS for depression to promote a better understanding of the topic, as well as to investigate how missing sessions are handled and reported. **Method:** A systematic review was conducted considering a 10-year interval on the PubMed / Medline data platform with the following terms in English: "tDCS", "transcranial direct current stimulation", "depressive disorder", "depression" and "missing" session "," missing data ". **Results:** The initial search found 66 articles, 58 were eliminated because of the inclusion criteria: i) articles written in English. ii) Study design using at least five sessions of tDCS. iii) Sample with at least five subjects and exclusion criteria: i) case report and series of case reports. ii) Studies involving participants with other diagnoses besides depression. Of the eight selected clinical trials, only three reported some information about the missed sessions and described in an un-judicious manner how they handled the problems or whether or not this had influence on the final results of the study. **Conclusion:** Our review highlights the lack of information in the description of missed sessions in trials on depression. In our view, this issue requires special and urgent attention since most of the recommendations on the subject are purely empirical or based on speculative evidence. Standard guidelines are extremely necessary to provide not only safety for individuals in research but also to achieve more accurate assessments of the effectiveness of tDCS when sessions are missed. **Keywords:** Transcranial direct current stimulation, depression, depressive disorder, missing sessions, efficacy, clinical trials.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01: Fluxo das emoções de Papez.....	19
Figura 02: Desenho do sistema límbico centrado no hipocampo, representado aqui como um cavalo marinho.....	20
Figura 03: Representação esquemática das três principais técnicas de estimulação cortical. A) Estimulação magnética transcraniana, B) Estimulação transcraniana por corrente contínua e C) Estimulação cortical epidural.....	45
Figura 04 - Modelo de estudo para avaliação do impacto de sessões perdidas.....	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estruturas Cerebrais e Processamento Afetivo.....	22
Tabela 2 – Modelo de Depressão de Mayberg.....	31
Tabela 3 – Modelo de Thase e Rush.....	39
Tabela 4 – Modelo do Massachusetts General Hospital.....	40
Tabela 5 – Modelo Europeu de Estadiamento.....	41
Tabela 6 – Modelo de Conway e Colaboradores.....	43
Tabela 7 – Características dos estudos usando ETCC para o tratamento do TDM.....	55

LISTA DE FLUXOGRAMAS

Fluxograma 1 – Revisão sistemática ETCC em Depressão.....	54
--	-----------

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC	Análise de casos completos
ASD	Área supraorbital direita
BNDF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
CPF DL	Cortex pré-frontal dorso lateral
DRT	Depressão Resistente ao Tratamento
ECE	Estimulação cortical epidural
ECT	Eletroconvulsoterapia
ETCC	Estimulação transcraniana por corrente contínua
EMTr	Estimulação magnética transcraniana repetitiva
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
GABA	Ácido gama-aminobutírico
ISRS	Inibidor seletivo da receptação da serotonina
LTP	Potencialização de longa duração do inglês <i>Long term potentiation</i>
MGH	<i>Massachusetts General Hospital</i>
STAR*D	<i>Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression Study of Depression</i>
tDCS	<i>Transcranial direct current stimulation</i>
TDM	Transtorno depressivo maior

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1. PANORAMA HISTÓRICO.....	16
2.2. ASPECTOS FUNCIONAIS E ANATÔMICOS DAS VIVÊNCIAS AFETIVAS.....	20
2.3. TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR (TDM).....	24
2.3.1. ASPECTOS GERAIS.....	24
2.3.2. ALTERAÇÕES ANATÔMICAS E FUNCIONAIS NA DEPRESSÃO.....	28
2.3.3. DEPRESSÃO REFRATÁRIA.....	36
3. CONCEITOS GERAIS DE NEUROMODULAÇÃO CORTICAL.....	44
4. NEUROMODULAÇÃO CORTICAL EM DEPRESSÃO.....	48
4.1. ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA EM DEPRESSÃO.....	48
4.2. ESTIMULAÇÃO CORTICAL EPIDURAL EM DEPRESSÃO.....	49
4.3. ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA DEPRESSÃO.....	50
5. MATERIAIS E MÉTODOS.....	53
6. RESULTADOS.....	54
7. DISCUSSÃO.....	56
8. CONCLUSÃO.....	62
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	64
10. ANEXO.....	72
10.1 <i>Lack of protocols for handling missing sessions of transcranial direct current stimulation (tDCS) in depression trials: what are the risks of neglecting missing sessions?</i>	72

1. INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma doença grave, incapacitante e muito comum na prática clínica. Encontra-se associado a sérias implicações sociais, laborativas e funcionais como um todo. É marcado por manifestações afetivas, cognitivas, motoras e endocrinológicas.¹

O TDM é caracterizado como uma síndrome composta por dois sintomas nucleares: i) humor deprimido na maior parte do tempo (quase todos os dias) e ii) anedonia que se caracteriza pela incapacidade de sentir prazer quando se é exposto a atividades anteriormente prazerosas. Associados aos sintomas centrais são encontradas alterações que podem ser definidas como reflexos negativos nas funções globais, a saber: alteração do apetite, insônia, sensação de fadiga ou cansaço, alteração da psicomotricidade, dificuldade de pensar e tomar decisões, pensamentos negativamente enviesados, baixa autoestima além de incomodo com pensamentos recorrentes de suicídio.²

A OMS apontava que a doença se tornaria a principal causa de sofrimento relacionado ao trabalho no ano de 2020. Contrariando as perspectivas e denotando a seriedade do problema, dados respectivos ao ano de 2015 já colocavam o TDM como a principal causa de incapacidade no mundo.³ O prejuízo provocado deve ser comparado a de outras afecções crônicas como diabetes e doenças cardiovasculares. Além disso, a depressão piora o prognóstico das doenças clínicas mais comuns como infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca e diabetes.^{4,5}

Muitos mecanismos são postulados na tentativa de compreender os aspectos etiológicos do TDM. Desde alterações neuroquímicas e de neuropeptídios, passando por lesões cerebrais focais e disfunções em vias específicas.¹ Ainda, alterações genéticas, afecções endócrinas, distúrbios de sono, prejuízos cognitivos e estressores ambientais.^{1,60} TDM é considerado um distúrbio sistêmico, em oposição a um transtorno que resulta da anormalidade de uma estrutura única ou de um neurotransmissor específico.

A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) representa uma técnica potencialmente efetiva para o tratamento dos transtornos mentais e já demonstrou resultados positivos nessas condições. Neste cenário, a ETCC é ferramenta promissora por conta de sua segurança, perfil favorável de efeitos colaterais, baixo custo e relatos positivos de eficácia.⁷⁻¹⁰

Como o tratamento com ETCC geralmente requer múltiplas sessões consecutivas (5 a 20)^{9,11}, a aderência dos pacientes é questão de fundamental importância para a efetividade. Desta forma, o não cumprimento adequado do protocolo pode ser causa de limitações terapêuticas na depressão.

Considerando os aspectos mencionados até o momento, o presente trabalho tem como intento inicial promover uma melhor compreensão dos mecanismos neurais conhecidos no TDM, propiciando entendimento dos processos que provocam a resistência e transformam a depressão em doença crônica e de difícil remissão. O enfoque será em alterações neurológicas com objetivo de compreender a implementação das novas técnicas de estimulação corticais para o tratamento da doença, principalmente a ETCC. Desta forma, prosseguir-se-á com o objetivo principal é realizar uma revisão sistemática de ensaios de ETCC para depressão para avaliar se apresentam estratégias de manejo em seus desenhos para lidar com as sessões perdidas.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Panorama histórico das vivências afetivas

A biologia da emoção humana sempre foi objeto de interesse da ciência. Hipócrates (460-357 a. C.) iniciou o pensamento de que alterações comportamentais não seriam de natureza divina ou sagrada.¹²

Nesse período aventava-se que as emoções e os comportamentos eram regidos por quatro humores: sangue, fleuma, bÍlis amarela e bÍlis negra. Eles seriam procedentes respectivamente do coração, sistema respiratório, fÍgado e baço. Cada um destes humores teria diferentes qualidades: o sangue seria quente e úmido; a fleuma, fria e úmida; a bÍlis amarela, quente e seca e a bÍlis negra, fria e seca.¹² A doença mental seria proveniente de uma desregulação entre esses humores.

Segundo essa tipologia terÍamos os diferentes tipos fisiológicos de personalidade: os sanguÍneos, os fleumáticos, os biliosos, os coléricos e os melancólicos. O aumento da bÍlis negra, especificamente, levaria à melancolia, estado de aversão à comida, insônia, irritabilidade e inquietação. Aqui, o termo “melancolia” é pela primeira vez empregado para descrever um estado depressivo.¹³

Séculos mais tarde (em 1679), Rene Descartes definiu as emoções como produtos da alma e do corpo. Sugeriu que o cérebro seria o ponto de encontro entre os dois extremos corpo e mente.¹⁴ O papel do cérebro no desenvolvimento das doenças mentais, que passaram a ser tratadas como afecções de origem também orgânica, foi sendo desenvolvido de maneira lenta e gradual na história da saúde mental.

A primeira menção ao que seria denominado “sistema límbico” foi de uma borda margeando o tronco cerebral a qual Thomas Willis a nomeou *cerebri limbis* em 1664.¹⁵ O termo deriva da palavra *limbo* que significa borda, margem.¹⁶ Porém, melhores elucidacões da relação entre as estruturas dessa região e as emoções levaram mais de 200 anos para se iniciarem de maneira mais consistente.

O médico e anatomista francês Pierre Paul Broca em 1877, considerou que o giro cingulado, região olfatória anterior e hipocampo como um anel que mediaría o processo olfatório e o denominou de *grand lobe limbique*.^{15,17} Broca julgou que essas estruturas seriam relacionadas com o olfato pelas múltiplas projeções do sistema olfatório que observou em modelos animais com olfato desenvolvido.¹⁵

Em 1888, Brown e Schafer propuseram a correlação das estruturas do *grand lobe limbique* com alterações comportamentais e afetivas. Os pesquisadores descreverem lesões temporais bilaterais como provocadoras de alterações na conduta de macacos, que passariam de agressivos a dóceis.¹⁵ Esse experimento seria, posteriormente, melhor elaborado por Kluver e Bucy em 1939.¹⁵

A indicação de que as emoções seriam interações entre o córtex e o diencéfalo começou a ser aventada no final do século XIX, baseado nas observações de que mudanças vegetativas acompanham alterações emocionais. Em 1884, Willian James afirmou que a forma de interpretação das experiências físicas está relacionada à vivência emocional. “Nós ficamos tristes porque choramos, zangados por que agredimos, com medo por que estamos tremendo”.¹⁸ Na mesma época, um psicólogo dinamarquês chamando Carl Lange apoiou ideia semelhante. Essa teoria é conhecida como teoria da emoção de James-Lange.¹⁸

Walter Cannon, em 1927, se contrapôs à teoria da emoção de James-Lange. Ele sugeriu que as emoções resultariam de ação e reação entre córtex cerebral e diencéfalo e não apenas como resposta a sensações vegetativas. Ao mesmo tempo em que o diencéfalo envia sinais descendentes para os gânglios basais provocando choro ou riso, envia sinais ascendentes ao córtex provocando a vivência subjetiva de tristeza e alegria.¹⁸ Tal teoria ficou conhecida como a “teoria de Cannon-Bard”.

Em 1939, Kluver e Bucy descreveram o efeito de uma lesão grande em lobo temporal em macacos. A desde então chamada Síndrome de Kluver-Bucy provocou alterações nas respostas emocionais daqueles animais. Além de se tornarem extremamente dóceis, os animais não demonstravam medo a experimentos

humanos, cobras e outros estímulos nocivos. Outras características da síndrome são: agnosia visual déficit (“cegueira psíquica”), comportamentos de experimentação, hiperfagia, hipermetamorfose e hiperssexualidade.¹⁹

James Papez, em 1937, sugeriu que as áreas anteriormente descritas por Broca eram importantes não apenas para o olfato, mas também para a memória e a emoção. As áreas assinaladas por ele são o hipotálamo, o tálamo, o giro cingulado e o hipocampo.¹⁵ Segundo Papez, o mecanismo da emoção é parte de um sistema unificado de três fluxos que regeriam as “energias volitivas”. O fluxo dos movimentos, o fluxo dos pensamentos e o fluxo das emoções. O fluxo das emoções de Papez surgiria de impulsos provenientes de áreas mediais do cérebro.¹⁵

O fluxo das emoções de Papez seria um circuito de dupla via, levando a uma expressão interna ou externa (Figura 1). A informação externa chega através de receptores sensitivos inicialmente para o córtex sensitivo primário, em seguida, área hipocampal e alcança os corpos mamilares via fórnix. Dos corpos mamilares, o impulso se propaga para o hipotálamo, iniciando a expressão emocional ou o afeto. Impulsos também se dirigiriam ao núcleo anterior do tálamo via trato mamilotálamico e se difundiriam na parte límbica anterior, na cápsula interna e giro cingulado. Nessa região, a emoção seria percebida conscientemente como um estado interno, humor. O processamento no giro cingulado enviaria informações para o hipocampo, fechando o circuito.¹⁵ Desta forma, esse circuito de respostas emocionais conectaria o hipotálamo - que teria um papel fundamental na “expressão” da emoção - e o córtex cerebral - que estaria primariamente ligado à “experiência” emocional.²⁰

Em 1952, Paul McLean nomeou as estruturas descritas por Papez como “Circuito de Papez” e adicionou novos componentes a ele: a amígdala, o córtex orbitofrontal e porções dos núcleos da base. Ele denominou esse novo e ampliado circuito neural de sistema límbico. As estruturas do telencéfalo estão em uma posição única que tem influência neuroendócrina, autonômica, em mecanismos comportamentais relacionados à seleção de estímulos externos relevantes, avaliação de impulsos internos e associações estímulo-recompensa.¹⁵

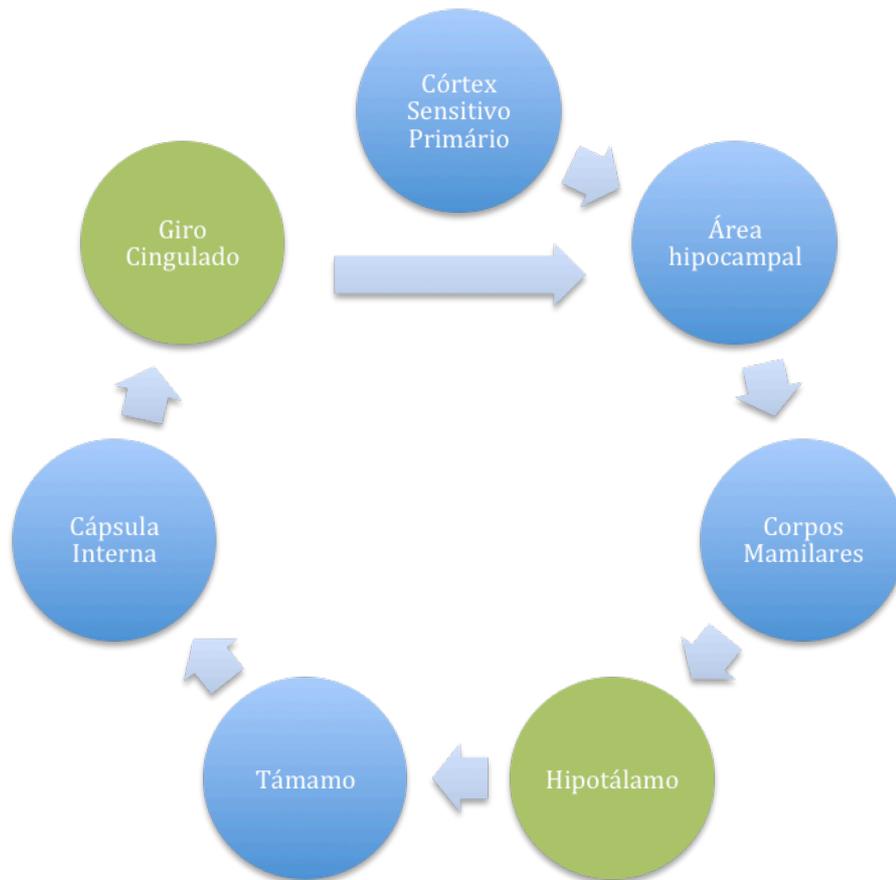


Figura 01: Fluxo das emoções de Papez. Destaca-se a importância do hipotálamo como fundamental na “expressão” da emoção e o Giro cingulado na “experiência” emocional.

McLean caracterizou o sistema límbico como “cérebro visceral que interpreta e dá expressão para a informação ascendente em termos de sentimento”.²⁰ Inicialmente, McLean, assim como Papez, não reconheceu a contribuição prévia de Broca. Mas, em suas publicações subsequentes, adotou o termo proposto pelo autor francês e criou o conceito de sistema límbico.¹⁷

O termo *sistema límbico* geralmente é usado de maneira descritiva ampla, em vez de ligar diretamente áreas cerebrais e funções específicas. Atualmente, sabe-se que muitas estruturas cerebrais que não estão no sistema límbico estão envolvidas na emoção, enquanto muitas estruturas do sistema límbico não parecem ser centrais no processamento afetivo.¹⁸

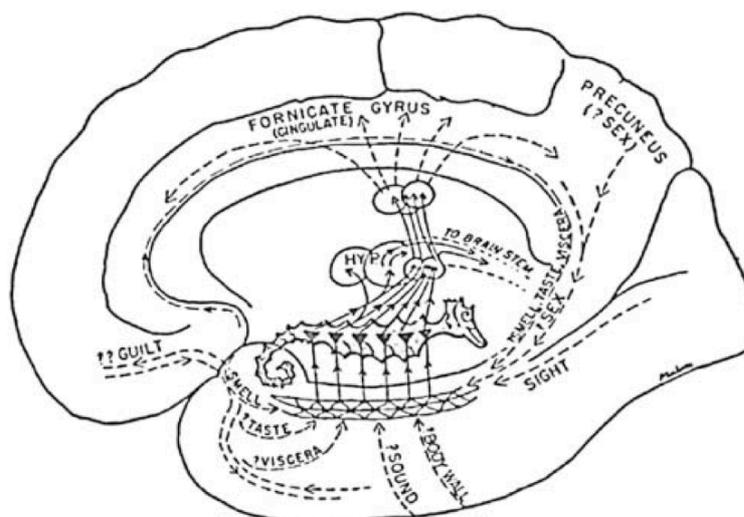


Figura 02: Desenho do sistema límbico centrado no hipocampo, representado aqui como um cavalo marinho. (Mega, 1997)⁴

2.2. Aspectos funcionais e anatômicos das vivências afetivas

O papel das vias e estruturas cerebrais na formação das vivências afetivas já é bem estabelecido. Entretanto, pensar onde as emoções acontecem no cérebro, de que forma elas repercutem no corpo e na percepção de mundo pode ajudar na melhor compreensão da fisiopatologia e, posteriormente, no aprimoramento das técnicas terapêuticas existentes, bem como elaboração de novas técnicas. Neste sentido, serão abordados inicialmente os aspectos fisiológicos do processamento afetivo.

Segundo Dalgarrondo, a vida afetiva é a dimensão que “dá cor, brilho e calor a todas as vivências humanas”. Seu estudo engloba as várias modalidades de experiências afetivas como o humor, as emoções, os afetos, os sentimentos e suas repercussões no psiquismo e no físico.²¹ Atenção, vontade, pensamento, memória dependem essencialmente de processos afetivos.²²

O humor é o tônus afetivo do indivíduo, o estado emocional basal, difuso e duradouro em que se encontra uma pessoa em um determinado momento, influenciando o pensamento e comportamento.^{18,21} As emoções podem ser definidas

como reações afetivas momentâneas desencadeadas por estímulos afetivamente significativos e envolvem a avaliação subjetiva dos conteúdos e as crenças cognitivas.^{1,18}

A observação do estado afetivo também inclui suas repercussões fisiológicas mais evidentes (rubor, palidez, sudorese, dispneia, entre outros).²² Emoções são claramente relacionadas com respostas autonômicas, e essas imprimem significado, ênfase ou minimizam as experiências afetivas. As emoções tendem a se sobrepor em seu padrão de atividade ao sistema nervoso autônomo.¹⁸

Exemplo claro dessa relação é o uso de betabloqueadores que diminuem a taquicardia e melhoram subjetivamente a experiência ansiosa. Batimentos cardíacos aumentados podem se relacionar com diferentes sentimentos, como angústia, medo e raiva. Muitas vezes é difícil distinguir as emoções com base unicamente nas respostas autonômicas. As estruturas mais profundas no hipotálamo são fortemente associadas às funções viscerais, que respondem com reciprocidade a alterações emocionais.¹⁸

O sistema límbico integra o córtex cerebral ao hipotálamo, estrutura diencefálica que modula o sistema nervoso autônomo e metabolismo. Colore emocionalmente as experiências sensoriais funcionando como intermediário entre a vida fisiológica e a afetiva.²² O sistema límbico segue ainda como causa de controversa em relação aos seus componentes. As estruturas mais comumente associadas e os processamentos afetivos mais descritos na literatura são expostos na tabela 1.

Como foi evidenciado, os sistemas relacionados ao processamento emocional localizam-se em várias regiões do encéfalo. Possuem inúmeras conexões com córtex, área sub-cortical, seus núcleos e as estruturas intratentoriais pertencentes ao tronco cerebral e ao cerebelo. Essas áreas interagem entre si de maneira a promover uma homeostasia entre a percepção, processamento e respostas comportamentais fisiológicas às vivências afetivas. Alterações nesse equilíbrio fisiológico relacionam-se com alterações afetivas.

Tabela 1 – Estruturas Cerebrais e Processamento Afetivo

Estrutura	Localização	Função	Disfunção
Giro cingulado	Entre o sulco cingulado e corpo caloso e inferiormente à área pré-frontal anterior. ^{23,24}	Modulação afetiva, Ansiedade.	Depressão, ansiedade e agressividade. ²⁵
Giro para-hipocampal	Porção tentorial medial de cada hemisfério cerebral. ^{23,24}	Memória episódica e processamento visuoespacial. ²⁶	Prejuízo na memória de evocação e memória não-verbal visuoespacial. ²⁷
Hipotálamo	Ventralmente ao tálamo, tem projeções para: córtex orbito-frontal, circuitos límbicos, tálamo, formação reticular e sistema autonômico. ²⁸	Controle das atividades viscerais ²⁴ homeostase da relação de vivências internas com experiências externas.	Agressividade, alterações no apetite, depressão, prejuízos na memória de curto prazo, demência e alterações sono-vigília. ²⁸
Tálamo	Medialmente ao núcleo caudado e ao putamen e lateral ao terceiro ventrículo. Sua porção medial está situada entre a lâmina medular e lateral ao terceiro ventrículo. ²³	Linguagem, intelecto verbal e visuoespacial, memória verbal. ¹	Afasia talâmica; amnésica anterógrada com confabulação; amnésica retrógrada com gradiente temporal; prejuízo nas “funções executivas”; déficit de atenção/concentração. Dano bilateral provoca grave prejuízo de memória: “amnésia talâmica”. ¹
Hipocampo	Assoalho do corno inferior dos ventrículos laterais e acima do giro para-hipocampal. ²⁴	Comportamento; formação e direcionamento da estocagem de memória. ²⁵	Alterações mnêmicas e afetivas.
Amígdala	Polo temporal dos hemisférios cerebrais. ²⁴	Aprendizado implícito, memória explícita, memória emocional, respostas sociais e vigilância; papel no humor, culpa, sentimentos de menos-valia e tendências suicidas. ²⁹	Passividade ou agressividade, hipersexualidade, hiperoralidade, hiperfagia, medo diminuído, ansiedade ou sobressalto, além de ligação prejudicada entre emoção e memória. ³⁰
Núcleo accumbens	Zona de união entre o putâmen e a cabeça do núcleo caudado. ²⁴	Motivação, prazer, comportamento sexual ²⁴	Adicção, ³¹ comportamento de busca a substâncias. ¹

		fadiga/energia e comportamentos dirigidos a um objetivo; Controle inibitório; Interface entre sistema límbico e motor. ¹	
Área pré-frontal	Lobo frontal anterior entre a área extra piramidal e a área motora ocular. ²³	Modulação de diversas funções da vida psíquica como: humor, concentração, interesse, prazer, comportamentos psicomotores, fadiga mental, culpa, tendências suicidas, ideias de menos-valia.	Prejuízo nas “funções executivas”; Prejuízo na memória de trabalho, no intelecto, julgamento de tempo transcorrido, déficit na fluência verbal. ¹
Córtex orbito-frontal	Base do lobo frontal e fica na parte mais superior da órbita, acima dos olhos. ²³	Sensação de sabores e tato, associações de estímulos visuais e olfatórios; Motivação para comer, beber e comportamentos sociais; ³² Respostas emocionais de aprendizado rápido após estímulos emocionalmente significativos. ³¹	Comportamento social inadequado a estímulos faciais e vozes. ³¹

2.3. Transtorno depressivo maior (TDM)

2.3.1. Aspectos gerais

O TDM é caracterizada por um ou mais episódios depressivos. A diferenciação entre um episódio e o transtorno é importante para avaliar a recorrência dos episódios depressivos, já que a presença de diversos episódios classifica o transtorno como recorrente.⁶ A doença têm elevada prevalência na população geral e representa um grave problema de saúde pública, com alto custo

social e médico. Além disso, é a afecção com maior morbidade em relação aos anos potenciais de vida perdidos com a doença.³³

A prevalência de TDM no ano de 2015 foi de 4,4% em todo o mundo, sendo mais frequente em mulheres (5,1%) do que em homens (3,6%).³ O mesmo estudo apontou o Brasil como o país com maior prevalência da doença na América do Sul com 5,8%, no contexto das Américas, permanecendo atrás apenas dos Estados Unidos com 5,9%.³ Um outro estudo recente conduzido no Brasil com mais de 60 mil indivíduos demonstrou prevalência brasileira mais próxima à mundial, alcançando 4,1% na população adulta.³⁴ Neste estudo a região Centro-Oeste foi a terceira mais prevalente do país com 4,1%, atrás das regiões Sudeste e a Sul, respectivamente.³⁴

Várias etiologias foram aventadas para compreender o TDM. As tentativas de delimitar a causa da depressão são limitadas por conta da grande heterogeneidade de apresentações clínicas da doença. Porém, esses modelos são importantes para guiar clínicos na adequação do tratamento a cada paciente e para pesquisadores no intuito de desenvolver novas técnicas terapêuticas baseadas na possibilidade de resposta de cada etiologia.^{6,33}

Procura-se há muitos anos um gene único que possa indicar o risco de desenvolvimento de quadro depressivo, porém, nenhum resultado expressivo foi encontrado nesse sentido. Provavelmente, a depressão é doença de origem poligênica com relevante interferência epigenética. Kendler indicou o papel da modificação epigenética, comportamental ou das interações de genes com o ambiente na manifestação clínica da depressão maior e do transtorno bipolar.³⁵

A depressão pode ser resultado de insultos ambientais precoces ou experiências de abuso que produzem alterações epigenéticas e distorcem os sistemas de resposta ao estresse na vida adulta.⁶ Já foi estudado por exemplo, que durante um período crítico na infância, experiências significativas de estresse como privação do contato materno, induzem mudanças na estrutura cerebral e a padrões específicos de comportamento disfuncional na vida adulta³⁶.

O estresse excessivo também produz respostas do sistema hipotálamo-hipófise-adrenal. Já é bem documentado que pacientes severamente deprimidos podem apresentar disfunção desse sistema. Isso inclui perda do ritmo circadiano normal de secreção de cortisol e altos níveis de cortisol.³⁷ Níveis persistentemente altos de cortisol podem provocar atrofia hipocampal em roedores,⁶ o que poderia refletir em aumento do tempo de depressão e falta de remissão completa dos sintomas.³⁸

O modelo mais disseminado para compreensão da depressão é a hipótese dopaminérgica que foi formulada por Schildkraut em 1965.³⁹ Esse modelo postula que em alguns indivíduos deprimidos os sintomas seriam causados por uma deficiência absoluta ou relativa de catecolaminas, sobretudo noradrenalina em partes específicas do cérebro.

Essa teoria suporta a hipótese que segue como a mais largamente usada para o tratamento do TDM. As drogas antidepressivas agem aumentando a quantidade de neurotransmissores na fenda sináptica através do bloqueio da sua recaptação.³⁹ Embora o bloqueio da recaptação de monoaminas seja efetivo para o tratamento de alguns quadros depressivos, é apenas um dos diversos mecanismos potenciais para se alcançar a remissão do quadro. Além disso, a hipótese original, provavelmente por conta das limitações da época, ignora o papel da dopamina, do ácido gama-aminobutírico (GABA), do glutamato, de neuropeptídios, de hormônios, entre outros^{29,33} sabidamente importantes elementos para os processos afetivos. De fato, apesar de sua relevância, a teoria monoaminérgica não é suficiente para explicar a fisiopatologia da depressão.⁴⁰ O desenvolvimento de novas técnicas terapêuticas foi, provavelmente, atrasado devido a insistência em encontrar opções baseadas apenas nesse modelo.

Uma hipótese defendida para o desenvolvimento da depressão é a das neurotrofinas. As neurotrofinas são um grupo de moléculas abundantemente distribuídas no sistema nervoso central e periférico a qual pertencem a várias famílias estruturais. O crescimento neuronal é regulado por uma rede de eventos na qual as neurotrofinas tem um papel importante.⁴⁰

A atividade das neurotrofinas tem sido associada com uma variedade de doenças psiquiátricas e neurológicas. Uma ligação causal direta estaria na habilidade dessas moléculas de aumentar a reorganização neuronal em resposta a estímulos internos e externos. Uma neurotrofina de grande interesse para a psiquiatria é o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Em relação à depressão, propõe-se que alterações nos níveis de BDNF tem relação tanto com a gênese quanto com a possibilidade de resposta terapêutica.^{40,41} Esses efeitos são específicos para cada região cerebral, para diferentes antidepressivos e são provavelmente alterados em função de modificadores genéticos e ambientais.

A neurogênese pode ocorrer no cérebro adulto, particularmente em duas regiões específicas: o giro denteado do hipocampo e o bulbo olfatório. Há evidências que sugerem uma redução do volume hipocampal em pacientes deprimidos, potencialmente revertida com o tratamento farmacológico.^{33,40} Essa hipótese é fortemente ligada às neurotrofinas já que o primeiro passo para a neurogênese é a expressão do BDNF.

Estudos pré-clínicos suportam a hipótese das neurotrofinas ao demonstrarem que o estresse reduz a sinalização mediada por BDNF no hipocampo, e que o tratamento antidepressivo pode aumentar essa sinalização. Pelo menos dois estudos em animais demonstraram que a eficácia antidepressiva induz expressão genética de BDNF nas regiões do prosencéfalo, embora estudos com humanos por vezes apresentem resultados conflitantes e necessitam de maior investigação.⁴² Além dos antidepressivos, exercícios físicos e eletroconvulsoterapia (ECT) também teriam potencial de aumentar de maneira robusta os níveis de BDNF.⁴¹

Outra teoria frequentemente aventada é a hipótese inflamatória, que representaria o modelo imunológico da depressão maior. Entretanto, apresenta achados conflituosos em relação aos diversos estudos realizados. A aplicação de um potente pró-inflamatório induz além de febre leve, anorexia, ansiedade, humor depressivo e prejuízo cognitivo em voluntários humanos. Níveis de ansiedade, depressão e prejuízo cognitivo são relacionados com os níveis de citocinas circulantes e a

administração de citocinas pode induzir sintomas depressivos, incluindo ideação suicida.^{40,43} Embora essa associação seja frequentemente relatada, os marcadores inflamatórios não estão elevados em todos os pacientes deprimidos. Vários estudos falharam em demonstrar que a estimulação imune induz sintomas depressivos, ainda não se encontrou um mecanismo comum entre citocinas centrais e depressão. Além disso a redução da resposta inflamatória não necessariamente atenua sintomas depressivos.^{40,43}

Propôs-se, ainda, teoria envolvendo a apoptose de vias neurais na fisiopatologia da depressão. A apoptose, morte celular programada, é essencial para a homeostase de tecidos, renovação de células imunes e desenvolvimento neuronal. A apoptose é fundamental para o desenvolvimento normal do cérebro e dos neurônios periféricos.^{33,40} Neurônios são produzidos em excesso, competem por conexões com outros neurônios e há uma quantidade limitada de fatores de sobrevivência produzido por eles. A morte celular depende da atividade neuronal e do suporte trófico. Neurônios sem atividade elétrica ou trófica morrem por apoptose.^{29,33,40}

A as vias bioquímicas envolvidas na apoptose geralmente envolvem duas rotas: a via intrínseca e extrínseca.⁴⁰ Ambas respondem a estímulos diferentes, porém, eventualmente culminam na ativação das proteases e morte celular. Durante o seu desenvolvimento, a apoptose neuronal tem implicações importantes para a morte celular observada, por exemplo, no hipocampo. Esse processo tem sido proposto como intimamente implicado na fisiopatologia da depressão⁴⁰.

Evidências apontam presença de apoptose na depressão e que o uso de antidepressivos poderia colaborar na reversão desse processo, inibindo a morte celular. A apoptose teria relação com o sistema dopaminérgico. Isolou-se uma proteína envolvida no processo pró-apoptótico que se combinada com a dopamina no sistema nervoso central, conhecida como Par-4. A ligação dessa proteína com a dopamina desencadearia eventos celulares em cascata que culminariam na morte celular. Esse pode ser outro caminho para se compreender os mecanismos da depressão.⁴⁰

De forma geral, as diferentes teorias sobre a fisiopatologia do TDM não indicam uma falta de perspectiva no conhecimento do transtorno, refletem a heterogeneidade e a complexidade da fisiopatologia da depressão, entendida atualmente como uma patologia sistêmica, crônica e extremamente lesiva do ponto de vista cerebral a longo prazo. O maior entendimento dos mecanismos causadores podem auxiliar alternativas terapêuticas eficazes para os quadros clínicos resistentes aos tratamentos convencionais.

2.3.2. Alterações anatômicas e funcionais na depressão

O desenvolvimento das técnicas de neuroimagem representou um grande avanço na elucidação dos processos neurais dos transtornos psiquiátricos, permitindo uma análise “*in situ*” não invasiva do cérebro humano. Os estudos neurobiológicos utilizando diferentes técnicas em seres humanos e animais indicam que, na depressão, existem anormalidades em regiões cerebrais responsáveis pelo processamento emocional e comportamentos sociais, principalmente, amígdala, córtex pré-frontal e áreas laterais.⁴⁴

Em nível cerebral, a depressão pode ser compreendida como a falha de um sistema de neurotransmissão trimonoaminérgica (serotonina, noradrenalina, dopamina) que regula a eficiência do processamento de cognitivo, emocional e somático frente a um estresse ambiental.²⁹ Mesmo na ausência de mecanismos patogênicos específicos mediando essa disfunção, pensar os componentes da doença em circuitos já é realidade em diversos ensaios de imagem estrutural e funcional.⁴⁵

As disfunções em rede são decorrentes de dificuldades em ativar processos de compensação intrínsecos frente a estressores externos. Além disso, diferenças na vulnerabilidade genética, de temperamento, traumas no desenvolvimento e episódios depressivos prévios apresentam relação com a expressão da doença.⁴⁶

Tais particularidades podem explicar a heterogeneidade dos sintomas depressivos e a disparidade das respostas aos tratamentos clinicamente observadas.

As áreas cerebrais mais comumente reportadas na fisiopatologia do TDM são, como já mencionado, as regiões do córtex frontal e córtex cingulado. Outras áreas de relevância seriam: hipocampo, amígdala, giro cingulado posterior, estriado e tálamo.⁴⁷ Existem evidências de alterações estruturais e funcionais dessas regiões.

Permanece alguma contradição entre estudos de imagem estrutural e funcional quando por exemplo, de maneira paradoxal a redução do volume é associada ao aumento de função.³³ Entre os estudos estruturais há alguma discordâncias em relação à presença ou não de assimetrias entre os hemisférios, embora a maioria demonstre achados bilaterais.⁴⁷ Embora alterações de volume sejam complexas e de difícil correlação em quadros agudos, estudos anatômicos de conectividade confirmam envolvimento críticos entre as principais regiões cerebrais estudadas em quadros depressivos.⁴⁵

Questiona-se então se alterações sutis nas vias de conexão nessas regiões poderiam causar distúrbios na regulação emocional. Esses prejuízos poderiam se associar às alterações típicas encontradas em adultos com transtorno depressivo como humor negativo com alteração sustentada na motivação, performance motora, cognitiva e no ciclo circadiano? Entre os estudos, a evidência mais robusta e bem replicada em quadros depressivos é a redução da função do córtex pré-frontal.⁴⁵ É consenso que essa redução está relacionada também com a severidade do quadro depressivo.

Devido essa alteração de atividade das vias, em um estado de desregulação sustentada o indivíduo responderia de duas formas. Poderia haver uma hiperativação compensatória resultando em agitação, humor reativo e estado de ruminação depressiva. Outra possibilidade seria de falência de resposta compensatória, e, na impossibilidade de contrabalancear a alteração, respostas de apatia, anergia, retardo psicomotor e pouca reatividade afetiva.³³

Diversas teorias foram desenvolvidas para tentar compreender a interação entre esses circuitos e a vivência depressiva. Nesse contexto citaremos as de Helen Mayberg e Mary L. Phillips.

A pesquisadora canadense Helen Mayberg⁴⁴ e colaboradores propuseram modelo de depressão operante com ênfase nos circuitos funcionais. Dividiram regiões cerebrais baseada em inter-relações anatômicas conhecidas e que apresentam alterações consistentes durante o quadro depressivo. Essa teoria divide o cérebro de pacientes deprimidos com alterações em três seções gerais: dorsal, ventral e sub-cortical.(Tabela 2)

Tabela 2 – Modelo de depressão de Mayberg

Secção	Integração	Estruturas	Função
Dorsal	Cognitiva-sensória	Giro do cíngulo sub-genua, insula anterior, amígdala, hipotálamo e porções do troco encefálico.	Aspectos cognitivos da emoção negativa como apatia, lentidão psicomotora, atenção e função executivas prejudicadas.
Sub-cortical	Autônômica	Giro do cíngulo sub-genua, insula anterior, amígdala, hipotálamo e porções do troco encefálico.	Papel nos aspectos vegetativos da depressão como alterações no sono, distúrbios de apetite, da libido e endócrinos.
Ventral	Cognição-humor	Córtex pré-frontal medial, giro cingulado rostral anterior e córtex órbito-frontal.	Prognostica a resposta antidepressiva em pacientes agudamente deprimidos. ³⁵

A depressão é comumente relacionada com redução no metabolismo de áreas neocorticais dorsais (integração sensório-cognitiva) e aumento em regiões ventrais límbicas e para-límbicas (integração cognição-humor e autonômica). Esse modelo também descreve que a remissão da depressão estaria associada à modulação dessa disfunção límbico-cortical, o que pode ser alcançado com várias formas de tratamento afetando áreas similares de maneira diferente. Por exemplo, redução na atividade frontal e aumento hipocampal são alcançados com terapia cognitivo comportamental, maior atividade frontal e redução hipocampal com farmacoterapia e a redução de ambas com ECT.⁴⁶

Outro modelo foi estabelecido por Phillips e colaboradores.⁴⁸ Em revisão sistemática com base em estudos em animais, de lesão cerebral e de imagem, descreveram a base neural do processo normal de percepção emocional. O processamento emocional foi dividido de maneira didática em (1) identificação da significação emocional de um estímulo, (2) produção de um estado afetivo em resposta, (3) regulação desse estado afetivo e sua resposta comportamental. Esse processamento emocional dependeria da função de dois sistemas: sistema ventral e sistema dorsal.

O *sistema ventral* “afetivo” de Phillips⁴⁸ inclui a amígdala, ínsula, estriado ventral e regiões anteriores do giro do cíngulo e córtex pré-frontal. O sistema ventral regularia a primeira parte do processo de regulação afetiva: a percepção do estímulo emocional e a regulação automática do estado afetivo.^{33,49} O *sistema dorsal* “cognitivo”, incluindo hipocampo e regiões dorsais do giro cingulado anterior e córtex pré-frontal, seriam responsáveis pela regulação do estado afetivo e resposta comportamental a eles.^{33,49} Segundo esse modelo, em concordância com Mayberg, na depressão ocorreria aumento da função das estruturas do sistema ventral e redução do metabolismo das estruturas dorsais.

O aumento no metabolismo nas estruturas do sistema ventral, sobretudo na amígdala, provocaria um viés na interpretação dos estímulos emocionais com redução do repertório de identificação. Os estímulos, independente de sua natureza,

seriam interpretados com tonalidade negativa, resultando em humor depressivo e anedonia.^{33,49}

A amígdala é apontada como fator central nesse processo. Há evidência do aumento dessa estrutura em pacientes suicidas.⁵⁰ A hiper-reatividade da amígdala teria relação positiva com a gravidade do quadro depressivo.⁴⁹

Além disso, alterações estruturais e funcionais em córtex pré-frontal dorsolateral e dorsomedial em pacientes deprimidos são associadas a prejuízos na função cognitiva, desregulação das respostas afetivos e alterações comportamentais e acabariam perpetuando o humor depressivo e anedonia, sintomas primários.³³ Seguimos no conceito de alteração recíproca entre os dois sistemas. O sistema ventral, envolvido na formação de estados afetivos anormais, e do sistema dorsal, perpetuando essas alterações por disfunções cognitivas, desregulações.^{44,48}

No cérebro humano, também encontramos a lateralização do processamento emocional. O hemisfério esquerdo estaria mais associado a comportamentos de experimentação e o hemisfério direito mais relacionado a comportamentos de esquiva. A partir dessas observações, aventou-se que a depressão seria resposta da associação entre uma redução da função no circuito dorsal cognitivo à esquerda e a um aumento na função do circuito ventral afetivo à direita.^{30,33} Pacientes deprimidos tem redução do fluxo sanguíneo em condições de repouso em região dorsal do córtex cingulado anterior e no CPFDL mais proeminentemente à esquerda e aumento do fluxo sanguíneo para a amígdala e córtex pré-frontal ventromedial à direita.³³

Esses dois conjuntos de alterações são associados a dois grupos de sintomas: a redução dorsolateral à esquerda é associada com retardo psicomotor, apatia e redução da capacidade atencional; o aumento ventromedial à direita é relacionado com aumento de pensamentos autopunitivos, ansiedade, tensão e ruminação depressiva.^{33,44,48}

Embora ainda não existam evidências consistentes da gênese da alteração depressiva nos circuitos cerebrais, alguns trabalhos descrevem a possibilidade de que o início dessa mudança se dê no hipocampo. As alterações neocorticais seriam secundárias a uma modificação estrutural e funcional no hipocampo. A formação hipocampal é a área cerebral mais sensível a estresses neurotóxicos³³ e têm conexões com todos os componentes cerebrais envolvidos no processamento emocional.

Observam-se conexões diretas entre o hipocampo e o sistema dorsal, a saber: córtex cingulado anterior dorsal e córtex pré-frontal dorsolateral.²⁸ A redução do volume hipocampal estaria diretamente relacionada a extensão do prejuízo cognitivo.³⁸ Existem conexões inibitórias recíprocas entre o córtex pré-frontal dorsolateral e ventromedial, dessa forma, a redução a atividade do sistema dorsal poderia se dar a partir de um aumento da atividade ventral.

Além disso existem fortes conexões recíprocas entre hipocampo e amígdala, atividade da amígdala aumentaria com lesões no hipocampo.³⁸ Como a hiperatividade da amígdala leva a uma hiperatividade ventromedial, marco importante das alterações afetivas, percebemos que redução na função hipocampal aumenta a atividade do sistema ventral “afetivo”.³³

Alterações estruturais da substância branca também são estudadas no desenvolvimento do transtorno depressivo.^{51,52} Pesquisas com imagem por tensor de difusão, um tipo de ressonância nuclear magnética desenvolvida para aferir a integridade da substância branca no cérebro humano, demonstraram perda da integridade na substância branca dos tratos do córtex frontal, córtex temporal e cingulado em pacientes deprimidos.⁵¹

Em 2012, Guo e colaboradores⁵⁰ avaliaram a integridade da substância branca cerebral pelo método de tensor de difusão de imagens de 23 pacientes diagnosticados com TDM refratária. Os pacientes foram pareados com controles com idade, sexo e nível educacional equivalentes. O estudo demonstrou valores inferiores nos pacientes deprimidos na substância branca em cápsula interna, corpo

caloso e capsula externa em relação aos controles. Isso sugere que essas anormalidades em vias de conexão entre tratos corticais e subcorticais pode ter papel na depressão maior refratária⁵⁰ Há também outros relatos de redução de substância branca em estriado sagital à esquerda, córtex cingulado à direita e parte posterior do corpo caloso.⁵³

A tristeza, sintoma central no quadro depressivo e provavelmente o mais estudado, estaria ligada a uma deficiência no processamento entre a amígdala e o córtex pré-frontal ventromedial. Todas essas estruturas estão sob influência de neurotransmissores serotoninérgicos, dopaminérgicos e noradrenérgicos, que tem seus núcleos no tronco cerebral.^{29,33} Além disso, a anedonia tem sido relacionada com redução da atividade dopaminérgica nas vias mesolímbicas, principalmente o núcleo *accumbens* e noradrenérgica nas vias hipotalâmicas e estriado ventral.^{33,45} Essas vias encontram-se notadamente relacionadas a prazer e motivação.

Evidências também apontam a presença de alterações difusas em córtex pré-frontal relacionadas a sensação de recompensa que poderiam fazer parte do complexo da anedonia.³³ Assim como outros aspectos da depressão, a anedonia também parece estar ligada a uma função diminuída do hipocampo.³⁸ A antecipação de recompensa, mediada pelo córtex pré-frontal para a área tegumentar ventral com a posterior resposta dopaminérgica, estaria prejudicada em quadros depressivos, colaborando para a perpetuação de estado de anedonia.³³

O risco de suicídio em portadores de transtornos do humor é dez a 20 vezes maior que na população geral.⁵⁰ É causa evitável de morte, porém ainda apresenta sucesso limitado nas tentativas de intervenção. Anormalidades serotoninérgicas e dopaminérgicas são relacionadas à conduta suicida no córtex pré-frontal, no núcleo da rafe e no *locus ceruleus*. Em estudo com mulheres suicidas, Monkul e colaboradores⁴⁹ descreveram alterações em amígdala e em córtex orbito-frontal. Mulheres com comportamento suicida apresentaram redução da substância cinzenta em córtex órbito-frontal em ambos os hemisférios cerebrais, com prejuízo em sua funcionalidade, além de aumento estrutural e funcional da amígdala direita.⁵⁰

O córtex orbito-frontal tem um papel importante na regulação emocional comportamental e na inibição de informações provenientes da amígdala. Essas regiões são fundamentais em comportamento dirigido a um objetivo, habilidades de julgamento e tomada de decisão. Redução na atividade cerebral ventromedial está fortemente relacionada a aumento do comportamento suicida e gravidade da letalidade do método.⁵⁰

A apatia, redução de comportamento dirigido a um objetivo, tem relação com disfunções de córtex pré-frontal e de gânglios da base, em particular núcleo caudado, porção interna do globo pálido e tálamo. Lesões nessas regiões levam a perda da amplificação de sinais relevantes, perda na focalização temporal e espacial. Esses sinais chegam de maneira inadequada ao córtex pré-frontal, inibindo sua capacidade de avaliar, selecionar e manter programas de ação psíquica e comportamental adequadas.⁵⁴

Distúrbios do sono estariam ligados a processamento ineficiente de informações no hipotálamo, tálamo e no prosencéfalo basal e difusamente no córtex pré-frontal por hiporeatividade serotoninérgica, noradrenérgica e dopaminérgica.³³

Fadiga, ou perda de energia, pode ser didaticamente dividida em fadiga mental e fadiga física. A fadiga mental está ligada a um processamento deficiente do funcionamento noradrenérgico no córtex pré-frontal. A fadiga física está ligada ao funcionamento noradrenérgico ineficiente em projeções medulares espinhais descendentes, além de alterações dopaminérgicas em estriado e núcleo accumbens.²⁹

A disfunção executiva relaciona-se com processamento ineficiente de informações no córtex pré-frontal dorso lateral, as custas de noradrenalina e dopamina. Redução na atividade do córtex pré-frontal tem sido relacionada a redução do tempo de reação, prejuízo na atenção e memória de trabalho.³² Também foi relatado envolvimento de córtex frontal medial em prejuízo no desempenho na detecção de erros e na flexibilidade cognitiva necessária para mudar o comportamento durante tarefa definida.⁴⁷

Agitação e retardo psicomotor podem ter relação com processamento ineficiente em múltiplas regiões do cérebro, com inervações trimonoaminérgicas no cerebelo, estriado, núcleo *accumbens* e córtex pré-frontal.³³

Alterações de peso e apetite são mediados em grande parte pelo hipotálamo. Alterações dessa natureza são relacionadas, na depressão a alterações no controle serotoninérgicos no hipotálamo.⁴⁴

Em suma, os sintomas da depressão parecem refletir as mudanças na atividade de áreas frontais do cérebro que representam um aumento (o sistema ventral) ou uma redução (o sistema dorsal) do seu funcionamento adequado para o processamento emocional.

2.3.3. Depressão refratária

Embora muitos pacientes alcancem resposta clínica (definida como a melhora de 50% dos sintomas) com o tratamento inicial, um terço dos pacientes falham na resposta apesar de boa aderência, dose e tempo de tratamento adequados.^{55,56} A definição de resistência ao tratamento da depressão é ainda motivo de muita controvérsia no meio científico. A inconsistência chega à variação de pelo menos 10 definições, desde a falha com apenas um antidepressivo⁵⁷ por quatro semanas até a falha a pelo menos um ciclo de eletroconvulsoterapia.⁵⁶ Mesmo os termos de busca pelo tema são descontraídos. Na literatura observamos termos como depressão “resistente ao tratamento”, “resistente à medicação”, “resistente”, “refratária”, “refratária ao tratamento”, “resistente à terapêutica”, “resistente às drogas”, “antidepressivo-refratárias”, “resistente à farmacoterapia”, “antidepressivo-resistentes”, “farmacoterapia-refratárias”.⁵⁶

Algum grau de resistência ao tratamento é comum e 50 a 60% dos pacientes tratados adequadamente não experimentam melhora em seu primeiro ensaio clínico.⁵⁷ Outrossim, cerca de 30% dos pacientes tratados com antidepressivos não

respondem, mesmo após múltiplas tentativas, e cerca de 50% desses, recorrem dentro de 6 a 12 meses.³³

Quadros depressivos crônicos que se mostram resistentes ao tratamento estão associados ao aumento da incapacidade social e profissional, maiores taxas de morbidade e mortalidade, além de maior uso de serviços de saúde e seus respectivos custos. A falta de remissão também está relacionada a aumento da associação morbimortalidade por acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio, complicações diabéticas, doenças cardiovasculares e síndrome da imunodeficiência adquirida.⁵⁸ Esses pacientes também estão sujeitos a maior risco de recaída e recorrência, episódios depressivos mais crônicos, menor intervalo interepisódico, deterioração contínua de trabalho e relacionamentos, além de aumento do risco de suicídio.⁵⁹

A gravidade e a duração dos episódios depressivos é variável, em média, duram de 6 a 13 meses sem tratamento e cerca de 3 meses quando tratados. Mas a necessidade de tratamento é sempre imperativa devido ao aumento gradativo do risco de recorrência a cada episódio, de modo que um indivíduo com episódio único de depressão tem chance de 60% de desenvolver um segundo episódio.⁶ Esse risco aumenta para 70% em um segundo episódio e chega a 90% a partir do terceiro episódio.⁶

Hardeveld e colaboradores realizaram revisão sobre preditores de recorrência em 2010. O estudo apontou que os maiores preditores são o número de episódios anteriores e a presença de sintomas residuais.⁶⁰ Em portadores de TDM tendidos em serviços especializados o risco de recorrência é de 60% após 5 anos, 67% após 10 anos e de 85% após 15 anos.⁶⁰ Essa recorrência é menor que 35% em 15 anos na população geral.

Os antidepressivos, ainda que sejam a primeira linha terapêutica para o TDM, apresentam limitações na prática clínica que podem resultar em tratamento pouco efetivo e, conseqüentemente, a ausência de resposta adequada. Entre as principais dificuldades estão a demora no início de ação e a baixa aderência ao uso contínuo,

agravado pela possibilidade de efeitos colaterais, como alterações gastrintestinais, ganho de peso, alterações pressóricas, sedação, convulsões e implicações na esfera sexual^{29,33} Além disso, muitas das medicações utilizadas para o tratamento da depressão não tem segurança comprovada para uso durante a gestação ou em pacientes idosos em uso de múltiplas medicações.

A principal causa de resistência fundamenta-se na dificuldade das drogas antidepressivas alcançarem o cérebro em concentrações suficientes. Por exemplo, efeitos de segunda passagem hepática podem diminuir consideravelmente a concentração plasmática de alguns fármacos.³³ Antidepressivos também podem ser pouco efetivos em casos de falha em ultrapassar a barreira hematoencefálica.

Outra causa de resistência ao tratamento que não é relacionada diretamente à neurobiologia é o diagnóstico errôneo, sendo importante o diagnóstico diferencial com demências, alterações tireoidianas, deficiências vitamínicas, transtorno do humor bipolar e até mesmo tristeza normal.³³

Assim como existem divergências em relação às definições de transtornos depressivo recorrente, também encontramos dificuldades em estabelecer consenso em relação às estratégias de tratamentos. Baseados em ensaios clínicos desenvolveram-se por todo mundo guias para o tratamento da depressão maior, entretanto nem sempre apresentam um fluxograma claro de como proceder nesses casos.

É possível que existam diferentes graus de resistência. Alguns modelos foram desenvolvidos com o objetivo de hierarquizar a refratariedade da depressão. O primeiro concebido com a finalidade de estadiar o grau de resistência dos tratamentos antidepressivos foi elaborado por Thase e Rush há 20 anos.⁵⁴

O denominado Modelo de Thase e Rush^{61,62} delimita cinco estágios de gravidade segundo a tabela a seguir:

Tabela 3 – Modelo de Thase e Rush

Estágio	Definição
I	Não resposta a, pelo menos, um ensaio terapêutico com antidepressivos.
II	Não resposta a, pelo menos dois ensaios clínicos com antidepressivos com classes distintas.
III	Estágio II somado a não resposta a um ensaio terapêutico adequado com antidepressivo tricíclico.
IV	Estágio III somado a não resposta a um ensaio terapêutico adequado com antidepressivos inibidores da monoaminoxidase.
V	Estágio IV, somado a não resposta a um curso de ECT bilateral.

Embora possa nortear a prática clínica, este modelo tem algumas limitações. Inicialmente, não estabelece claramente o tempo de cada tentativa terapêutica. Ainda, não há definição da dosagem necessária para considerar um ensaio terapêutico como falho. Por fim, fica subentendido que algumas classes medicamentosas são superiores a outras em uma sequência que hoje sabemos não possuir fundamentação teórica.

Apesar de não possuímos ensaios terapêuticos de comparação direta entre drogas porém recente metanálise de múltiplos tratamentos conduzida por Cipriani⁶³ demonstrou que quatro antidepressivos têm maior chance de resposta, sendo eles: amitriptilina, mirtazapina, duloxetina e venlafaxina. Dentre estes fármacos, dois deles, a duloxetina e a venlafaxina, são da mesma classe medicamentosa (inibidores seletivos da receptação da serotonina e da noradrenalina). Além disso, estratégias reconhecidamente efetivas como adjuvantes terapêuticos não são citadas como possibilidades, tais como uso de antipsicóticos, estabilizadores do humor, estimulantes, hormônios tireoideanos e psicoterapias.

O modelo do *Massachusetts General Hospital* (MGH)⁶² contempla algumas limitações apresentadas por Thase e Rush.

Tabela 4 – Modelo do Massachusetts General Hospital

Estágio	Definição	Pontuação
1	Não resposta a cada ensaio terapêutico adequado (pelo menos seis semanas de dose adequado de antidepressivo).	1 ponto por ensaio falho
2	Otimização da dose, otimização da duração e potencialização/combinção de tratamento.	0.5 por tentativa de otimização ou potencialização
3	ECT.	3 pontos

Já é possível perceber delimitação clara do tempo de tratamento e alguma sinalização relacionada à dose, o que torna o modelo mais completo. Não há nenhum processo de hierarquização relacionado às classes de antidepressivos, o que poderia dificultar a aplicação prática deste modelo. As estratégias de otimização dos ensaios são consideradas, embora seja pouco evidente se psicoterapia, por exemplo, poderia ser considerada uma delas. Por fim, a resistência a ECT é novamente direcionada como a última fase do processo.

O modelo europeu coloca no mesmo patamar de resistência, pacientes não respondedores a um ensaio com inibidor seletivo da receptação da serotonina (ISRS) e os resistentes à ECT, o que parece pouco razoável. De maneira geral, não considera possíveis diferença de efetividade, tolerabilidade, entre todas as classes de antidepressivos. Percebe-se ainda que a estipulação de tempo é bastante importante, levam-se em consideração as técnicas de otimização e a não resposta a elas denota depressões mais resistentes. De maneira geral, o estágio máximo de resistência estabelecida por esse modelo seria a não resposta a três ensaios associados a estratégias de potencialização por período de um ano.

O modelo europeu de estadiamento⁶² delinea três estágios principais:

Tabela 5 – Modelo Europeu de Estadiamento

Estágio	Definição	Tempo de Tratamento
a. Não Respondedor	Não resposta a um ensaio adequado com antidepressivos tricíclicos, inibidores da receptação da serotonina, inibidores da monoaminoxidase, inibidores seletivos de serotonina e noradrenalina, ECT ou outros antidepressivos.	Seis a oito semanas
b. Depressão Resistente ao Tratamento (DRT)	Resistência a dois ou mais ensaios terapêuticos com antidepressivos de classes diferentes.	DRT 1: 12 a 16 semanas. DRT 2: 18 a 24 semanas. DRT 3: 24 a 32 semanas. DRT 4: 30 a 40 semanas. DRT 5: 36 semanas a um ano.
c. Depressão Resistente ao Tratamento Crônica	Resistência a vários ensaios terapêuticos com antidepressivos, incluindo estratégia de potencialização	Pelo menos um ano

O modelo europeu coloca no mesmo patamar de resistência, pacientes não respondedores a um ensaio com inibidor seletivo da receptação da serotonina (ISRS) e os resistentes à ECT, o que parece pouco razoável. De maneira geral, não considera possíveis diferença de efetividade, tolerabilidade, entre todas as classes de antidepressivos. Percebe-se ainda que a estipulação de tempo é bastante importante, levam-se em consideração as técnicas de otimização e a não resposta a elas denota depressões mais resistentes. De maneira geral, o estágio máximo de resistência estabelecida por esse modelo seria a não resposta a três ensaios associados a estratégias de potencialização por período de um ano.

O principal ensaio clínico realizado com tratamentos seriados, o *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression Study of Depression* (STAR*D)⁵⁵ encontrou índices de remissão no ensaio 1: 36,8%; ensaio 2: 30,6%; ensaio 3: 13,7%, e ensaio 4: 13,0%⁴², acumulando um total de 67% de taxa de remissão do tratamento medicamentoso com drogas vigentes na prática clínica.

Em 2016, Conway e colaboradores⁶⁴ desenvolveram um quarto modelo de hierarquização da resistência ao tratamento antidepressivo baseado nos resultados do STAR*D⁵⁷. O intuito era desenvolver uma definição operacional dos quadros de depressão refratária com objetivo de indicar o melhor tratamento para cada estágio. (Tabela 6)

Conway e colaboradores apontaram o que chamaram de “ponto de inflexão” entre o segundo e o terceiro ensaio, em que a taxa de remissão reduz para mais de 50%, sendo então necessárias técnicas mais agressivas de tratamento.

O sistema de estadiamento proposto por Conway⁶⁴, é mais simples e não tenta traçar número de possíveis ensaios falhos e integrar duração com severidade. De maneira diferente, esquematiza a necessidade de tratamento antidepressivo com diferentes mecanismos de ação associados aos potenciais riscos. Pela primeira vez apresenta a possibilidade de tratamentos físicos além da ECT, como as estimulações corticais transcranianas e o uso de dispositivos implantáveis por neurocirurgia.

A depressão resistente ao tratamento permanece como um grande problema de saúde pública. É importante que se prossiga avançando nas pesquisas clínicas, repensando os modelos de depressão sem inibir o pensamento inovador e sem se prender a preconceitos. O melhor entendimento da psicopatologia da depressão refratária nos ajudará a desenvolver estratégias terapêuticas mais adequadas, estratégias de prevenção e, talvez, novos modelos de compreensão.

Tabela 6 – Modelo de Conway e Colaboradores

Estágio	Definição	Estágio STAR*D	Especificações
I	Falha de dois antidepressivos de classes diferentes por dose e duração adequadas ou psicoterapia (tanto em combinação ou de forma sucessiva) no episódio atual.	Ensaio 3	Neste grau de resistência deve-se garantir métodos menos invasivos, porém com novos mecanismos de ação tais como, estimulação magnética transcraniana, quetamina, óxido nitroso ou ECT, em alguns casos).
II	Falha de três ou mais antidepressivos de classes diferentes por dose e duração adequadas ou psicoterapia (tanto em combinação ou de forma sucessiva) no episódio atual	Ensaio 4	Neste grau de resistência deve-se garantir métodos antidepressivos mais invasivos ou de maior risco tais como intervenções cirúrgicas com técnicas invasivas de neuromodulação ou ECT.

3. CONCEITOS GERAIS DE NEUROMODULAÇÃO CORTICAL

Uma corrente elétrica é capaz de excitar células nervosas e musculares.⁶⁵ O uso da eletricidade para tratamento de afecções não é novidade na medicina, exemplo clássico é o uso de desfibriladores para alterações elétricas cardíacas. O mecanismo de ação é similar para ambas as correntes, elétrica e magnética. A estimulação magnética pode mimetizar um estímulo direto com corrente elétrica em um tecido. Essa estimulação tem consequências benéficas e ao contrário da estimulação elétrica, alcança o tecido sem a necessidade de contato físico direto.

Para estimular as células, um campo magnético deve ser aplicado em um tecido. A força da corrente leva a alteração na polaridade celular, promovendo sua despolarização ou hiperpolarização.⁶⁵ A despolarização da membrana axonal desencadeará um processo progressivo de despolarização nos neurônios subsequentes, um potencial de ação.

O objetivo da neuromodulação é, como o nome sugere, mudar a excitabilidade ou atividade em algumas vias corticais-subcorticais envolvidas na fisiopatologia de doenças, como o TDM.

Basicamente, frequências menores são inibitórias, provavelmente devido ao fato de que baixas frequências são mais seletivas para neurônios GABAérgicos. Em contrapartida, as frequências mais altas têm ação excitatória.⁶⁶ A estimulação pode então excitar, inibir ou alterar a atividade em várias vias córtico-subcorticais, dependendo da frequência, intensidade e polaridade do estímulo. Os efeitos ocorrem durante e/ou após a estimulação.⁶⁵ Deve ser enfatizado que os locais de ação da modulação podem ser distantes dos locais estimulados por conta das diversas conexões axonais recíprocas entre as estruturas cerebrais.

A estimulação cortical envolve uma variedade de técnicas não invasivas (transcranianas) e invasivas (epidurais). Pode ser usada para inibir estruturas hiperreativas, ativar hiporreativas ou modular sincronização das vias corticais-subcorticais.⁶⁵ As técnicas utilizadas para a neuromodulação cortical são

estimulação magnética transcraniana, estimulação elétrica transcraniana por corrente contínua, e estimulação cortical epidural mostradas na figura 3.

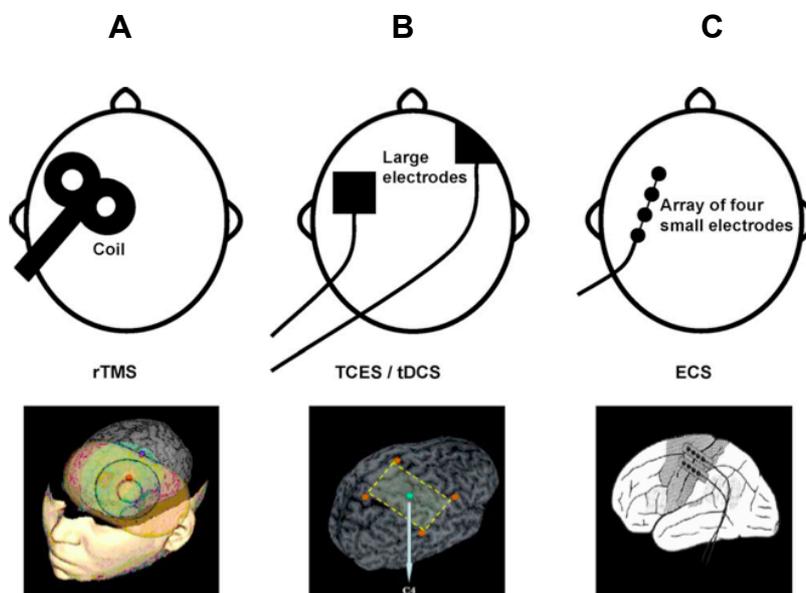


Figura 03: Representação esquemática das três principais técnicas de estimulação cortical. A) Estimulação magnética transcraniana, B) Estimulação transcraniana por corrente contínua; e C) Estimulação cortical epidural. (Lefaucheur, 2009)

A estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) é uma técnica não invasiva de estimulação cortical.⁶⁵ Nas técnicas clássicas, a indução do campo elétrico depende da forma da bobina, sua localização e orientação, além da condutividade elétrica do tecido a ser estimulado.

A bobina gera campo magnético que induz corrente elétrica, que por sua vez afeta o potencial transmembrana com alterações metabólicas, hemodinâmicas e posteriormente comportamentais.⁶ A estimulação magnética pode ser classificada em baixa e alta frequência em relação ao número de pulsos repetitivos por unidade de tempo.⁶⁶ A EMTr baixa frequência (1 Hz ou menos) consiste em uma sequência contínua de pulso único e reduz a ativação na área modulada. Já a EMTr de alta frequência (5 Hz ou mais), consiste em uma explosão de estímulos que duram entre 5-10 segundos e são separados por pausas de 20-50 segundos e aumenta a excitabilidade da área ativada.⁶⁷

A estimulação cortical epidural (ECE) é um método único de neuromodulação em que é implantado cirurgicamente um neuroestimulador que lança diretamente estímulo elétrico sobre uma área específica do cérebro.^{68,69} As técnicas de estimulação elétrica intraoperatórias foram desenvolvidas para mapeamento de funções corticais durante cirurgias de tumor cerebral ou epilepsia.⁶⁵ As aplicações terapêuticas da estimulação cortical vêm sendo desenvolvidas nos últimos 15 anos e têm configurações diferentes daquelas usadas enquanto técnica propedêutica.

Em relação à técnica de implantação, eletrodos corticais são inseridos através de um orifício de trepanação ou uma pequena craniotomia. A craniotomia, nessa técnica, apresenta melhor acurácia no posicionamento do eletrodo e reduz o risco de hematomas. Comparada à estimulação subdural, a estimulação epidural aumenta o limiar de ativação e reduz o risco de convulsão.⁶⁷

A ETCC é talvez a forma mais simples e acessível de estimular o cérebro de maneira focal. Em contraste com outras técnicas de neuroestimulação, a ETCC não ativa potenciais de ação nos neurônios, mas muda a excitabilidade do tecido de maneira geral, sendo assim mais adequado compreendê-la como técnica “neuromoduladora” do que “neuroestimuladora”. Ela envolve a passagem de uma corrente elétrica fraca (que varia de 1 a 2 mA) através do escalpo entre dois eletrodos, do ânodo para o cátodo. A corrente atinge o escalpo e o córtex cerebral.⁶⁶ Os eletrodos são dispostos em diferentes configurações criando um fluxo de corrente contínua de baixa intensidade que atinge a região cerebral em questão alterando seu funcionamento.⁶⁶

A excitabilidade cortical é reduzida na área do cátodo e aumentada na área do ânodo. A estimulação anódica aumenta a excitabilidade cortical e facilita a despolarização neuronal. Já a estimulação catódica, diminui a excitabilidade cortical e hiperpolariza a membrana.⁷⁰⁻⁷² Portanto, a eficácia e efeitos dessa técnica dependem da disposição e montagem dos eletrodos.^{66,67}

As vantagens da ETCC são baixo custo, poucos efeitos colaterais, boa tolerabilidade, além da possibilidade de uso em várias especialidades médicas.⁶⁷

Além disso, estimulação cortical também teria efeito neuroprotetor contra a excitotoxicidade produzida pelas doenças mentais. A redução da atividade neural produzida por modulação de baixa frequência em pacientes com esclerose lateral amiotrófica poderia reduzir a agressividade da doença.⁶⁵

A existência de efeitos mesmo após a aplicação dos diversos métodos estimulação tem relação com o processo de plasticidade sináptica induzido pela estimulação de alta frequência. O mecanismo mais comum de neuroplasticidade sináptica é chamado de LTP (*long term potentiation*).⁷³ A LTP é definida como um rápido aumento na força sináptica entre dois neurônios que pode persistir por longo período de tempo. Esse processo é bem descrito nas vias glutamatérgicas do hipocampo e tem forte correlação com a formação de novas memórias.⁷³ Como conexões glutamatérgicas ocorrem difusamente pelo sistema nervoso central, pode-se correlacionar a LTP com a formação e armazenamento de outras funções cognitivas além da memória.⁶⁷

4. NEUROMODULAÇÃO CORTICAL EM DEPRESSÃO

4.1. Estimulação Magnética em Depressão

A EMTr é uma ferramenta não invasiva utilizada na depressão para a modulação da função cerebral utilizando campos eletromagnéticos. Ela consiste na aplicação de impulsos magnéticos breves e de alta intensidade no cérebro com intenção de alterar sua função.^{6,65}

Quando administrada em alta frequência é capaz de amplificar de forma mais efetiva os mecanismos associados à neurotransmissão inibitória mediada pelo receptor GABA_B, quando comparada a frequências mais baixas.⁷⁴ Por conta disso, protocolos aprovados pela *Food and Drugs Administration* (FDA) orientam o uso apenas de altas frequências para o tratamento de depressão.⁶

Outro parâmetro importante para a determinação dos parâmetros da EMTr é o limiar motor. O limiar motor diz respeito ao mínimo estímulo necessário para ativação de área motora com resposta física (contração) que é observada pelo eletromiógrafo ou visualmente. Essa pequena contração é denominada potencial motor evocado.⁶⁶

O tamanho e o tempo de latência para a resposta do potencial motor evocado são algumas das formas de mensurar a excitabilidade cortical. A intensidade necessária para produzir um potencial motor evocado é o melhor parâmetro individual para medir a potência necessária para a EMTr e é usada como percentual relativo do limiar motor.^{65,66}

Para transtornos de humor, a EMTr é geralmente dirigida ao córtex pré-frontal dorsolateral. Essa região, como já discutido anteriormente, tem conexões com diversas regiões límbicas e estaria hipofuncionante durante um episódio depressivo.^{75,76}

A eficácia da EMTr para formas mais refratárias de depressão é considerada relativamente inferior em comparação com ECT⁷⁷⁻⁷⁹ e a eficácia em longo prazo, tolerabilidade e segurança da EMTr para transtornos de humor precisam ser melhor esclarecidas por estudos futuros.⁸⁰

Uma limitação importante da EMTr encontra-se na logística necessária para sua implementação. Essa técnica exige sessões diárias por mais de quatro semanas para uma eficácia real⁸¹, além da necessidade de aplicações de manutenção esporadicamente.

4.2. Estimulação Cortical Epidural em Depressão

A Estimulação cortical epidural (ECE) é uma forma de neuromodulação em que um neuroestimulador implantado cirurgicamente proporciona um estímulo elétrico direto em uma área alvo do córtex^{23,29}. A ECE é mais direta que a estimulação magnética transcraniana ou estimulação no nervo vago e potencialmente mais segura que a estimulação cerebral profunda, já que não envolve a passagem de eletrodos no tecido cerebral.⁶⁵

Até a realização deste estudo apenas três estudos avaliaram eficácia da técnica. O primeiro estudo de viabilidade da estimulação cortical epidural em depressão resistente foi realizado por Dougherty e colaboradores em 2008 encontrou melhora de 21 a 23% dos sintomas depressivos.⁸²

Em 2010, Nahas e colaboradores, propuseram a estimulação epidural cortical bilateral em pacientes portadores de depressão grave e resistente a pelo menos cinco ensaios adequados de tratamento antidepressivo.⁸³ Após quatro meses de tratamento ativo houve melhora de 36% nos índices da Escala de Hamilton para Depressão, que aumentou para 55% após quatro meses.⁸³

Koppel e colaboradores, em 2011, randomizaram de forma cega (apenas cegando os voluntários) um grupo de 12 voluntários deprimidos graves e refratários. Realizaram estimulação epidural da área pré-frontal dorsolateral à esquerda, o

seguimento foi de 104 semanas.⁸⁴ Nesse período seis dos 11 voluntários apresentaram pelo menos 40% de redução dos sintomas depressivos.⁸⁴

4.3. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua em Depressão

Na ETCC, os estudos modernos focam-se na estimulação anódica do córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) esquerdo, buscando aumentar a atividade nessa região e conseqüentemente, reduzir os sintomas depressivos.⁶⁷ Aumentando a atividade cortical, a ETCC reverteria o padrão de hipoatividade cortical/hiperatividade subcortical observada em alguns tipos de depressão, como a encontrada após acidentes vasculares cerebrais.⁸⁵

Parâmetros ideais para a técnica ainda não foram desenvolvidos e os protocolos atuais utilizam sessões diárias de cinco a vinte dias com duração de 10 a 20 minutos. Os efeitos podem ser percebidos depois da sessão por mais de 60 minutos podendo estar associados também a alterações sinápticas por períodos de tempo ainda maiores.⁶⁷

Até o presente momento, quatro meta-análises foram conduzidas no sentido de avaliar tolerabilidade e eficácia da técnica em pacientes portadores de TDM. A primeira realizada por Kalu e colaboradores⁸⁶ em 2012 avaliou estudos randomizados com tratamento ativo versus placebo e utilizou como resultado final a melhora da gravidade dos quadros depressivos. Foram incluídos seis estudos totalizando 96 pacientes que receberam ETCC e 80 voluntários que foram submetidos a estimulação placebo. A estimulação ativa foi mais efetiva que o placebo com um tamanho de efeito de 0.74 (IC= 0.21-1.27).⁸⁶ Os efeitos colaterais mais comuns foram cefaleia e reações cutâneas no local do eletrodo. Embora o estudo tenha encontrado superioridade da ETCC em relação ao placebo apresentava limitações de tamanho reduzido de amostra, variabilidade entres os estudos e sugeriu protocolos mais homogêneos. Não há avaliação sobre metodologia e forma de lidar com sessões perdidos nos estudos.

Em 2013, Berlim e colaboradores⁸⁷ realizaram a segunda meta-análise utilizando taxas de resposta e remissão como resultados. Com a intenção de melhorar a metodologia do trabalho, incluíram-se apenas estudos randomizados, controlados com placebo e com pelo menos cinco sessões de ETCC com intensidade de pelo menos 1mA. Foram encontrados seis estudos randomizados, incluindo cinco estudos utilizados na revisão anterior.⁸⁶ Nestes estudos, foram incluídos 103 voluntários recebendo tratamento ativo e 97 recebendo placebo. Na meta-análise as taxas de resposta e remissão não foram significativamente diferentes entre os grupos de ETCC ativos e placebo: as taxas de resposta foram de 23,2% para ETCC ativa vs. 12,4% para ETCC placebo, OR = 1,97 (IC 95% = 0,85-4,56; p = 0,11); e as taxas de remissão foram 12,2% para ETCC ativo vs. 5,4% para ETCC simulada, OR = 2,13 (IC 95% = 0,64-7,06; p = 0,22).⁸⁷ Não percebeu-se associação entre o número de sessões e amperagem da corrente nos resultados. Apontou-se a limitação da amostra pequena e ausência de seguimento ao final dos protocolos. Mais uma vez, não há nenhum tipo de protocolo de avaliação da possibilidade de sessões perdidas durante os estudos analisados.

Shiozawa e colaboradores¹⁰, em 2014 tentaram melhorar a qualidade do desenho da meta-análise utilizando tanto variáveis contínuas quanto categóricas. As meta-análises anteriores utilizaram escalas diferentes para avaliação da depressão: Kalu usou escores contínuos (melhora na gravidade dos escores)⁸⁶ e Berlin variáveis categóricas (taxas de resposta e remissão).⁸⁷ Foram incluídos sete estudos de ETCC controlados com placebo que apresentassem melhora da gravidade dos sintomas e taxas de resposta e remissão. Na amostra total, 259 voluntários utilizaram ETCC tanto em monoterapia quanto como terapia adjunta. Nesta avaliação, mais uma vez ETCC demonstrou ser significativamente superior ao placebo no tratamento da depressão tanto quando avaliado por variáveis contínuas quanto categóricas. Com tamanho de efeito 0.37 (IC=0.04-0.07), taxa de resposta de 1.63 (IC=1.26-2.12) e taxa de remissão de 2.12 (IC=1.26-2.49).¹⁰

A última meta-análise realizada até o momento da conclusão deste estudo foi realizada em 2015 por Meron e colaboradores⁸⁸, englobando 10 estudos e 393 participantes portadores de depressão. A ETCC demonstrou ser, mais uma vez,

mais efetiva em relação ao placebo com tamanho de efeito 0.30 (IC=0.04-0.57), taxa de resposta de 0.30 (IC=-0,16-2.12) e taxa de remissão de 0.25 (IC=-0,42-0,91).⁸⁸ Além disso mostrou ser método com ótimo perfil de tolerabilidade, sendo boa alternativa para indivíduos que não toleram medicamentos, além de ser boa opção de tratamento adjuvante. O estudo salienta que é desaconselhado o uso da técnica em deprimidos refratários.⁸⁸ Nenhuma das meta-análises existentes fez avaliação da realização ou documentação da forma como o protocolo das sessões foi realizado, se houve alguma sessão perdida o método utilizado para manejar a situação.

O corpo de evidências coletada em todas as meta-análises ainda não indica seu uso em caso de depressões resistentes. Relatou-se, entretanto, que a intensidade ou “dose” da ETCC é um fator importante e preditor de melhora do quadro. Desta forma, protocolos mais intensos com mais dias de estimulação, maior número de pulsos potencialmente conseguiriam melhores resultados no tratamento de depressões refratárias.

Neste sentido, percebeu-se que o número de sessões de ETCC destinadas a cada voluntário, e o rigor científico dos protocolos de pesquisa está diretamente relacionado aos resultados. A forma como os pesquisadores delineiam o manejo de sessões perdidas é de fundamental importância para o desenvolvimento de evidências mais robustas desta técnica que é efetiva, de baixo custo e oferece simplicidade de aplicação, promovendo mais acesso ao tratamento de doença tão grave como a depressão.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi conduzida busca nas bases de dados Pubmed/MEDLINE e Web of Science com o objetivo de localizar estudos sobre depressão e ETCC. As palavras-chave utilizadas foram: “*tDCS*”, “*transcranial direct current stimulation*”, “*depressive disorder*”, “*depression*” e “*missing session*”, “*missing data*”. Filtros de tempo foram aplicados para buscar apenas artigo sem intervalo de dez anos. Em seguida, critérios de inclusão e exclusão foram aplicados de acordo com os quesitos a seguir:

Critérios de inclusão

- i) Artigos escritos em língua inglesa;
- ii) Desenho de estudo usando ao menos cinco sessões de ETCC;
- iii) Amostra com ao menos cinco sujeitos.

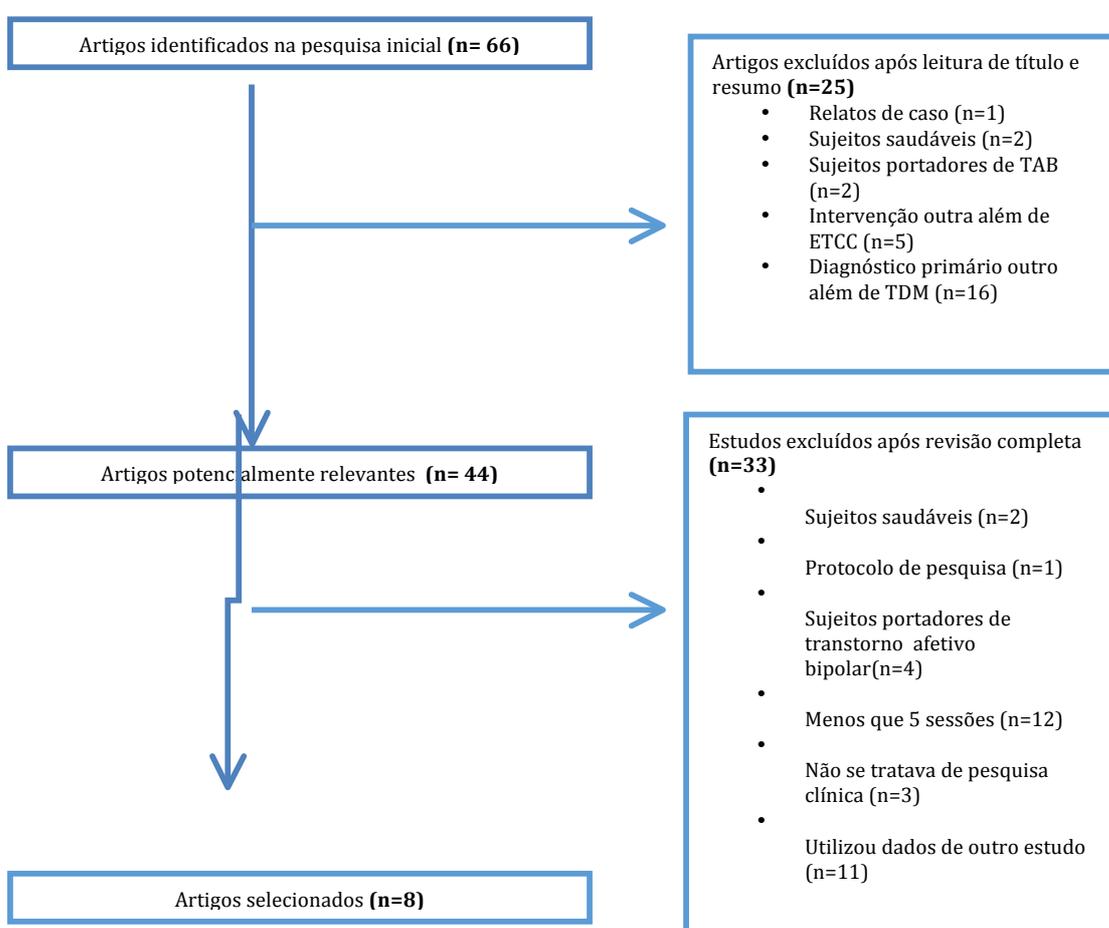
Critérios de exclusão

- i) Relato de caso e série de relatos de caso;
- ii) Estudos envolvendo participantes com outros diagnósticos além de depressão.

6. RESULTADOS

A busca inicial contou com três revisores independentes e encontrou 66 referências, destas, 25 foram excluídas após leitura de título e resumo, 33 após leitura integral e finalmente oito ensaios clínicos foram incluídos aos resultados finais.

Fluxograma 1- Revisão sistemática ETCC em Depressão



Os oito ensaios clínicos incluídos nesta revisão estão discriminados na tabela 7. Dos oito estudos, dois relataram as sessões perdidas e a forma como a questão foi conduzida. Um terceiro estudo fez referência às sessões perdidas e descreveu como foi realizado o tratamento estatístico dos dados ausentes. Seis dos oito estudos relataram desistência de seus participantes, porém, a razão pela qual os sujeitos abandonaram o ensaio não fica clara em nenhum dos estudos.

Tabela 7 : Características dos estudos usando ETCC para o tratamento do TDM

Estudo	Sujeitos (n)	Corrente (mA)	Duração (min)	Número de sessões	Anodo/Catodo	Desistências	Sessões perdidas	Resultado positivo
Fregni et al 2006	10	1	20	5	F3/ASD	0	NM	Sim
Boggio et al 2008	40	2	20	10	F3/ASD	0	NM	Sim
Loo et al 2010	40	1	20	5(10*)	F3/ASD	6	NM	Sim
Brunoni et al 2013	120	2	30	12	F3/F4	17	Sim ⁺ (>2 sessões)	Sim
Brunoni et al 2014	37	2	30	10	F3/F4	21	Sim ⁺ (>2 sessões)	Não
Ho et al 2014	14	2	20	10	F3/F8 ou F8/F3	2	NM	Sim
Segrave et al 2014	27	2	24	5	F3/F8	1	Sim*	Sim
Bennabi et al 2015	24	2	30	10	F3/ASD	1	NM	Não

ASD= Área supraorbital direita; NM= não mencionado; ⁺ afirma que “os participantes poderão perder duas sessões não consecutivas; nestes casos sessões extras serão realizadas ao final do protocolo”;
 * assume que “ultimo resultado anterior será relatados quando paciente perder uma sessão”.

7. DISCUSSÃO

Uma preocupação fundamental em produção científica de alta qualidade é o planejamento prévio e posterior descrição detalhada do experimento realizado. Podemos salientar as questões éticas, reprodutibilidade, análise estatística acurada entre outros. Neste sentido, há várias propostas de se estabelecer um conjunto de recomendações mínimas para a comunicação de ensaios randomizados. Um exemplo são as recomendações do CONSORT⁸⁹ que facilitaram e tornaram a forma de reportar ensaios clínicos mais completa e transparente. Neste sentido, é de primordial importância a forma como os dados são trabalhados estatisticamente, sobretudo se por alguma razão eles se tornarem omissos.

A forma mais simples de lidar com a questão de dados ausentes é através da análise de casos completos (ACC).⁹⁰ Na ACC não são incluídos os dados coletados de sujeitos com aferições incompletas em quais quer variáveis do estudo. Esta técnica é justificável se o número de perda for pequeno e ao acaso, ou seja, semelhante nos grupos ativo e controle. O método pode levar a redução do poder do estudo, uma vez que provoca diminuição do tamanho da amostra.

Outra opção é a imputação de dados nas variáveis omissas, a imputação pode ser simples ou múltipla. Na imputação simples ao dado ausente é incorporado valor que pode ser uma média, o valor da última aferição ou valor conseguido por meio de regressão.⁹¹ Quando trabalhamos com variáveis dicotômicas (por exemplo, positivo ou negativo), pode-se aplicar o método em que considera-se o indivíduo que não completou o protocolo como falha na resposta. Essa abordagem é mais conservadora, uma vez que o viés é no sentido da falha do tratamento ativo.

Ainda dentro dos métodos de imputação simples, podemos citar o *Last Observation Carried Forward* (LOCF)^{90,91}, aqui utiliza-se a última aferição realizada como o resultado final. Neste caso emprega-se a premissa de que o paciente iria melhorar gradativamente no decorrer do protocolo.⁹⁰

Na imputação múltipla, os valores faltosos são substituídos por um “conjunto de valores gerando diferentes conjuntos de dados que serão analisados separadamente e, por fim, combinados em um único resultado”⁹¹. A imputação múltipla pode ser adequada a vários casos uma vez que leva em consideração a possibilidade de incerteza dos valores omitidos. Segue consenso de que o planejamento da técnica a ser utilizada conforme a natureza das variáveis e a posterior execução do plano inicial é de suma importância para evolução adequado do conhecimento científico.

A ETCC é técnica que requer a presença do voluntário e a probabilidade de se apresentarem sessões perdidas é considerável, especialmente no caso de pacientes deprimidos. Neste cenário, é esperado que os protocolos de pesquisa tenham definição clara do manejo dessas situações. Há pouca informação sobre as sessões perdidas pelos voluntários em ensaios clínicos para depressão ainda que essa variável possa causar grande impacto nos resultados e em sua interpretação.

Os oito estudos clínicos incluídos na presente revisão apresentaram em média 39 participantes, o maior com 120 e o menor com 14 voluntários. A estimulação realizada primordialmente deu-se com anodo em CPFDL à esquerda a 2mA, por um tempo de 20 a 30 minutos. O número de sessões foi entre 5 e 12 sessões (Tabela 7).

Apenas três artigos trouxeram alguma informação sobre as sessões de ETCC perdidas de forma clara. Os dois primeiros artigos citados,^{92,93} permitiam que se os voluntários perdessem até duas sessões do protocolo inicial sem serem excluídos do estudo, também foi citada a forma como esses casos foram manejados.

No ensaio de Brunoni⁹² os sujeitos que perderam alguma sessão eram conduzidos a novo procedimento em substituição ao final do protocolo. Isso obviamente demonstra preocupação dos pesquisadores com os voluntários. Entretanto, questionamos se os dados destes pacientes poderiam ser comparáveis àqueles que realizaram todo o protocolo sem faltas e de que forma essa modificação alteraria a interpretação dos resultados. Além disso, é relevante salientar o fato

desses voluntários estarem mais tempo sob estimulação e se isso conferiria algum benefício adicional.

No segundo estudo que citamos, publicado também pelo grupo de Brunoni, os critérios de exclusão por sessões perdidas semelhante ao anterior (duas sessões ou mais).⁹³ Dos 37 pacientes incluídos, 16 completaram o estudo (21 desligamentos). Ressalta-se, entretanto, que esse estudo também não investigou o impacto das sessões perdidas em seus resultados. Mais uma vez, as sessões em que os voluntários não compareceram foram realizadas no final do protocolo, tornando a avaliação final de efetividade do tratamento mais difícil.

No último estudo, Sgrave et al.⁹⁴ mencionam os métodos utilizados para manejar as sessões perdidas. A última avaliação é considerada como o resultado final, opção que traz ressalvas. Certamente o emprego deste método é uma forma de não se excluírem indivíduos da pesquisa. Entretanto, seria razoável assumir que pacientes deprimidos que perdem sessões de ETCC mostrariam o mesmo resultado no futuro de avaliações realizadas anteriormente? O fato é questionável principalmente em se tratando do TDM, doença que caracteristicamente apresenta episódios cada vez mais resistentes. Além disso, informações sobre o número de sujeitos que perderam uma ou mais sessões não estão disponíveis no artigo.

Ainda que os estudos citados sobre ETCC tenham se atentado para a questão das sessões perdidas no delineamento da pesquisa, alguns questionamentos podem ser levantados. Inicialmente, parece não haver nenhuma fundamentação biológica para considerar como *dropout* a perda duas sessões consecutivas, tal recomendação é meramente empírica. Há também desconhecimento quanto à forma como essas sessões perdidas poderiam impactar nos desfechos avaliados. Aparentemente duas sessões ou mais é um marco puramente arbitrário uma vez que não há citação de plausibilidade biológica citada.

Outro ponto a ser discutido é em qual momento do protocolo ocorre ausência de sessão. Não é analisado se o voluntário que perde a sessão no final do protocolo tem a mesma resposta clínica de outro que a perdeu no meio ou no início do

tratamento. A justificativa da ausência também é fator relevante, uma vez que se perder a sessão por desorganização ou piora dos sintomas depressivos pode denotar redução na resposta com progressão do quadro depressivo. A crença de estar recebendo estimulação placebo também é potencial motivo de ausência, o que poderia estar relacionado à falha e cegamento adequado da equipe e/ou do voluntário.

As técnicas de estimulação cerebral têm a capacidade de manter os efeitos por períodos além das sessões.⁶⁷ Esses efeitos a longo prazo seriam afetados pelo menor número de sessões? Ainda, os resultados de sessões perdidas são mais relevantes em pacientes deprimidos em comparação àqueles com outras doenças psiquiátricas e neurológicas?

Em média 60% dos sujeitos deprimidos em estudos de ETCC perdem pelo menos uma a cada 10 visitas para sessões.⁹⁵ Sendo este é um problema frequente nos estudos, a forma de manejo para a questão é tema de extrema importância. Mais surpreendente que a falta de descrição adequada nos artigos analisados é o fato de que cinco dos oito estudos clínicos randomizados se quer mencionaram o problema. Estudo em população saudável demonstrou que sessões diárias de EETC por cinco dias provoca aumento significativo na excitabilidade cortical, ao passo que estimulação em frequência semelhante em dias alternados pelo menos período não teve o mesmo resultado.⁹⁵

Muito embora os resultados finais tenham se mostrado positivos em detrimento à essa falha metodológica, pode-se questionar se os resultados não seriam mais expressivos, caso o protocolo tivesse planejamento para abordar as sessões perdidas e fosse realizado adequadamente. Nesse âmbito, possivelmente formas mais graves do TDM também poderiam apresentar potencialmente resposta mais efetiva.

Aventa-se aqui a necessidade de estabelecimentos de pesquisas científicas específicas para compreensão do número de sessões necessárias para tratamento

efetivo de quadros resistentes. Aproveitando a lacuna ainda existente para o tratamento da apresentação mais grave do TDM.

Baseando-se nas evidências de que a técnica é efetiva para depressão, sugere-se a realização de um experimento randomizado, duplo cego com ETCC em que quatro grupos controlados de pacientes deprimidos receberiam um diferente número de sessões ativas a se realizar em CPFDL à direita com intensidade de 2mA. Todos os participantes seriam submetidos a vinte sessões, sendo que o primeiro grupo receberia cinco sessões de estimulação ativa e quinze de estimulação placebo. O segundo grupo dez sessões ativas e dez placebo; o terceiro quinze sessões ativas e o cinco placebo; o quarto grupo vinte sessões ativas.

Figura 04 - Modelo de estudo para avaliação do impacto de sessões perdidas

Grupo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1	■	■	■	■	■	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	□	□	□	□	□
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

■ = ETCC ativa a 2mA; □ = Estimulação placebo

Neste caso, devido à importância do número exato de sessões para o desenho da pesquisa os participantes que falharem em comparecer às sessões seriam excluídos do protocolo. Recomendamos aplicação de estratégias para reduzir o número de ausências, tais como: agendamento prévio de todas as visitas, reduzindo o tempo de espera dos voluntários; fornecimento de atestado de comparecimento para aqueles que tiverem compromisso no horário das sessões; confirmação prévia de cada encontro lembrando os pacientes de horário, data e local das aplicações. Ainda, caso os pacientes deixassem de comparecer, a equipe pesquisadora entraria em contato para definir o motivo da ausência, avaliando possibilidade de melhora de algum aspecto específico em protocolos futuros.

Avaliações por meio de escalas de Hamilton⁹⁶ e *Montgomery-Asberg Depression Scale* (MADRS)⁹⁷ seriam realizadas nas sessões cinco, dez, quinze e vinte. Desta forma seria possível avaliar os diferentes níveis de resposta a cada ciclo de cinco sessões. Além disso também seria avaliado potencial tendência de melhora conforme o avanço do número de sessões ativas, bem como possível piora ou manutenção daqueles que iniciarem placebo.

Considerando que pacientes deprimidos tem dificuldades em realizar suas atividades diárias, protocolos de pesquisa devem apresentar um desenho consistente de planejamento de manejo de sessões perdidas bem como protocolo adaptativo. A possibilidade de ocorrência de ausência nas sessões de estimulação deve ser levada em consideração na fase de elaboração do desenho dos protocolos de pesquisa em depressão e estimulação elétrica, uma vez que o objetivo primário da pesquisa é, em último grau, extrapolar os resultados para a prática clínica.

8. CONCLUSÃO

O TDM segue como um dos grandes desafios para a ciência. Desde sua compreensão fisiológica, passando pela tendência à refratariedade até os níveis alarmantes da prevalência pelo mundo. As técnicas de estimulação cerebral são a promessa para o tratamento do TDM, inclusive dos casos não responsivos às abordagens clássicas com antidepressivos e terapias psicológicas.

A maneira como essa disfunção se apresenta em cada indivíduo depende do grau de alteração nas regiões cerebrais envolvidas, dentro de um contexto de plasticidade neuronal extremamente associado as contingências ambientais envolvidas.

Os antidepressivos atuais apresentam limitações de eficácia, sintomas depressivos residuais e recorrência são comuns. O desafio para os clínicos e pesquisadores é eliminar os sintomas e ajudar os pacientes a obter a recuperação completa, com retorno a funcionalidade global perdida. Para alcançar esses objetivos é imprescindível que as técnicas terapêuticas sejam revisitadas e aprimoradas.

A neuromodulação cortical emerge nesse contexto como uma possibilidade promissora no tratamento dos quadros depressivos, inclusive em sua forma refratária. Ainda que relevante, a técnica segue bastante recente o rigor científico empregado nos protocolos de pesquisa é de importância vital para a evolução acurada do método.

Considerando que a estimulação elétrica por corrente contínua requer a presença do indivíduo, a probabilidade ausência é bastante alta, sobretudo em sujeitos diagnosticados com TDM. Neste sentido, após condução de revisão sistemática, percebemos que poucos estudos levam o tema em consideração. Nossos resultados revelaram grande falta de informação acerca das sessões perdidas nos protocolos de ETCC para depressão, ainda que isso possa potencialmente levar a grande impacto nos resultados e sua interpretação.

Novos estudos, quando desenhados deverão prever a possibilidade em seus protocolos iniciais, prevendo algum grau de flexibilidade no cronograma de estimulações. Amadurecer, homogeneizar e conferir seriedade metodológica às pesquisas é primordial para que possamos participar da evolução terapêutica da depressão.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yudofsky, Stuart C. Hales RE. *Neuropsiquiatria E Neurociências Na Prática Clínica*. Porto Alegre: Artmed; 2006.
2. American Psychiatric Association (APA). *Manual Diagnóstico E Estatístico de Transtornos Mentais*. 5ª Edição. Porto Alegre: Artmed; 2014.
3. Organization WH. *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*. 2017.
4. Rutledg TRLSLSEMPJ. A Meta-Analysis of Mental Health Treatments and Cardiac Rehabilitation for Improving Clinical Outcomes and Depression Among Patients With Coronary Heart Disease. *Psychosom Med*. 2013:335-349. doi:10.1097/PSY.0b013e318291d798.
5. Golden SH. A Review of the Evidence for a Neuroendocrine Link Between Stress, Depression and Diabetes Mellitus. *Curr Diabetes Rev*. 2007.
6. Mann, J. John; McGrath, Patrick J; Roose SP. *Clinical Handbook for the Management of Mood Disorders*. New York: Cambriige University Press; 2013.
7. Nitsche MA, Cohen LG WE. Transcranial direct current stimulation: State of the art. *Brain Stimul*. 2008. doi:10.1016/j.brs.2008.06.0.
8. Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB et al. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008. doi:10.1017/S1461145707007833.
9. Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA et al. Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disord*. 2006.
10. Shiozowa, Pedro; Fregni, Felipe; Bonseñor, Isabela M; Lotufo Paulo A; Berlim Marcelo T; Daskalakis, Jeff Z; Cordeiro Q, Brunoni AR. Transcranial direct current stimulation for major depression : an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;176:1443-1452. doi:10.1017/S1461145714000418.
11. Loo CK, Sachdev P, Martin D et al. A double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010. doi:10.1017/S1461145709990411.
12. Pessotti I. *Os Nomes Da Loucura*. 1. ed. (Editora 34, ed.). São Paulo
13. Schoedl AF [et al]. *Psicoterapia Interpessoal: Teoria E Prática*. São Paulo: Livraria Médica Paulista; 2009.

14. Lecointre MR. Emoção e cognição: uma abordagem científica das emoções. In: São Paulo; 2007:337-349.
15. Mega MS et al. The limbic system: an anatomic, phylogenetic, and clinical perspective. *J Neuropsychiatr*. 1997.
16. Ferreira AB de H. *Novo Dicionário Aurélio Da Língua Portuguesa*. 5 ed. Curitiba: Positivo; 2010.
17. Ribas GC. As bases neuroanatômicas do comportamento: histórico e contribuições recentes. *Rev Bras Psiquiatr Off J Brazilian Psychiatr Assoc*. 2007.
18. Gazzaniga, Michael S.; Heatherton TF. *Ciência Psicológica: Mente, Cérebro E Comportamento*. 2. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. 624 P. 2 ed. Porto Alegre; 2005.
19. Sanvito WL [et al]. Síndrome de Kluver-Bucy determinada por encefalite a vírus: relato de um caso. *Arq Neuro-psiquiatr*. 1982.
20. Charney, Dennis S; Nestler EJ. *Neurobiology of Mental Illness*. 3 rd. New York: Oxford University Press; 2009.
21. Dalgalarondo P. *Psicopatologia E Semiologia Dos Transtornos Mentais*. Porto Alegre: Artmed; 2008.
22. Lyra Bastos C. *Manual Do Exame Psíquico: Uma Introdução Prática À Psicopatologia*. 3. ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2011.
23. Patterson, David W.; Schimdt LA. Neuroanatomy of the human affective system. *Brain Cogn*. 2003;52:24-26.
24. Machado ABM. *Neuroanatomia Funcional*. 2nd ed. (Atheneu E, ed.). São Paulo; 2006.
25. Esperidião-Antonio V [et al]. Neurobiologia das emoções. *Rev Psiquiatr Clínica*. 2008;35:55-65.
26. Aminoff, Elissa M.; Kveraga, Kestutis; Bar M. The role of the parahippocampal cortex in cognition. *Trends Cogn Sci*. 2014;17(8):379-390. doi:10.1016/j.tics.2013.06.009.The.
27. Kohler CG, Bilker W, Hagendoorn M, Gur RE GR. Emotion recognition deficit in schizophrenia: association with symptomatology and cognition. *Biol Psychiatry*. 2000.
28. Yudofsky, Stuart C. Hales RE. *Neuropsychiatry and Behavioral Neurosciences*. 5. ed. Washington: American Psychiatric Publishing Inc,; 2008.
29. Stahl SM. *Psicofarmacologia: Bases Neurocientíficas E Aplicações Práticas*. 3.

- ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
30. Gazzaniga, Michael S.; Ivry, Richard B.; Mangun GR. *Neurociência Cognitiva: A Biologia Da Mente*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006; 2006.
 31. Morgane, Peter J.; Galler, Janina R.; Mokler DJ. A review of systems and networks of the limbic forebrain/limbic midbrain. *Prog Neurobiol*. 2005;75.
 32. Rolls ET. The orbitofrontal cortex and reward. *Cereb Cortex*. 2000:284-294.
 33. Willner, Paul; Scheel-Kruger, Jorgen; Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013.
 34. Munhoz TN, Nunes BP, Wehrmeister FC, Santos IS, Matijasevich A. A nationwide population-based study of depression in Brazil. *J Affect Disord*. 2016;192:226-233. doi:10.1016/j.jad.2015.12.038.
 35. S. KK. A test of equal-environment assumption in twin studies of psychiatric illness. *Behav Genet*. 1993.
 36. Hofer MA. Studies on how early maternal separation produces behavioral change in young rats. *Psychosom Med*. 1975;37.
 37. Nemeroff CB et al. Elevated Concentrations of CSF Corticotropin-Releasing Factor-Like Immunoreactivity in Depressed Patients. *Science (80-)*. 1984;226.
 38. Sheline YI. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci Off J Soc Neurosci Stanford*. 1999;19.
 39. Schildkraut J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*. 1965. doi:10.1176/ajp.122.5.509.
 40. Porcelli S et al. Mechanisms of antidepressant action: An integrated dopaminergic perspective. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;(35):1532-1543.
 41. Yu, Hui; Chen Z. The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry. *Acta Pharmacol Sin*. 2011. doi:10.1038/aps.2010.184.
 42. Dieperink E et al. Suicidal ideation during interferon-alpha2b and ribavirin treatment of patients with chronic hepatitis C. *Gen Hosp Psychiatry*. 2004;(26):237-240.
 43. Ferrari MCF et al. Structural magnetic resonance imaging in anxiety disorders: an update of research findings. *Rev Bras Psiquiatr Off J Brazilian Psychiatr Assoc*. 2008;30(3):251-264.
 44. Mayberg HS. Defining the Neural Circuitry of Depression: Toward a New Nosology With Therapeutic Implications. *Biol Psychiatry*. 2007;61(6):729-730.

- doi:10.1016/j.biopsych.2007.01.013.
45. Mayberg HS. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br Med Bull.* 2003;(65).
 46. Mayberg HS. Targeted electrode-based modulation of neural circuits for depression. *J Clin Invest.* 2009;119:717-725.
 47. Mayberg HS. Reciprocal limbic-cortical function and mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Neuroimage.* 1997;5(4).
 48. Phillips ML [et al]. Neurobiology of emotion perception II: implications for major psychiatric disorders. *Biol Psychiatryol Psychiatry.* 2003;54:515-528.
 49. Monkul ES. Fronto-limbic brain structures in suicidal and non-suicidal female patients with major depressive disorder. *Mol Psychiatry.* 2007;12:360-366.
 50. Guo W et al. Altered white matter integrity of forebrain in treatment-resistant depression: A diffusion tensor imaging study with tract-based spatial statistics. *Neuro-psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2012;(38):201-206.
 51. Peng H et al. PENG, Hongjun et al. High-frequency rTMS treatment increases white matter FA in the left middle frontal gyrus in young patients with treatment-resistant depression. *J Affect Disord.* 2012;(136):249-257.
 52. Levy, Richard; Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex: basal ganglia circuits. *Cereb Cortex.* 2006;16(7):916-928.
 53. Kieseppä T, Eerola M, Mäntylä R, Neuvonen T, Poutanen VP, Luoma K, Tuulio-Henriksson A, Jylhä P, Mantere O, Melartin T, Rytsälä H, Vuorilehto M IE. Major depressive disorder and white matter abnormalities: a diffusion tensor imaging study with tract-based spatial statistics. *J Affect Disord.* 2010. doi:10.1016/j.jad.2009.04.023.
 54. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* 2003;53(8):649-659.
 55. Rush AJ et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry.* 2006;163(11):1905-1917.
 56. Berlim MT, Turecki G. What is the meaning of treatment resistant / refractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials ☆ . 2007:696-707. doi:10.1016/j.euroneuro.2007.03.009.
 57. Rush a J, Trivedi MH, Wisniewski, Stephen RRush, a J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., & Nierenberg, A. a. (2006). Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Seve ..., (November)

- 1905–1917. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.11.1905>, Nierenberg A a. Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Seve ... 2006;(November):1905-1917. doi:10.1176/appi.ajp.163.11.1905.
58. George, Mark S; Aston-Jones G. Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology*. 2010;(35):301-316.
 59. Services U department of H and H. Depression Guideline Panel: Depression in Primary Care. *Rockv Ahcpr Publ*. 1993.
 60. Judd LL et al. Does Incomplete Recovery From First Lifetime Major Depressive Episode Herald a Chronic Course of Illness. *Am J Psychiatry*. 2000;(157):1501-1504.
 61. Trivedi MH, McGrath PJ, Fava M, et al. Establishing moderators and biosignatures of antidepressant response in clinical care (EMBARC): Rationale and design. *J Psychiatr Res*. 2016;78:11-23. doi:10.1016/j.jpsychires.2016.03.001.
 62. Carvalho, Andre Férrer; Nardi, Antonio Egidio; Quevedo J. *Transtornos Psiquiátricos Resistentes Ao Tratamento: diagnóstico E Manejo*. Porto Alegre: Artmed; 2015.
 63. Cipriani, Andrea; Furukawa, T.A., Salanti G. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018.
 64. Conway, Charles R.; George, Mark S.; Sackeim HA. Toward an Evidence-Based , Operational Definition of Treatment-Resistant Depression When Enough Is Enough. *JAMA Psychiatry*. 2016:1-2. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.2586.
 65. Lefaucheur J. Methods of therapeutic cortical stimulation. *Neurophysiol Clin*. 2009;(39):1-14.
 66. Paulus W [et al]. Transcranial Magnetic Stimulation and Transcranial Direct Current Stimulation: Proceedings of the 2nd international transcranial magnetic stimulation (TMS) and Transcranial direct current stimulation (tDCS) Symposium, Göttingen, Germany. 2003:388.
 67. Granger AJ et al. LTP requires a reserve pool of glutamate receptors independent of subunit type. *Nature*. 2013;493:495-501,.
 68. Daskalakis ZJ et al. DASKALAKIS, Z. J. et al. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical inhibition in healthy human subjects. *Exp Brain Res*. 2006;174:403-412.

69. Hermann RC et al. Variation in ECT use in the United States. *Am J Psychiatry*. 1995;156(6):869-875.
70. Poreisz, C.; Boros, K.; Antal, A.; Paulus W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull*. 2007.
71. Zaghi S, Acar M, Hultgren B, Boggio PS, Fregni F. Noninvasive Brain Stimulation with Low-Intensity Electrical Currents: Putative Mechanisms of Action for Direct and Alternating Current Stimulation. 2014. doi:10.1177/1073858409336227.
72. Vandermeeren, Y.; Jamart, J.; Osseman M. Effect of tDCS with an extracephalic reference electrode on cardio-respiratory and autonomic functions. *BMC Neurosci*. 2010.
73. Friedman D. P.; Aggleton, J. p.; Saunders RC. Comparison of hippocampal, amygdala, and perirhinal projections to the nucleus accumbens: combined anterograde and retrograde tracing study in the Macaque brain. *J Comp Neurol*. 2002;450:345–365.
74. Gross M et al. Has repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for depression improved? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs. the earlier rTMS studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;116(3):165-173.
75. Carpenter LL. Neurostimulation in resistant depression. *J Psychopharmacol*. 2006;20:35-40,.
76. Belujon, Pauline; Patton, Mary H; Grace AA. Role of the prefrontal cortex in altered hippocampal–accumbens synaptic plasticity in a developmental animal model of schizophrenia. *Cereb Cortex*. 2012:1-10.
77. Eranti S et al. A randomized, controlled trial with 6 month follow-up of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy for severe depression. *Am J Psychiatry*. 2007;(164):73-81.
78. McLoughlin DM et. The clinical effectiveness and cost of repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy in severe depression: a multicentre pragmatic randomised controlled trial and economic analysis. *Heal Technol Assess*. 2007;(24):1-54.
79. Demirtas-Tatlidede A et al. An open label, prospective study of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the long-term treatment of refractory depression: reproducibility and duration of the antidepressant effect in medication-free pat. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(6):930-934.
80. O'Reardon JO et al. Efficacy and safety of TMS in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2007;62(11):1208-1216.

81. Giacobbe, Peter; Mayberg, Helen S.; Lozano AM. reatment resistant depression as a failure of brain homeostatic mechanisms: Implications for deep brain stimulation. *Exp Neurol*. 2009;219:44-52.
82. Dougherty, D. D.; Thase, M. E.; Howland, R. H.; Evans, K. C.; Harsch, H; Kondziolka D et al. Feasibility study of an implantable cortical stimulation system for patients with major depressive disorder. In: *Presented at the Society of Biological Psychiatry 63rd Annual Meeting; Washington, DC. ; 2008.*
83. Nahas Z, Anderson BS, Borckardt J, et al. Bilateral Epidural Prefrontal Cortical Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(2):101-109. doi:10.1016/j.biopsych.2009.08.021.
84. Kopell BH, Halverson J, Butson CR, et al. Epidural cortical stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex for refractory major depressive disorder. *Neurosurgery*. 2011;69(5):1015-1029. doi:10.1227/NEU.0b013e318229cfdc.
85. Valiengo LCL, Goulart AC, Oliveira JF De, Benseñor IM, Lotufo PA, Brunoni AR. Transcranial direct current stimulation for the treatment of post-stroke depression : results from a randomised , sham-controlled , double-blinded trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017:170-175. doi:10.1136/jnnp-2016-314075.
86. Kalu UG, Sexton CE, Loo CK, Ebmeier KP. Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression : a meta-analysis. *Psychol Med*. 2012:1791-1800. doi:10.1017/S0033291711003059.
87. Berlim MT, Eynde F Van Den, Daskalakis ZJ. Clinical utility of transcranial direct current stimulation (tDCS) for treating major depression : A systematic review and meta-analysis of randomized , double-blind and sham-controlled trials. *J Psychiatr Res*. 2013;47(1):1-7. doi:10.1016/j.jpsychires.2012.09.025.
88. Meron, Daniel; Hedger, Nicholas; Garner, Matthew; Baldwin DS. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression: systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.07.012.
89. Schulz KF, Altman DG, Moher D for the CG. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Ann Int Med*. 2010:1-2. doi:10.1371/journal.pmed1000097.
90. Portney, Leslie G; Watkins MP. *Foundations of Clinical Research*. 3rd ed. New Jersey: Pearson Education; 2009.
91. Paes, Ângela Tavares; Poleto FZ. Por dentro da estatística. *Educ Contin Saúde einstein*. 2013:5-7.
92. Brunoni, A. R; Valiengo, L; Baccaro A et al. The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA psychiatry*. 2013. doi:10.1001/2013.jamapsychiatry.32.

93. Brunoni AR, Boggio PS, Raedt R De, et al. Cognitive control therapy and transcranial direct current stimulation for depression : A randomized , double-blinded , controlled trial. *J Affect Disord.* 2014;162:43-49. doi:10.1016/j.jad.2014.03.026.
94. Segrave, R.A.; Arnold, S.; Hoy K et al. Concurrent cognitive control training augments the antidepressant efficacy of tDCS: a pilot study. *Brain Stimul.* 2014. doi:10.1016/j.brs.2013.12.008.
95. Alonzo, A.; Brassil, J.; Taylor JL et al. Daily transcranial direct current stimulation (tDCS) leads to greater increases in cortical excitability than second daily transcranial direct current stimulation. *Brain Stimul.* 2012. doi:10.1016/j.brs.2011.04.006.
96. Hamilton. Escala de Hamilton - Depressão. *FAMED - Psiquiatr.* 2000:1-6.
97. Montgomery, S. A.; Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 1979.

10. ANEXO

10. 1. Lack of protocols for handling missing sessions of transcranial direct current stimulation (tDCS) in depression trials: what are the risks of neglecting missing sessions?