articles
toc previous next
articles search
author subject form home alpha

Arquivos de Neuro-Psiquiatria
Versão impressa ISSN 0004-282X

Arq. Neuro-Psiquiatr. Vol.68 no.3 São Paulo junho de 2010

Http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2010000300021

Serviços a pedido

Diário

SciELO Analytics

Google Scholar H5M5 (2017)

Artigo

Inglês (pdf)

Inglês (epdf)

Artigo em formato xml

Referências de artigos

Como citar este artigo

SciELO Analytics

Curriculum ScienTI

Tradução automática

Indicadores

Links Relacionados

Compartilhar

Permalink

VISÃO E REVISÃO

Abordagens de neuromodulação para o tratamento da depressão maior: desafios e recomendações de uma reunião do grupo

Estratégias para o tratamento da depressão maior: desafios e recomendações de uma força-tarefa

André Russowsky Brunoni [I] ; Chei Tung Teng [I] ; Claudio Correa [II] ; Marta Imamura [III] ; Joaquim P. Brasil-Neto [IV] ; Raphael Boechat [IV] ; Moacyr Rosa [V] ; Paulo Caramelli [VI] ; Roni Cohen [VII] ; José Alberto Del Porto [VIII] ; Paulo Sergio Boggio [IX] ; Felipe Fregni [X]

[I] Departamento e Instituto de Psiquiatria, Universidade de São Paulo, São Paulo SP, Brasil

[II] Centro de Dor e Neurocirurgia Funcional, Hospital 9 de Julho, São Paulo SP, Brasil

[III] Departamento de Medicina Física e Reabilitação, Universidade de São Paulo SP, Brasil

[IV] Laboratório de Neurociências e Comportamento, Universidade de Brasília, Brasília DF, Brasil

[V] Columbia University, Nova York, NY

[VI] Departamento de Medicina Interna (Unidade de Neurologia), Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte MG, Brasil

[VII] Centro Brasileiro de Estimulação Magnética, São Paulo SP, Brasil

[VIII] Departamento de Psiquiatria; Universidade Federal de São Paulo,

ABSTRATO

O uso de neuromodulação como tratamento para o transtorno depressivo maior (MDD) recentemente atraiu um interesse renovado devido ao desenvolvimento de outras terapias não farmacológicas além da terapia eletroconvulsiva (ECT), como a estimulação magnética transcraniana (TMS), a estimulação transcraniana de corrente direta (DCT) , Estimulação cerebral profunda (DBS) e estimulação do nervo vago (VNS).

MÉTODO: convocamos um grupo de trabalho de pesquisadores para discutir as atualizações e os principais desafios do uso de neuromodulação para o tratamento de MDD.
RESULTADOS: O estado da arte das técnicas de neuromodulação foi revisado e discutido em quatro seções: [1] epidemiologia e fisiopatologia da MDD; [2] uma visão abrangente das técnicas de neuromodulação; [3] usando técnicas de neuromodulação em MDD associadas a condições não-psiquiátricas; [4] os principais desafios da pesquisa de neuromodulação e alternativas para superá-los.
DISCUSSÃO: ECT é o tratamento de primeira linha para depressão grave. TMS e TDCS são estratégias com um perfil relativo benigno de efeitos colaterais; No entanto, enquanto os efeitos de TMS são comparáveis aos antidepressivos para o tratamento de MDD; Pesquisas adicionais são necessárias para estabelecer o papel do TDCS. DBS e VNS são estratégias invasivas com um possível papel na depressão resistente ao tratamento. Em resumo, MDD é uma condição crônica e incapacitante com alta prevalência; Portanto, os clínicos devem considerar todas as opções de tratamento, incluindo abordagens invasivas e não invasivas de neuromodulação. [4] os principais desafios da pesquisa de neuromodulação e alternativas para superá-los.
DISCUSSÃO: ECT é o tratamento de primeira linha para depressão grave. TMS e TDCS são estratégias com um perfil relativo benigno de efeitos colaterais; No entanto, enquanto os efeitos de TMS são comparáveis aos antidepressivos para o tratamento de MDD; Pesquisas adicionais são necessárias para estabelecer o papel do TDCS. DBS e VNS são estratégias invasivas com um possível papel na depressão resistente ao tratamento. Em resumo, MDD é uma condição crônica e incapacitante com alta prevalência; Portanto, os clínicos devem considerar todas as opções de tratamento, incluindo abordagens invasivas e não invasivas de neuromodulação. [4] os principais desafios da pesquisa de neuromodulação e alternativas para superá-los.
DISCUSSÃO: ECT é o tratamento de primeira linha para depressão grave. TMS e TDCS são estratégias com um perfil relativo benigno de efeitos colaterais; No entanto, enquanto os efeitos de TMS são comparáveis aos antidepressivos para o tratamento de MDD; Pesquisas adicionais são necessárias para estabelecer o papel do TDCS. DBS e VNS são estratégias invasivas com um possível papel na depressão resistente ao tratamento. Em resumo, MDD é uma condição crônica e incapacitante com alta prevalência; Portanto, os clínicos devem considerar todas as opções de tratamento, incluindo abordagens invasivas e não invasivas de neuromodulação. TMS e TDCS são estratégias com um perfil relativo benigno de efeitos colaterais; No entanto, enquanto os efeitos de TMS são comparáveis aos antidepressivos para o tratamento de MDD; Pesquisas adicionais são necessárias para estabelecer o papel do TDCS. DBS e VNS são estratégias invasivas com um possível papel na depressão resistente ao tratamento. Em resumo, MDD é uma condição crônica e incapacitante com alta prevalência; Portanto, os clínicos devem considerar todas as opções de tratamento, incluindo abordagens invasivas e não invasivas de neuromodulação. TMS e TDCS são estratégias com um perfil relativo benigno de efeitos colaterais; No entanto, enquanto os efeitos de TMS são comparáveis aos antidepressivos para o tratamento de MDD; Pesquisas adicionais são necessárias para estabelecer o papel do TDCS. DBS e VNS são estratégias invasivas com um possível papel na depressão resistente ao tratamento. Em resumo, MDD é uma condição crônica e incapacitante com alta prevalência; Portanto, os clínicos devem considerar todas as opções de tratamento, incluindo abordagens invasivas e não invasivas de neuromodulação. MDD é uma condição crônica e incapacitante com alta prevalência; Portanto, os clínicos devem considerar todas as opções de tratamento, incluindo abordagens invasivas e não invasivas de neuromodulação. MDD é uma condição crônica e incapacitante com alta prevalência; Portanto, os clínicos devem considerar todas as opções de tratamento, incluindo abordagens invasivas e não invasivas de neuromodulação.

Palavras-chave: revisão abrangente, transtorno depressivo maior, ECT, TMS, diretrizes clínicas.

RESUMO

O uso de técnicas de neuromodulação para o tratamento do transtorno depressivo maior (TDM) tem despertado um renovado interesse nos últimos anos com o desenvolvimento de outras intervenções não-farmacólogicas além da eletroconvulsoterapia (ECT), como uma estimativa magnética transcraniana (EMT), a Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), uma estimulação cerebral profunda (DBS) ea estimativa de nervo vago (VNS). **MÉTODO:** Nós organizamos um grupo de trabalho com vários pesquisadores para discutir os avanços recentes e os principais desafios para o uso da neuromodulação sem tratamento do TDM.
RESULTADOS: O estado-da-arte da neuromodulação foi revisado e discutido em quatro seções: [1] epidemiologia e fisiopatologia do TDM; [2] uma revisão das técnicas de neuromodulação; [3] o uso das técnicas de neuromodulação na depressão que ocorre associada ou em virtude de condições não-psiquiátricas; [4] os principais desafios da pesquisa na neuromodulação e alternativas para superá-los.
DISCUSSÃO: ECT é o tratamento de primeira linha para depressão grave. EMT e ETCC são estruturas com um perfil benigno de efeitos adversos; Contudo, enquanto os efeitos da EMT são comparáveis ao das drogas antidepressivas para o tratamento da TDM, uma eficácia da ETCC ainda precisa ser estabelecida por mais pesquisas clínicas. DBS e VNS são intervenções invasivas com um papel possível para uma depressão refratária. Em resumo, TDM é uma condição crônica, incapacitante e de alta prevalência e na prática clínica todas as opções de tratamentos (farmacológicos e não-farmacológicos) devem ser incluídos.

Palavras-chave: artigo de revisão, transtorno depressivo maior, eletroconvulsoterapia, estimulação magnética transcraniana, recomendações para a prática clínica.

INTRODUÇÃO

Embora o campo da neuromodulação com estimulação eletromagnética não seja novo - que remonta ao início do século passado com terapia eletroconvulsiva (ECT), seguido por técnicas invasivas como estimulação cerebral profunda na década de 1960 - recentemente atraiu mais interesse devido ao desenvolvimento De novos métodos de estimulação cerebral não invasiva, tais como estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS) e estimulação transcraniana de corrente contínua (TDCS). Técnicas de neuromodulação foram testadas para uma variedade de condições neuropsiquiátricas, como depressão maior, esquizofrenia, acidente vascular cerebral, dor crônica e doença de Parkinson. Até à data, a condição mais estudada neste campo é o transtorno depressivo maior (MDD).

O desenvolvimento de métodos alternativos não farmacológicos de tratamento para MDD é essencial, uma vez que este transtorno tem uma alta prevalência de vida (entre 8-16%) [1,2] e é desafiador tratar tantos pacientes não conseguem remissão completa dos sintomas ou têm moderado Para efeitos adversos graves com antidepressivos. Portanto, são necessárias diretrizes atualizadas para diagnosticar e tratar a depressão.

Orientações específicas de diferentes países, como o Canadá [3] , o Reino Unido [4] ; Os EUA [5] e o Brasil [6] , foram publicados. Na verdade, tratamentos inovadores precisam ser atualizados regularmente e incorporados ao arsenal terapêutico do médico, como terapias de neuromodulação. Por isso, reuniu um grupo de trabalho de pesquisadores clínicos estabelecidos na depressão maior e especialistas em técnicas de neuromodulação em 18 de agosto [th] , 2009, para discutir as alterações e principais desafios do uso de neuromodulação para o tratamento da depressão maior. Neste artigo, [I] resume o estado da arte das terapias de neuromodulação, com foco em fisiopatologia, eficácia, segurança e tolerabilidade; [II] discutem oportunidades de usar tais terapias em contextos relativamente inexplorados de depressão maior e; [III] discute criticamente os principais desafios e futuras direções da estimulação cerebral.

MÉTODO

A reunião da task force foi definido com pesquisadores ativos nas áreas de grandes terapias de depressão e / ou de neuroestimulação na Universidade Presbitariana Mackenzie, em São Paulo, Brasil, em 18 de agosto [th] , 2009. Os participantes do grupo de trabalho foram convidados a submeter o material previamente Para o coordenador do grupo de trabalho (FF). Durante a reunião de consenso, cada participante apresentou seus tópicos designados com entrada e discussão por todos os participantes do grupo de trabalho. A reunião durou 3 horas e foi gravada por vídeo. Após a reunião inicial, o primeiro autor (ARB) adicionou as sugestões aos rascunhos iniciais e preparou um manuscrito preliminar que foi originalmente editado pelo último autor (FF) e depois revisado, editado e corrigido por cada co-autor.

O presente trabalho está dividido em quatro seções: o primeiro examina a epidemiologia e a fisiopatologia da depressão maior; O segundo discute os mecanismos de ação e a evidência clínica de usar cada técnica de neuromodulação; A terceira seção considera o uso de terapias de neuromodulação em outros contextos clínicos e neurológicos em que MDD é uma comorbidade comum; Finalmente, na quarta seção discutimos os desafios atuais da pesquisa de neuromodulação e alternativas para superá-los. Uma das principais considerações aqui é que a seção rTMS é a mais longa devido ao grande número de estudos nesta área em comparação com outras técnicas, exceto a ECT - que foi menos explorada devido ao fato de que há excelentes revisões nesta área e já é uma Tratamento estabelecido para MDD com diretrizes específicas.

Transtorno depressivo maior

Epidemiologia

O MDD é uma condição comum que é amplamente frequente na população: inquéritos baseados em comunidade realizados em vários países que utilizam os critérios da CID-10 mostraram uma prevalência de vida variando de 6-12%, com uma prevalência anual de 3-11% [1,2,6 , 7] . Os dados atuais mostram que o MDD é uma condição incapacitante: prevê-se que o MDD seja a segunda causa da doença incapacitante em 2020 [8] . Além disso, a depressão é uma doença crônica e recorrente, já que quase 80% dos pacientes recaem após o tratamento de um episódio [4] . Finalmente, cerca de um terço dos pacientes tem depressão resistente ao tratamento (TRD), que é definida como a falta de resposta adequada dos sintomas após dois ou mais ensaios de tratamento antidepressivo [9,10] . Na verdade, a alta prevalência de TRD,

Nesse contexto, o Instituto Nacional de Saúde Mental (NIMH) patrocinou o Teste de Alternativas de Tratamento Seqüenciado para Aliviar a Depressão. A STAR * D confirmou que a resposta cumulativa e as taxas de remissão após dois tratamentos antidepressivos falhados são 73% e 47%, respectivamente [11,12] . Após quatro tratamentos fracassados, as taxas de resposta e remissão decai para 19% e 13% [11] . STAR * D confirmou a necessidade de desenvolver novas estratégias terapêuticas quando os pacientes não respondem aos antidepressivos.

No Brasil, Andrade e colegas [2] observaram uma prevalência ao longo da vida e uma incidência anual de depressão de 16,8% e 7,1%, respectivamente, em uma área de captação de dois municípios de São Paulo; Enquanto

Almeida-Filho et al. [13] observaram uma incidência anual de 12% em uma amostra urbana da Bahia. Em 2003, uma pesquisa maior realizada pelo World Health Survey mostrou uma prevalência de depressão [de] 15% na 30 dias no Brasil. A prevalência de depressão maior no Brasil provavelmente será semelhante a outros países [2,15] . Outros estudos mostraram, no Brasil, a prevalência de transtorno depressivo agudo em pacientes pediátricos, pacientes geriátricos e no período pós-natal de 8,7%, 22% e 20,7%, respectivamente [16-18] .

Finalmente, há uma alta associação entre MDD e outros distúrbios psiquiátricos, especialmente distúrbios de ansiedade, distúrbios de controle de impulsos e transtornos de uso / abuso de substâncias [1] , bem como com doenças médicas crônicas - por exemplo, a prevalência de MDD em departamentos de emergência na América Latina Varia de 23 a 35% [19] ; Enquanto foi detectado em média em 26% em pacientes hospitalizados [20] . Esses números confirmam a necessidade de desenvolver novas estratégias terapêuticas para MDD, a fim de oferecer alternativas aos pacientes que falham em antidepressivos ou aqueles que têm contra-indicação a esses medicamentos.

Fisiopatologia

Existem várias hipóteses para explicar a fisiopatologia da depressão. É importante rever os mecanismos subjacentes ao MDD, a fim de compreender os mecanismos de ação das técnicas de neuromodulação.

Uma hipótese importante e geralmente altamente citada de MDD é a "hipótese de monoamina". O desenvolvimento de fármacos antidepressivos na década de 1960 e a seguinte descoberta de que tais drogas possuíam atividade sináptica em circuitos controlados pelos neurotransmissores norepinefrina, dopamina e serotonina levaram à "hipótese de monoamina", o que sugere que os sintomas de MDD estão relacionados a baixas concentrações de monoaminas na Fenda sináptica [21] . Embora tal visão geralmente concorda com a atividade farmacológica de drogas antidepressivas (por exemplo, os inibidores de MAO atuam por meio da interrupção do metabolismo da monoamina no neurônio pré-sináptico, enquanto que os inibidores seletivos da recaptação de serotonina atuam aumentando a concentração de serotonina no sítio sináptico), não é suficiente para explicar Outras observações - por exemplo, [O tempo de atraso dos antidepressivos para a ação terapêutica e que os sintomas de MDD não se relacionam diretamente com os níveis sinápticos de monoamina 22] . Outros mecanismos precisam então ser entretidos.

Uma hipótese interessante e cada vez mais discutida é a hipótese neuroplástica. Vários estudos clínicos e de animais mostraram que os níveis séricos do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) são diminuídos em pacientes com depressão maior e normalizados após o tratamento antidepressivo [23] . A expressão de BDNF está associada à sobrevivência neuronal e à diferenciação [24] ; Enquanto a falta de BDNF leva à apoptose neuronal [25] . Além disso, o BDNF desempenha um papel fundamental na potenciação a longo prazo (LTP) - uma característica dos neurônios para facilitar a transmissão sináptica em áreas cujos neurônios são constantemente exigidos (por outro lado, a baixa expressão do BDNF está relacionada à Depressão de Longo Prazo (LTD) - ou seja, a desaceleração da atividade neuronal com diminuição da atividade cortical) [26] . A hipótese da neurotrofina complementa a hipótese da monoamina, uma vez que a atividade sináptica aumenta quando os níveis de monoamina aumentam - e também sugere que existe uma "via comum final" de diferentes modalidades de tratamento antidepressivo que, em última instância, leva ao aumento de níveis de BDNF. Se a hipótese neuroplasica é relevante para MDD, então pode-se hipotetizar que pacientes com MDD têm plasticidade diminuída que pode ser acentuada em alguns circuitos neurais; Obstruindo assim a criação de novas sinapses em áreas associadas ao processamento emocional positivo. Se a hipótese neuroplástica é relevante para MDD, então pode-se hipotetizar que os pacientes com MDD têm plasticidade diminuída que pode ser acentuada em alguns circuitos neurais; Obstruindo assim a criação de novas sinapses em áreas associadas ao processamento emocional positivo. Se a hipótese neuroplástica é relevante para MDD, então pode-se hipotetizar que os pacientes com MDD têm plasticidade diminuída que pode ser acentuada em alguns circuitos neurais; Obstruindo assim a criação de novas sinapses em áreas associadas ao processamento emocional positivo.

Estas duas hipóteses anteriores levaram a outra: a hipótese do sistema neural. O avanço das técnicas de neuroimagem mostrou que áreas cerebrais específicas, como amígdala e hipocampo, apresentam menor volume em pacientes deprimidos quando comparados aos controles [27,28] . Além disso, estudos funcionais sugerem um alto nível de atividade no córtex pré-frontal ventro-medial (vmPFC) e um baixo nível de atividade no córtex pré-frontal dorso-lateral (DLPFC). Parece que pacientes com depressão maior apresentam menor excitabilidade no córtex motor esquerdo [29] , no hemisfério esquerdo [30] e maior atividade cerebral no córtex direito [31] . Esses achados sugerem uma "atividade diferencial" de certas áreas do cérebro em pacientes com MDD,

Outra teoria importante reside na influência do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e seu principal produto final (cortisol) na atividade cortical. Os receptores de cortisol são amplamente distribuídos no cérebro, especialmente no hipocampo, amígdala e hipotálamo [35] - áreas que também são prejudicadas na MDD. Na verdade, há evidências convincentes de estudos básicos e clínicos de hiperatividade do eixo HPA entre indivíduos deprimidos - por exemplo, níveis elevados de soro de cortisol em indivíduos deprimidos [36] ; E aumento do cortisol exagerado após o teste de supressão de dexametasona [37] . Nesse sentido, evidências recentes sugerem um papel moderado para os hormônios esteróides na eficácia antidepressiva do TMS; Ou seja,

Em conjunto, a visão integrada dessas hipóteses suporta a noção de que o MDD é uma desordem associada à disfunção em áreas críticas relacionadas à regulação do humor. Na verdade, dois caminhos principais podem ser

determinados aqui: a via cognitivo-executiva, na qual um DLPFC hipoativo não consegue regular as áreas relacionadas ao funcionamento executivo; E a via afectivo-somática, em que um vmPFC hiperativo modula erraticamente áreas relacionadas ao afeto negativo e à autoconsciência [39] . O raciocínio no uso de diferentes terapias de neurostimulação é baseado em seus mecanismos de inibição ou aumento da atividade nestes caminhos, conforme discutimos abaixo.

As terapias de neuroestimulação

Terapia eletroconvulsiva (ECT)

ECT é a primeira e mais estudada terapia de estimulação cerebral até o momento. Na verdade, Cerletti e Bini, em 1938, realizaram as primeiras descrições do uso de estímulos elétricos para induzir convulsões terapêuticas [40] . Embora os mecanismos de ação ainda estejam incompletamente conhecidos, a evidência acumulada aponta que seus efeitos antidepressivos estão relacionados a vários mecanismos, como a restauração do equilíbrio hemisférico [41] , o aumento dos níveis séricos de BDNF [42] , o aumento da neurogênese através de uma série de choques elétricos [43] e, a longo prazo Up-regulação da atividade da serotonina e down-regulation da atividade muscarínica [44] . No entanto, várias diretrizes apoiam o papel do ECT como tratamento de primeira linha do transtorno depressivo maior grave,

Nos últimos anos, várias revistas sistemáticas e meta-análises de eficácia ECT foram publicadas [45-47] . O UK ECT Review Group [45] analisou a eficácia da ECT *versus* ECT (simulada) (6 ensaios, 256 pacientes), ECT *versus* terapia medicamentosa (18 ensaios, 1144 indivíduos), bilateral *versus* unilateral (28 ensaios, 1408 participantes) E ECT de baixa *ou* alta dose (7 ensaios, 342 pacientes). Comparado ao ECT falso, o ECT ativo foi significativamente mais efetivo, com uma diferença média nos escores Hamilton pontuação de 9.7 (95% CI 5.7- 13.5). A análise conjunta das comparações ECT contra amitriptilina, imipramina, fenelzina ou outras favoreceu ECT com uma diferença média de Hamilton de 5.2 (IC 95% 1.4-8.9). O ECT bilateral foi mais efetivo do que o unilateral (redução média de Hamilton de 3,6 pontos - IC 95% variando entre 2,2-5,2). Finalmente, o tratamento com altas doses de ECT levou a uma maior redução nos sintomas depressivos com uma mudança média de pontuação de Hamilton de 4.1 (IC 95% 2.4-5.9) quando comparado ao placebo. *Esta meta-análise não identificou diferenças significativas entre o pulso breve versus* ECT sinusoidal e ECT entregues duas *contra* três vezes por semana. Esses resultados foram confirmados por meio de meta-análises [46,47] . *Esta meta-análise não identificou diferenças significativas entre o pulso breve versus* ECT sinusoidal e ECT entregues duas *contra* três vezes por semana. Esses resultados foram confirmados por meio de meta-análises [46,47] . *Esta meta-análise não identificou diferenças significativas entre o pulso breve versus* ECT sinusoidal e ECT entregues duas *contra* três vezes por semana. Esses resultados foram confirmados por meio de meta-análises [46,47] .

Os efeitos cognitivos negativos da ECT foram explorados por Sackeim et al. [48] que realizaram um estudo observacional e naturalista com 751 pacientes submetidos a ECT para MDD. Estes pacientes passaram por uma bateria neuropsicológica abrangente no pré-ECT (linha de base), após completar ECT (pós-ECT) e no seguimento de 6 meses, que mediram o estado cognitivo, a função psicomotora, a atenção e vários aspectos da memória. Eles observaram uma importante diminuição no desempenho em quase todos os testes neuropsicológicos no pós-ECT. Ao acompanhamento de 6 meses, os pacientes tratados com estimulação por onda senoidal continuaram a ter tempos de reação mais lentos; Enquanto aqueles tratados com ECT bilateral apresentaram desempenho inferior no estado cognitivo global, tempo de reação, efeito Stroop e algumas tarefas de memória. As regressões multi-lineares mostraram que ECT bilateral,

Table 1. Epidemiology and prevalence of major depressive disorder (MDD) in different settings and populations.

Life-time prevalence of MDD	6-12%
Annual prevalence of MDD	3-11%
Relapse rate of the first depressive episode	80%
Response rate after two antidepressant trials	73%
Remission rate after two antidepressant trials	47%
Incidence of treatment-resistant depression	33%
Prevalence of pediatric and juvenile depression	8.7%
Prevalence of geriatric depression	22%
Prevalence of postnatal depression	20.7%
Prevalence of depression in somatic diseases	
Prevalence of depression in hospitalized patients	26%
Prevalence of depression in Alzheimer's disease	11%
Prevalence of depression in HIV/AIDS	12%
Prevalence of depression in heart disease	17%
Prevalence of post-stroke depression	33%
Prevalence of post-MI depression	25%
Prevalence of depression in diabetes	27%
Prevalence of depression in cancer	42%
Prevalence of depression in Parkinson's disease	51%

mesa 2

Em resumo, apesar de ser um tratamento muito eficaz para MDD, a ECT também está associada a déficits cognitivos importantes, especialmente em subgrupos de pacientes e em protocolos específicos.

Estimulação magnética transcraneal repetitiva (rTMS)

Mecanismos de ação

O TMS usa o princípio da indução eletromagnética para focar a corrente induzida no cérebro [49] . Quando aplicado de forma transitória, os efeitos duram apenas alguns minutos; No entanto, quando aplicado de forma repetitiva, o rTMS (TMS repetitivo) pode modular a excitabilidade cortical durante vários minutos além do trem de estimulação [50] . Existem dois tipos de rTMS de acordo com a freqüência de estimulação: [1] rTMS de baixa freqüência (<5 Hz) que é aplicado sobre o DLPFC direito para induzir uma diminuição da excitabilidade cortical e [2] rTMS de alta freqüência que é Aplicado no DLPC esquerdo para aumentar a excitabilidade cortical. Ambas as abordagens induzem mudanças neuroplásticas nas áreas visadas - na verdade, sugeriu-se que o rTMS de alta freqüência esteja associado à LTP e rTMS de baixa freqüência com LTD [51] : Chen e colegas [52] usaram um protocolo (0,1 Hz por 15 minutos) semelhante a um que induziu LTD em preparações corticais de fatia para estimular o córtex motor de voluntários, mostrando uma diminuição do potencial evocado do motor que persistiu por vários minutos, em um LTD- Fenômeno semelhante; Enquanto um estudo TMS / EEG mostrou mudanças na atividade de EEG na LTP após rTMS [53 de] alta freqüência (5Hz) . No entanto, existe uma variabilidade importante associada a esses efeitos e, de fato, os indivíduos podem responder de forma diferente ao rTMS de alta e baixa freqüência de acordo com outros fatores, como a atividade cortical basal [54] . Mostrando uma diminuição no potencial de evocação do motor que persistiu por vários minutos, em um fenômeno semelhante a LTD; Enquanto um estudo TMS / EEG mostrou mudanças na atividade de EEG na LTP após rTMS 53 de alta freqüência (5Hz) . No entanto, existe uma variabilidade importante associada a esses efeitos e, de fato, os indivíduos podem responder de forma diferente ao rTMS de alta e baixa freqüência de acordo com outros fatores, como a atividade cortical basal 54 . Mostrando uma diminuição no potencial de evocação do motor que persistiu por vários minutos, em um fenômeno semelhante a LTD; Enquanto um estudo TMS / EEG mostrou mudanças na atividade de EEG na LTP após rTMS 53 de alta freqüência (5Hz) . No entanto, existe uma variabilidade importante associada a esses efeitos e, de fato, os indivíduos podem responder de forma diferente ao rTMS de alta e baixa freqüência de acordo com outros fatores, como a atividade cortical basal 54 .

Assim, é hipotetizado que o TMS de alta freqüência atua aumentando a atividade na área DLPFC esquerda, melhorando assim os sintomas de depressão. O rTMS de baixa freqüência, por outro lado, pode atuar modificando o desequilíbrio interhemisférico - ou seja, como o MDD pode estar associado a um desequilíbrio na atividade do córtex pré-frontal, diminuindo a atividade DLPFC direita "libera" o DLPFC esquerdo, que estava sendo inibido através de conexões transcallossais [55] .

Eficácia do rTMS em MDD aguda

O RTMS foi testado para várias condições neurológicas e psiquiátricas, mas nenhum deles teve o mesmo número de estudos e resultados positivos do que o MDD: de fato, embora as primeiras meta-análises publicadas em 2003 e 2005 mostrem que os estudos do rTMS foram de baixa qualidade até à data [56,57] , as meta-análises mais recentes publicadas em 2007 e 2008 mostraram o design do teste, bem como outros parâmetros de estimulação, melhorados em cinco anos, e que o rTMS teve a mesma eficácia de medicamentos farmacológicos para MDD [58,59] , com também Taxas de resposta e taxas de remissão similares para TRD (25% e 17%), respectivamente, o que, curiosamente, é semelhante aos resultados STAR * D de 19% e 13% [11,60] . Atualmente, o rTMS foi aprovado para uso no Brasil, Canadá, Israel e alguns países europeus e também nos EUA. [Aqui, deve-se ressaltar que o rTMS só foi aprovado nos EUA para tratar pacientes que não responderam a pelo menos um teste de antidepressivo como um estudo rotatório de rTMS realizado em 2007 com 301 pacientes com vários graus de refratariedade mostraram resultados positivos somente após um pós-Análise hoc [61]] ; No entanto, uma análise subseqüente de pacientes que falharam pelo menos um teste adequado encontrou um resultado positivo robusto, com um efeito de tamanho de 0,83 e uma diferença de placebo de 5 pontos [62] .

Até à data, a maioria dos ensaios rTMS testou seu uso como terapia combinada, ou seja, a combinação de rTMS com um tratamento farmacológico - geralmente um antidepressivo que falhou, porém, não diminuiu [63] . Alguns estudos testaram o uso do rTMS como uma terapia aceleradora, ou seja, o uso de rTMS para acelerar uma resposta antidepressiva - neste tipo de teste, o rTMS ativo ou falso começa simultaneamente com um tratamento farmacológico - 3 dos 4 estudos mostraram que o ativo RTMS prendeu a resposta do medicamento. Os medicamentos testados foram venlafaxina, escitalopram ou sertralina [64] ; Amitriptilina [65] ; Escitalopram [66] ; Mirtazapina ou venlafaxina [67] - o último teste, no entanto, mostrou uma resposta negativa.

Finalmente, Bares e colegas [68] compararam o rTMS de baixa freqüência *versus* venlafaxina ER em pacientes TRD em um projeto duplo-cego, randomizado, achando que ambas as terapias tiveram respostas semelhantes e taxas de remissão (rTMS: 33% e 19%, venlafaxina ER: 39 % E 23%, respectivamente), bem como as taxas de abandono. Até à data, este é o primeiro ensaio clínico randomizado duplo-cego que comparou diretamente o rTMS contra um tratamento farmacológico para MDD.

Eficácia do rTMS como manutenção

Tratamento (prevenção de recaídas)

Atualmente, há dados limitados sobre o uso de rTMS como um tratamento de manutenção para MDD. Não há ensaios randomizados e controlados que avaliem a terapia de manutenção do rTMS para evitar a recaída, pois este tipo de ensaios teria alguns problemas práticos, uma vez que não é possível randomizar os pacientes que receberam tratamento ativo previamente ao tratamento simulado sem comprometer a cegueira. Portanto, a eficácia do rTMS como tratamento de manutenção é melhor avaliada através de estudos naturalísticos. Nesse sentido, Fitzgerald et al. [69] seguiram uma amostra de 19 pacientes previamente tratados com rTMS e observaram um tempo médio de 10 meses para recidiva, e também a maioria dos pacientes foi tratada com sucesso com rTMS após a recaída. Demirtas-Tatlidede et al. [70] acompanharam 16 pacientes sem medicação com TRD que responderam ao rTMS até a recaída, quando foram tratados novamente com o rTMS. Importante, esses pacientes continuaram recebendo rTMS semanalmente ou duas vezes por semana. Os autores observaram um período sem medicação que variou de 26 a 43 meses e que aproximadamente 65% dos pacientes individualmente sofreram uma resposta clinicamente significativa ao retratamento com rTMS. Finalmente, Cohen e colegas [71] seguiram 204 pacientes que se reenviaram com rTMS avaliando o tempo de recaída; Eles observaram que 75% dos pacientes apresentaram recidiva após 6 meses de tratamento e uma longa duração dos efeitos do rTMS foi negativamente associada com a idade e positivamente com o número de sessões de rTMS durante o tratamento agudo. Estes pacientes continuaram a receber rTMS semanalmente ou duas vezes por semana. Os autores observaram um período sem medicação que variou de 26 a 43 meses e que aproximadamente 65% dos pacientes individualmente sofreram uma resposta clinicamente significativa ao retratamento com rTMS. [Finalmente, Cohen e colegas [71]] seguiram 204 pacientes que se reenviaram com rTMS avaliando o tempo de recaída; Eles observaram que 75% dos pacientes apresentaram recidiva após 6 meses de tratamento e uma longa duração dos efeitos do rTMS foi negativamente associada com a idade e positivamente com o número de sessões de rTMS durante o tratamento agudo. Estes pacientes continuaram a receber rTMS semanalmente ou duas vezes por semana. Os autores observaram um período sem medicação que variou de 26 a 43 meses e que aproximadamente 65% dos pacientes individualmente sofreram uma resposta clinicamente significativa ao retratamento com rTMS. [Finalmente, Cohen e colegas [71]] seguiram 204 pacientes que se reenviaram com rTMS avaliando o tempo de recaída; Eles observaram que 75% dos pacientes apresentaram recidiva após 6 meses de tratamento e uma longa duração dos efeitos do rTMS foi negativamente associada com a idade e positivamente com o número de sessões de rTMS durante o tratamento agudo. Os autores observaram um período sem medicação que variou de 26 a 43 meses e que aproximadamente

65% dos pacientes individualmente sofreram uma resposta clinicamente significativa ao retratamento com rTMS. Finalmente, Cohen e colegas [71] seguiram 204 pacientes que se reenviaram com rTMS avaliando o tempo de recaída; Eles observaram que 75% dos pacientes apresentaram recidiva após 6 meses de tratamento e uma longa duração dos efeitos do rTMS foi negativamente associada com a idade e positivamente com o número de sessões de rTMS durante o tratamento agudo. Os autores observaram um período sem medicação que variou de 26 a 43 meses e que aproximadamente 65% dos pacientes individualmente sofreram uma resposta clinicamente significativa ao retratamento com rTMS. Finalmente, Cohen e colegas [71] seguiram 204 pacientes que se reenviaram com rTMS avaliando o tempo de recaída; Eles observaram que 75% dos pacientes apresentaram recidiva após 6 meses de tratamento e uma longa duração dos efeitos do rTMS foi negativamente associada com a idade e positivamente com o número de sessões de rTMS durante o tratamento agudo.

Assim, embora haja poucas evidências sobre o uso de rTMS como tratamento de manutenção para MDD, os estudos iniciais mostraram resultados encorajadores - estudos adicionais devem avaliar se protocolos diferentes (por exemplo, aplicações semanais, bi-semeais e mensais de rTMS) são melhores para sustentar a resposta sem usar antidepressivo drogas. Por outro lado, é importante notar que os pacientes que responderam a um tratamento anterior de rTMS provavelmente responderão novamente ao rTMS se eles recaírem.

Tabela 3

Segurança e tolerabilidade

Loo e colegas [72] revisaram recentemente todos os ensaios publicados de rTMS para efeitos colaterais. Eles descobriram que o rTMS é um tratamento praticamente ausente de efeitos colaterais sérios: na verdade, apenas 16 pacientes apresentaram convulsões (o efeito colateral mais grave relatado) - a maioria deles com distúrbios neurológicos anteriores ou usando parâmetros fora das diretrizes recomendadas. Além disso, eles mostraram que o rTMS não induziu comprometimento cognitivo; Na verdade, alguns estudos mostraram que os grupos ativos melhoraram as avaliações neuropsicológicas. Quanto à perda auditiva, foi demonstrado que o rTMS pode aumentar transitoriamente o limiar auditivo, e, portanto, usar tampões auditivos. Efeitos secundários comuns são dor de cabeça que responde prontamente a analgesia oral e dor facial devido a contrações musculares. Finalmente, em relação ao tratamento emergente (ou seja, Durante ou após o tratamento com rTMS) mania / hipomania, outra meta-análise mostrou que as taxas de risco são baixas e similares para grupos ativos (0,84%) e falsos (0,73%) [73] . No entanto, 9 dos 13 pacientes que apresentaram mania / hipomania emergentes do tratamento sofreram de depressão bipolar.

Parâmetros de estimulação

Várias variáveis devem ser consideradas ao administrar o tratamento com rTMS, como site de estimulação, freqüência de trens, intensidade de estímulo, freqüência de sessões e duração do tratamento. Em *relação* à estimulação esquerda *versus* direita, a evidência acumulada favorece o primeiro como mais estudos foram realizados estimulando o DLPFC esquerdo [74] ; E as evidências para o DLPFC direito de baixa frequência estão misturadas [75-77] . No entanto, o rTMS de baixa freqüência parece ser melhor tolerado [78] e pode ser uma abordagem interessante em casos selecionados. Considerando a freqüência dos trens, a maioria dos protocolos de baixa freqüência usa 1 Hz ou menos; Enquanto a estimulação de alta freqüência varia de 5 a 20 Hz [79.80] com estudos mais recentes favorecendo a freqüência de 10Hz [61,67,81, 82] . Nessa linha, embora a intensidade do estímulo (indexado ao limiar do motor - MT) possa variar de 80-120% MT, há uma tendência de estudos mais recentes no uso de intensidades> 100%, quando comparado aos primeiros estudos que utilizaram Intensidades <100% - talvez devido a preocupações de segurança [59] .

O rTMS geralmente é entregue diariamente nos dias de semana (ou seja, 5 sessões por semana), embora outros estudos usassem protocolos diferentes, como três vezes por semana ou duas vezes por dia [83] . Finalmente, vários estudos mostraram que um número maior de sessões está associado a uma resposta melhor [59,62] , além de um período de tempo maior para recaída [71] . No entanto, este número pode variar de 10 a 30 sessões (ou seja, 2 a 6 semanas, já que as sessões geralmente não são entregues nos fins de semana).

Finalmente, um ponto que precisa ser sublinhado é que os parâmetros de estimulação não foram comparados sistematicamente e refletem muito mais a decisão pessoal do grupo de pesquisadores que conduzem o julgamento; Portanto, os leitores devem considerar isso cuidadosamente ao escolher os parâmetros de estimulação na prática clínica e pesquisa. Finalmente, os parâmetros individuais também desempenham um papel importante - por exemplo, atividade cortical de linha de base, sendo utilizados os medicamentos pelos pacientes. Esses fatores podem ter uma interação importante com os efeitos do rTMS.

RTMS em pacientes deprimidos com transtorno bipolar

Embora as manifestações clínicas da depressão bipolar e MDD possam ser bastante semelhantes, evidências recentes mostram que seu manejo clínico é diferente, uma vez que a depressão bipolar é melhor gerenciada com estabilizadores de humor (lítio, anticonvulsivantes ou alguns antipsicóticos atípicos) em monoterapia ou uma

combinação de humor Estabilizadores e antidepressivos (lítio / divalproex e inibidores seletivos da recaptação de serotonina) [84] . Assim, uma questão importante é se o rTMS para depressão bipolar é tão efetivo como para MDD. No entanto, existem apenas alguns estudos sobre o tema: Nahas e colegas [79] matricularam 23 pacientes com depressão bipolar; Randomizando-os para receber rTMS de alta freqüência ou placebo. Eles não mostraram diferença entre os grupos. Subseqüentemente, [Dolberg e colegas 85] recrutaram 20 pacientes para receberem intervenção ativa ou falsa, encontrando resultados mistos - embora tenha sido observada diferença significativa na semana 2, não foi encontrada diferença entre os grupos no ponto final (semana 4). Em 2004, Cohen et al. [86] usou rTMS de baixa freqüência como terapia adjuvante em depressão bipolar refratária. Em um estudo aberto, 22 pacientes receberam 15 sessões de rTMS - após 3 semanas, 16 apresentaram resposta. Tamas e colegas [87] compararam quatro pacientes em rTMS ativo e um em placebo, obtendo uma diferença entre os grupos somente na semana-6. Finalmente, em 2009, Dell'Osso e colegas [88] realizaram um estudo aberto usando rTMS de baixa freqüência em 11 pacientes, mostrando reduções significativas em todas as escalas de classificação. Encontrando resultados mistos - embora tenha sido observada diferença significativa na semana 2, não foi encontrada diferença entre os grupos no ponto final (semana 4). Em 2004, Cohen et al. [86] usou rTMS de baixa freqüência como terapia adjuvante em depressão bipolar refratária. Em um estudo aberto, 22 pacientes receberam 15 sessões de rTMS - após 3 semanas, 16 apresentaram resposta. Tamas e colegas [87] compararam quatro pacientes em rTMS ativo e um em placebo, obtendo uma diferença entre os grupos somente na semana-6. Finalmente, em 2009, Dell'Osso e colegas [88] realizaram um estudo aberto usando rTMS de baixa freqüência em 11 pacientes, mostrando reduções significativas em todas as escalas de classificação. Encontrando resultados mistos - embora tenha sido observada diferença significativa na semana 2, não foi encontrada diferença entre os grupos no ponto final (semana 4). Em 2004, Cohen et al. [86] usou rTMS de baixa freqüência como terapia adjuvante em depressão bipolar refratária. Em um estudo aberto, 22 pacientes receberam 15 sessões de rTMS - após 3 semanas, 16 apresentaram resposta. Tamas e colegas [87] compararam quatro pacientes em rTMS ativo e um em placebo, obtendo uma diferença entre os grupos somente na semana-6. Finalmente, em 2009, Dell'Osso e colegas [88] realizaram um estudo aberto usando rTMS de baixa freqüência em 11 pacientes, mostrando reduções significativas em todas as escalas de classificação. Nenhuma diferença entre os grupos foi encontrada no ponto final (semana 4). Em 2004, Cohen et al. [86] usou rTMS de baixa freqüência como terapia adjuvante em depressão bipolar refratária. Em um estudo aberto, 22 pacientes receberam 15 sessões de rTMS - após 3 semanas, 16 apresentaram resposta. Tamas e colegas [87] compararam quatro pacientes em rTMS ativo e um em placebo, obtendo uma diferença entre os grupos somente na semana-6. Finalmente, em 2009, Dell'Osso e colegas [88] realizaram um estudo aberto usando rTMS de baixa freqüência em 11 pacientes, mostrando reduções significativas em todas as escalas de classificação. Nenhuma diferença entre os grupos foi encontrada no ponto final (semana 4). Em 2004, Cohen et al. [86] usou rTMS de baixa freqüência como terapia adjuvante em depressão bipolar refratária. Em um estudo aberto, 22 pacientes receberam 15 sessões de rTMS - após 3 semanas, 16 apresentaram resposta. Tamas e colegas [87] compararam quatro pacientes em rTMS ativo e um em placebo, obtendo uma diferença entre os grupos somente na semana-6. Finalmente, em 2009, Dell'Osso e colegas [88] realizaram um estudo aberto usando rTMS de baixa freqüência em 11 pacientes, mostrando reduções significativas em todas as escalas de classificação. 22 pacientes receberam 15 sessões de rTMS - após 3 semanas, 16 apresentaram resposta. [Tamas e colegas 87] compararam quatro pacientes em rTMS ativo e um em placebo, obtendo uma diferença entre os grupos somente na semana-6. Finalmente, em 2009, Dell'Osso e colegas [88] realizaram um estudo aberto usando rTMS de baixa freqüência em 11 pacientes, mostrando reduções significativas em todas as escalas de classificação. 22 pacientes receberam 15 sessões de rTMS - após 3 semanas, 16 apresentaram resposta. [Tamas e colegas 87] compararam quatro pacientes em rTMS ativo e um em placebo, obtendo uma diferença entre os grupos somente na semana-6. Finalmente, em 2009, Dell'Osso e colegas [88] realizaram um estudo aberto usando rTMS de baixa freqüência em 11 pacientes, mostrando reduções significativas em todas as escalas de classificação.

Em conclusão, embora muitos ensaios clínicos iniciados com rTMS tenham matriculado alguns pacientes deprimidos com transtorno bipolar ao estudar transtorno depressivo maior, o uso específico de rTMS nessa condição não foi suficientemente explorado. Assim, considerando a prevalência e a gravidade do transtorno bipolar, são necessários mais estudos de rTMS controlados por farsa bem concebidos neste tópico.

Rentabilidade

Um estudo recente abordou a relação custo-eficácia do rTMS na depressão maior: usando dados de estudos multi-centrais anteriores e do teste STAR * D, os autores modelaram a relação custo-eficácia do rTMS considerando diferentes cenários em que o rTMS foi combinado com antidepressivos após Uma, dois ou mais do que dois testes de medicamentos, e comparando essa associação com diferentes estratégias farmacológicas de aumento (antidepressivo com estabilizadores de humor ou antipsicóticos atípicos). Considerando um custo base de US $ 300 por sessão de tratamento para o rTMS, os autores demonstraram que o rTMS é econômico considerando os critérios QALY e pode ser mais econômico do que certas combinações psicofarmacológicas (especialmente aquelas que combinam antidepressivos mais recentes com estabilizadores de humor e antipsicóticos atípicos) [89] .

Estimulação de corrente contínua transcraniana

A estimulação de corrente contínua transcraneal (TDCS) é um método renovado de modulação cerebral não-invasiva. Baseia-se em uma aplicação transcraniana de correntes diretas fracas (geralmente até 2mA) através de

eletrodos de couro cabeludo de maneira não invasiva, simples e indolor. Outras vantagens são o baixo custo do dispositivo e a possibilidade de um controle confiante confiável. Os efeitos são dependentes da polaridade: enquanto a estimulação anodal induz um aumento na excitabilidade cortical, a estimulação catódica diminui. Esses efeitos são explicados como relacionados à mudança no potencial de reposição da membrana (despolarização ou hiperpolarização, respectivamente). Finalmente, os efeitos também estão relacionados à área estimulada [90] .

A investigação sobre os efeitos do tDCS como terapia antidepressiva data da década de 1960. No entanto, a falta de rigor metodológico em alguns parâmetros, como a área alvo, a força atual, o tamanho do eletrodo, a posição de eletrodo de referência, o número de sessões e a duração de cada sessão podem explicar alguns achados contraditórios entre os estudos. Por exemplo, Arfai et al. [91] não encontraram efeitos significativos na depressão em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por farsa, onde o tDCS (i = 0,25mA) foi aplicado no córtex frontal com a referência na coxa; Por outro lado, Redfearn et al. [92] , em um estudo piloto aberto, encontrou uma redução dos sintomas depressivos após o tDCS (i = 0,02 a 0).

Este cenário começou a mudar na última década com novos protocolos de TDCS em que os parâmetros de estimulação estavam bem definidos. Além disso, o surgimento de outras técnicas de estimulação cerebral, como o TMS, permitiu uma melhor compreensão dos efeitos dos efeitos de CDDC na excitabilidade cortical. Nos últimos anos, foram realizados alguns ensaios clínicos randomizados, duplamente cegos, controlados por farsa sobre os efeitos do tDCS na depressão.

A Tabela 4 resume alguns parâmetros e os efeitos observados de cada protocolo recente. Como pode ser observado, todos os estudos recentes visaram o tDCS anodal sobre o DLPFC esquerdo. A única diferença em relação à montagem de eletrodos é a posição do eletrodo catódico. Ferrucci et al. [95] aplicaram este eletrodo sobre o DLPFC direito, enquanto os outros protocolos o utilizaram sobre a área supra-orbitária contralateral. Além desta diferença, os protocolos diferem em relação ao número de sessões, tempo e intensidade da corrente de estimulação. Além disso, os pacientes de cada protocolo apresentaram diferentes graus de gravidade da depressão. Ainda assim, o tDCS teve efeitos antidepressivos para pacientes com leve a moderada e para aqueles com sintomas graves. Além do que, além do mais,

Um ponto crítico a considerar é o uso concomitante de antidepressivos - há uma diferença entre os estudos a este respeito e isso pode explicar as diferenças em relação ao tamanho do efeito observado em cada estudo. Por exemplo, Nitsche et al. [96] descobriram que o citalopram aumentou e prolongou os efeitos facilitadores de tDCS anódicos mostrando que estudos adicionais deveriam ser feitos investigando a associação de farmacoterapia antidepressiva com tDCS.

Finalmente, todos os estudos mostraram apenas efeitos adversos leves e aqueles, em geral, não eram diferentes dos observados no grupo controle.

Estimulação cerebral profunda

Embora o DBS tenha sido desenvolvido pela primeira vez na década de 1950 e foi inicialmente usado para o tratamento da dor crônica, ele já foi usado para MDD recentemente [97] . Ao usar o DBS, os eletrodos conectados a geradores de impulsos implantáveis (IPG) são implantados em áreas específicas do cérebro [98-100] . Para indivíduos que sofrem de depressão, os eletrodos podem ser implantados nas seguintes regiões do cérebro: núcleo subtalâmico, globus pallidus interno, cápsula interna ventral, estriado ventral ou cindula [subgeneral 101-104] .

DBS é a opção de terapia mais invasiva para a depressão resistente ao tratamento. Observou-se em estudos preliminares que, nestes pacientes, a região subgenera da região cingulada (área de Broadmann 25) é hiperativa - fornecendo uma justificativa para a implantação de dispositivos de estimulação cerebral profunda com o objetivo de reduzir esse aumento de atividade como estimulação em DBS tem o objetivo Para interromper a atividade local.

Mayberg et al investigaram o uso de DBS em 6 pacientes com depressão resistente ao tratamento; Especificamente, esses pacientes falharam em quatro estratégias de medicação diferentes e 5 de 6 também para ECT [104] . Após 6 meses de tratamento, quatro responderam ao DBS e três tiveram remissão total ou quase completa dos sintomas depressivos; Enquanto dois pacientes tiveram que remover seus dispositivos DBS devido a infecções persistentes [104] . Este grupo publicou recentemente um estudo de seguimento desses mesmos 6 pacientes em que foram submetidos a testes neuropsicológicos na linha de base (antes da cirurgia), 3, 6 e 12 meses após a cirurgia [105] . A função cognitiva foi avaliada e descobriram que DBS causou efeitos adversos neuropsicológicos mínimos a não [105] .

Como os dados ainda são escassos com esta condição, várias questões devem ser abordadas, como: se DBS pode ser a solução a longo prazo para pacientes que respondem a estimulação cerebral não invasiva ou se será possível desenvolver técnicas portáteis de não-invasivo Estimulação cerebral. Outra questão importante é como localizar o local ótimo de estimulação - e se a neuroimagem é suficiente para localizar essa área, tal como pode variar entre os pacientes.

Estimulação do nervo vago (VNS)

O VNS foi desenvolvido relativamente recentemente na década de 1990 [106-108] . Funciona com um eléctrodo ligado de um pacemaker implantado no lado esquerdo do tórax para o nervo vago esquerdo no pescoço [106,107] . Embora seu mecanismo de ação permaneça evasivo, sugeriu-se que os impulsos do nervo vago são transmitidos para as seguintes regiões: locus ceruleus, núcleos de rafe e nucleus tractus solitário, que então se projetam para outras regiões do cérebro, afetando finalmente o limbic Sistema [109-113] . Portanto, este pode ser um método menos focal de estimulação elétrica. Na verdade, a falta de focalidade desta técnica pode estar associada aos resultados clínicos limitados e pode favorecer o uso de outras técnicas, como o rTMS ou o DBS. Além do que, além do mais, Também pode ser usado em combinação com outro método focal de estimulação cerebral. Finalmente, o VNS é utilizado intermitentemente com trens de estimulação 24 horas por dia 108.114 .

A VNS é aprovada nos EUA para tratar depressão crônica ou refratária em pacientes que não apresentam resposta adequada após quatro tratamentos antidepressivos. Em uma revisão sistemática recente, Daban e colegas [115] só podiam identificar um estudo clínico randomizado, sendo outros estudos abertos e séries de casos, ou seja, estudos de menor qualidade metodológica. De fato, o único julgamento cego não foi conclusivo. Portanto, o VNS pode ser visto como uma nova forma promissora de tratamento; No entanto, a evidência atual que apóia seu uso ainda é limitada.

Outras abordagens de neuroestimulação

Dado os efeitos notáveis da estimulação transcraniana com corrente contínua constante de baixa intensidade (tDCS), o uso de corrente não constante de baixa intensidade (corrente alternativa ou corrente contínua intermitente) também pode revelar-se uma opção atrativa. A corrente não constante pode ser fornecida com pulsos de corrente unidireccional em ondas retangulares (intensidade aumentada rapidamente para uma certa amplitude, realizada no pico sem alteração e depois interrompida por corrente zero) ou ondas sinusoidais (intensidade e direção variam constantemente como uma função de tempo). Na verdade, a corrente não constante pode ser fornecida com corrente unidirecional (em que os pulsos compartilham a mesma polaridade) ou corrente alternada (em que os pulsos de corrente alternam com amplitude oposta). De fato, A estimulação pulsada é o método utilizado para a maioria das terapias de estimulação cerebral discutidas anteriormente. Da variedade de métodos de corrente não constante de baixa intensidade que foram explorados, aqui discutiremos os poucos métodos específicos de estimulação de AC que demonstraram ter efeitos clínicos: estimulação de eletroterapia craniana (CES), estimulação elétrica transcutânea (TCES) Com a atual estimulação elétrica transcraniana de Limoge (TES) com a corrente atual de Lebedev e a estimulação de corrente alternada transcraniana (TACS).

A estimulação de eletroterapia craniana (CES) é uma forma de estimulação de AC que envolve a aplicação de estruturas atuais a infra-ou supra-auriculares (por exemplo, lóbulos nas orelhas, processos de mastoides, arcos zigomáticos ou junção maxilo-occipital). O CES é um método não padronizado e muitas vezes indistinto de fornecer estimulação craniana de AC; De fato, muitos estudos citam o método de estimulação simplesmente como "estimulação de eletroterapia craniana" sem identificar o site específico ou outros parâmetros de estimulação (por exemplo, duração, densidade de corrente, intensidade, tamanho do eletrodo), questionando as revisões existentes deste método. Além disso, a CES foi sugerida para ser eficaz no tratamento de ansiedade, depressão, estresse e insônia [116] , e os seguintes parâmetros de estimulação foram relatados: freqüência (0. 5 Hz a 167 kHz), intensidade (100 uA a 4 mA), duração da estimulação (5 minutos até 6 dias consecutivos). De notar, embora a corrente alternada seja aplicada à cabeça nessas circunstâncias, a corrente pode ou não ser entregue diretamente às estruturas cerebrais subjacentes e, portanto, o termo "transcraneal" pode não se aplicar; Nós selecionamos, portanto, o termo estimulação AC "cranial" para incluir aplicações de AC de baixa intensidade neste contexto. Na verdade, a CES pode ser mais precisamente considerada uma forma de estimulação do nervo periférico.

Explorando estimulação cerebral para tratamento

MDD em diferentes contextos

Doenças somáticas

A presença de doenças clínicas crônicas aumenta a prevalência de distúrbios do humor ao longo da vida de 8,9% para 12,9% e a prevalência recente (6 meses) de 5,8% para 9,4% - de fato, doenças mais graves estão associadas a taxas mais elevadas de Sintomas depressivos (Tabela 1), uma condição referida como "transtorno do humor devido a uma condição médica geral" [117] .

Fibromialgia

Fibromialgia - uma doença somática caracterizada por dor generalizada crônica, alodinia em pontos específicos, rigidez articular e fadiga - está altamente associada à depressão [118] . Existem alguns estudos que utilizam técnicas de neuroestimulação para tratar essa condição de depressão e dor de sobreposição: Carretero et al. [119] relataram melhora na dor e depressão após o rTMS de baixa freqüência ativo, mas essa melhora não foi estatisticamente diferente da RTMS simulada. Passard et al. [120] randomizados em 30 pacientes para receber o rTMS ativo ou falso; Eles foram capazes de demonstrar uma melhora significativa na dor, sem qualquer efeito positivo na depressão ou ansiedade. Outra técnica de estimulação cerebral que foi testada para esta condição foi o tDCS, Fregni et al. [121] relataram uma eficácia diminuída desta técnica para o tratamento de sintomas depressivos quando os pacientes com fibromialgia foram comparados com aqueles com depressão maior, sugerindo diferenças nos mecanismos de

depressão subjacentes a essas doenças. Além disso, a estimulação cerebral nestes estudos visava diminuir a dor e não sintomas de depressão; Portanto, não está claro se a estimulação cerebral teria um efeito clínico positivo sobre a depressão na fibromialgia.

Outras condições

Finalmente, outra questão que precisa ser considerada é que, em alguns casos, a depressão em algumas condições clínicas pode estar associada a mudanças nos circuitos neurais que também são responsáveis por sustentar a manifestação clínica da doença. Por exemplo, o hipotireoidismo é um exemplo de tal situação. É bem sabido que o hipotireoidismo está ligado a distúrbios comportamentais, déficits cognitivos e doenças psiquiátricas [122] . Rizzo et al. [123] estudaram a excitabilidade cortical à estimulação magnética transcraniana (TMS) em 10 pacientes com hipotireoidismo, comparando-os com 10 voluntários saudáveis. Eles encontraram algumas anormalidades na excitabilidade cortical nos pacientes. Após a terapia de reposição hormonal com hormônio da tireoide durante um período de 3 a 6 meses, Observou-se que os parâmetros de excitabilidade cortical voltaram ao normal. Como o rTMS demonstrou induzir mudanças hormonais, é necessário investigar se o rTMS para depressão nesta condição induziria mudanças hormonais que talvez não sejam necessariamente benéficas.

Para o clínico, a relação causa-efeito entre doenças médicas e depressão geralmente não é clara: não se sabe se os sintomas depressivos são um fator de risco que favorece a aparência de uma doença médica ou apenas uma conseqüência do último (de fato, ambas as condições São possíveis). As técnicas de neuroestimulação atuarão em áreas cerebrais específicas, conhecidas como associadas à fisiopatologia da depressão, como o córtex pré-frontal, sem atuar sobre áreas que possam estar ligadas à fisiopatologia da doença clínica concomitante. Neste caso, há uma questão de saber se a neuroestimulação induziria uma melhora dos sintomas de depressão dado que os mecanismos subjacentes à MDD podem ser diferentes dos da depressão secundária.

Doenças neurológicas

A depressão é um achado comum em pacientes com doenças neurológicas: na verdade, sua prevalência é de até 50%, especialmente em condições crônicas como demência, epilepsia, enxaqueca, esclerose múltipla, doença de Parkinson e acidente vascular cerebral. Nessas condições, os sintomas depressivos estão associados a uma carga aumentada, a uma má qualidade de vida, a uma resposta terapêutica prejudicada e, portanto, ao mau prognóstico [124-129] . Por outro lado, os sintomas depressivos associados a doenças neurológicas geralmente apresentam uma boa resposta às intervenções farmacológicas, com os mesmos medicamentos utilizados na MDD, embora os pacientes possam sofrer mais eventos adversos, dependendo da natureza do diagnóstico neurológico [130] . Assim, novas abordagens de tratamento ainda são necessárias para proporcionar melhores cuidados a este subconjunto de pacientes.

Depressão pós-acidente vascular cerebral

O RTMS mostrou-se eficaz e seguro no tratamento da depressão em pacientes com AVC. Um estudo controlado comparou o rTMS falso e ativo no córtex pré-frontal esquerdo em pacientes com depressão pós-AVC refratária descobriu que uma série de dez sessões de rTMS de alta freqüência ativa foi associada a uma redução significativa dos sintomas depressivos, com eventos adversos leves [131] .

Mal de Parkinson

Em MDD associado à doença de Parkinson, vários estudos abertos e controlados foram publicados, mostrando melhora consistente dos sintomas depressivos, bem como sintomas motores após a estimulação pré-frontal [132-136] . Dois ensaios controlados randomizados mostraram que a eficácia do rTMS é semelhante à fluoxetina em pacientes com essa condição, mas com menos eventos adversos [133.135] .

Epilepsia

O uso potencial de rTMS em pacientes epilépticos com depressão também foi sugerido [137] , embora ainda existam estudos específicos nesta indicação, mas são particularmente importantes devido a problemas de segurança, pois neste caso o rTMS de baixa freqüência que possui um efeito antiepiléptico significativo pode Ser usado e, portanto, um tratamento combinado de epilepsia e depressão pode ser possível. A VNS, outra técnica relacionada, demonstrou ser efetiva não só na redução da freqüência de convulsão, mas também na melhora dos sintomas depressivos em pacientes epilépticos [138] .

Possíveis oportunidades podem ser aplicáveis ao tDCS. Porque nenhum teste com esta técnica foi realizado ainda, esta é outra área interessante de pesquisa futura, especialmente devido às características de portabilidade do TDCS.

MDD na configuração de reabilitação

Transtornos depressivos são comuns nas configurações de reabilitação. Na verdade, aproximadamente 30 a 40% dos sobreviventes de AVC terão depressão clinicamente significativa durante o primeiro ano após o AVC [139] e em algum momento após um acidente [vascular] cerebral [140.141] . Mais da metade desses pacientes desenvolverão depressão maior ou menor nas configurações de reabilitação de cuidados intensivos [142] . De fato, a depressão é

considerada o preditor mais forte da qualidade de vida na população de pacientes [143,144] e está associada à redução da eficácia do tratamento de reabilitação, recuperação funcional fraca, resultados sociais fracos, aumento do comprometimento cognitivo e aumento da mortalidade [145] .

Os antidepressivos, psicoestimulantes, aconselhamento e psicoterapia são as intervenções mais comumente prescritas. No entanto, apesar de mostrar alguns efeitos benéficos [146,147] , o manejo farmacológico da depressão pode ser contra-indicado devido aos seus efeitos adversos cardiovasculares e anticolinérgicos [131] . Alguns ensaios demonstraram que os inibidores seletivos da recaptação da serotonina não são mais eficazes do que o placebo no tratamento da depressão entre os sobreviventes de AVC [148] . ECT pode ser uma alternativa para pacientes refratários; No entanto, deve-se ter cuidado em pacientes com AVC devido ao risco de provocar ou agravar a disfunção cognitiva.

Portanto, outras modalidades de tratamento seguro são necessárias para resolver efetivamente esta condição clínica comum. O RTMS pode ser um tratamento alternativo para pacientes com acidente vascular cerebral com depressão refratária ou incapazes de usar medicamentos antidepressivos. Um estudo recente mostrou que dez a 15 sessões de rTMS aplicadas no DLPFC esquerdo em uma freqüência de 10Hz, e uma intensidade de 110% de MT foi associada com redução significativa de sintomas depressivos em 30% e uma taxa de remissão de 10%, em comparação com Intervenção placebo. Efeitos adversos leves e poucos, como dor de cabeça, foram relatados [131-149] . Outra vantagem do uso do rTMS é a melhoria nas funções executivas pelo rTMS [150.151] . Os dados preliminares sugerem que melhores respostas à estimulação magnética são obtidas em pacientes com maior volume frontal. Para pacientes com atrofia frontal severa, pode ser necessária maior intensidade e estimulação prolongada. Finalmente, devido aos efeitos positivos do rTMS para recuperação motora e redução da espasticidade, é concebível que os pacientes possam receber tratamento combinado para essas condições, sendo os parâmetros ajustados para o humor ou os sintomas motores, por exemplo.

MDD e cognição

Além dos sintomas geralmente observados em MDD, também há mudanças em alguns domínios cognitivos, como memória verbal, memória de trabalho e atenção seletiva [152] . Além disso, de acordo com a gravidade da depressão e o desempenho cognitivo, alguns pacientes apresentam um padrão da chamada pseudodementia [153,154] . Além disso, estratégias farmacológicas no gerenciamento de MDD podem resultar em efeitos negativos na cognição - antidepressivos tricíclicos, por exemplo, foram associados a deficiências cognitivas na atenção, memória e função executiva [155] . Estes efeitos adversos indicam a necessidade de novas estratégias terapêuticas com menos efeitos cognitivos adversos e, neste cenário, as técnicas de neuromodulação estão começando a ser investigadas.

Vanderhasselt et al. [156] avaliou o controle atencional e os sintomas depressivos antes e após o rTMS sobre o DLPFC esquerdo. Os autores observaram melhora no controle de atenção em respondedores na primeira sessão do rTMS. Fitzgerald et al. [157] testaram os efeitos antidepressivos do rTMS de alta freqüência sobre o DLPFC esquerdo e baixa freqüência sobre o DLPFC direito. Além da melhora dos sintomas depressivos em ambas as estratégias de estimulação, também foi observada uma melhora na memória verbal imediata e fluência verbal.

Em relação ao tDCS, um estudo preliminar de Fregni et al. [158] mostraram que 5 dias de estimulação anodal na DLPFC esquerda não resultaram em efeitos deletérios em funções como memória, atenção, linguagem e funções executivas. Em vez disso, uma melhoria na memória funcional foi encontrada.

O processamento de informações cognitivo / afetivo também é alterado em MDD. Bermpohl et al. [159] investigaram o efeito do rTMS sobre o DLPFC de pacientes deprimidos em uma tarefa de go / no-go com conteúdo emocional, achando que o rTMS de baixa freqüência resultou em melhor desempenho na tarefa quando aplicado ao DLPFC certo. Do mesmo modo, Boggio et al. [160] investigaram os efeitos de tDCS anódicos aplicados sobre o DLPFC esquerdo de pacientes MDD durante a mesma tarefa de ir / não-go, observando uma melhora no desempenho durante a sessão de TDCS em comparação com a estimulação simulada ou occipital.

Tais observações também podem ser estendidas às doenças neurológicas relacionadas à depressão, como observadas na doença de Parkinson. Fregni et al. [161] descobriram que o rTMS de alta freqüência aplicado sobre o DLPFC esquerdo diariamente durante dez dias resultou na redução dos sintomas depressivos. Boggio et al. [162] descobriram que essa melhoria se estendeu às funções cognitivas, como a fluência verbal e as funções executivas. Os mesmos autores descobriram que o tDCS anodal (2 mA) aplicado sobre o DLPFC esquerdo de pacientes com doença de Parkinson resultou em uma melhora na tarefa de memória de trabalho [163] .

Com relação ao DBS, alguns estudos mostraram que esta técnica também está associada com ganhos na memória [164,165] . Parâmetros como amplitude e largura de pulso estão associados à melhora no desempenho cognitivo [166] . Por outro lado, alguns autores mostraram efeitos negativos relacionados a funções como a fluência verbal e atenção [165.167] .

Além disso, dois fatores-chave para avaliar os efeitos cognitivos das técnicas de neuromodulação utilizadas como ferramentas para o tratamento da depressão são: 1) a rede neural subjacente a este transtorno integra estruturas

como córtex pré-frontal, amígdala, cingulado e tálamo e 2) efeitos em cascata resultantes Da estimulação (regulação de cima para baixo e de baixo para cima de acordo com o tipo de neuromodulação) [168] .

Assim, observou-se que, do ponto de vista das funções cognitivas, as técnicas de neuromodulação aparecem como ferramentas promissoras associadas a baixos efeitos adversos cognitivos e também podem melhorar as funções cognitivas. Novos estudos são obrigatórios para desenredar os efeitos de cada técnica de estimulação cerebral para cada domínio cognitivo específico.

Pesquisa clínica em estimulação cerebral

Até à data, ensaios de estimulação cerebral produziram resultados mistos. Apesar das dificuldades inerentes aos aspectos técnicos da intervenção (ou seja, local de estimulação, quantidade de energia entregue, validação em estudos com animais, falta de compreensão profunda em seus mecanismos de ação), a metodologia de ensaios de estimulação cerebral também enfrenta questões importantes que Pode impedir a obtenção de resultados significativos.

Em uma revisão recente, Brunoni e Fregni [83] analisaram 31 ensaios de estimulação cerebral publicados de 2002 a 2008 e identificaram algumas questões que poderiam ser organizadas em três tópicos principais:

[1] Questões inerentes a pequenos estudos exploratórios - O pequeno tamanho da amostra de quase todos os ensaios poderia ter produzido resultados falso-negativos (devido ao baixo poder), bem como resultados falso-positivos (devido a testes de hipóteses múltiplas). Tais ressalvas podem ser minimizadas nos futuros ensaios, determinando *a priori* a principal hipótese do estudo e, conseqüentemente, estimando o tamanho da amostra necessário para comprovar a hipótese principal. Por exemplo, os autores identificaram que apenas 20% dos estudos que estimavam o tamanho da amostra apresentavam resultados negativos, enquanto que 33% não estimados tiveram resultados negativos. Além disso, os autores observaram que as estatísticas dos estudos são muito sofisticadas, que é uma alternativa natural para superar a falta de poder. Por outro lado,

[2] Questões inerentes aos ensaios MDD - Aqui, os problemas identificados foram de validade de construção e confiabilidade dos instrumentos utilizados para diagnosticar e quantificar a depressão. Um tópico importante é a definição de depressão resistente ao tratamento - 30% não forneceram nenhuma definição, 55% definiram como quando pelo menos um teste de antidepressivo em dose e duração adequadas falharam e 15% exigiram pelo menos dois ensaios falhados. Além disso, a questão do uso de resultados categóricos (remissão) ou contínua (mudança de pontuação) está em debate, ambas as abordagens têm seus prós e contras: os resultados categóricos produzem resultados mais clinicamente significativos, mas geralmente exigem tamanhos de amostra maiores; Por outro lado, resultados contínuos produz resultados mais estatisticamente significativos, mas exige tamanhos menores de amostra.

[3] Problemas específicos sem ensaios NIBS - Uma questão específica é cegante. Nos ensaios do rTMS, os métodos mais comuns de cegamento não garantem o duplo cegueira, uma questão que pode prejudicar os resultados de duas maneiras: aumentando a resposta no grupo ativo (pelo aumento do atendimento ao pessoal e pela aplicação positiva) e diminuindo-o no grupo de controle. Além disso, alguns autores levantaram a questão de que a bobina em ângulo - um método usado em grupos falsos de inúmeros ensaios de rTMS - ainda pode induzir mudanças corticais, não sendo assim uma farsa "real". Por outro lado, uma meta-análise recente de respostas simuladas mostrou que as bobinas falsas em ângulo e a farsa produzem tamanhos semelhantes de efeito [169] . Nas trilhas de TDCS, a vulnerabilidade cega é um problema menor como; De acordo com o conjunto de parâmetros especificados, ambos os grupos não sofrerão eventos adversos, proporcionando assim um cego mais confiável.

Tabela 5

Portanto, as orientações futuras na pesquisa de estimulação cerebral podem ser: [1] usar projetos alternativos - após a aprovação regulatória de algumas técnicas de estimulação cerebral, o uso de estudos de acompanhamento naturalistas pode ajudar a encontrar preditores associados a melhores resultados, como a idade , Gênero, grau de refratariedade, uso de medicamentos concomitantes e diagnósticos psiquiátricos comórbidos, bem como endofenotipos - por exemplo, neuroimagem, polimorfismos genéticos, níveis séricos basais de BDNF e testes neuropsicológicos e psicofisiológicos; [2] para recrutar populações alternativas - uma vez que o rTMS é uma técnica segura e não invasiva com pelo menos tamanhos de efeitos comparáveis com drogas antidepressivas, o seu uso pode ser estendido em pacientes que não são capazes ou não são ideais de usar medicamentos, por exemplo, Alimentando mulheres Pacientes idosos com polifarmácia, pacientes que tomam drogas com farmacocinética desfavorável (por exemplo, quimioterapia, drogas imunossupressoras) ou mesmo aqueles que não desejam tomar pílulas; [3] para estabelecer uma rede colaborativa - uma vez que a maioria dos estudos clínicos em estimulação cerebral são desenvolvidos em contextos universitários com financiamento público limitado, o projeto de grandes testes é inviável. Uma alternativa seria estabelecer uma rede colaborativa internacional em que os dados sejam coletados de diferentes centros - essa abordagem poderia ser usada para realizar ensaios multicêntricos, bem como para construir um banco de dados para realizar análises exploratórias, pós-hoc e identificar preditores de tratamento - se As amostras de sangue são coletadas e armazenadas, os endofenotipos bioquímicos também podem ser pesquisados. Finalmente, Essa rede seria especialmente importante para questões de segurança, a fim

de identificar a prevalência de efeitos colaterais associados à estimulação cerebral; [4] para criar comparações de cabeça a cabeça contra tratamentos farmacológicos - embora o tamanho do efeito de rTMS em meta-análises recentes seja comparável ao tamanho do efeito de ensaios antidepressivos, não é direto reivindicar tais abordagens têm eficácia similar, como farmacológica E os ensaios não-farmacológicos são metodologicamente diferentes. *Portanto, as comparações directas diretas são necessárias para avaliar esta questão - ao longo dessas linhas, um estudo recente comparou o rTMS de direita de baixa freqüência (20 sessões) + placebo vs.* Venlafaxina ER (dose média de 256 mg / dia) + RTMS simulada para TRD e descobriu que ambas as intervenções têm eficácia semelhante na melhoria dos sintomas depressivos [68] ; [5] para pesquisar parâmetros ótimos de estimulação: o número ótimo de aplicações (10 vs. 20 sessões), freqüência de trem (baixa freqüência, 5 Hz, 10 Hz, 20 Hz de alta freqüência), parâmetros de sessão (baixa freqüência direita- Lado *versus* alta frequência do lado esquerdo, aplicação concomitante, potência em relação ao limiar do motor) e local de aplicação (medição direta para segmentação DLPFC vs neuronavegation). Por outro lado, a quantidade de variáveis a combinar exigiria vários ensaios clínicos - uma alternativa seria usar projetos adaptativos, começando com várias combinações e descartando tratamentos mais fracos durante o teste. *[5] para pesquisar parâmetros ótimos de estimulação: o número ótimo de aplicações (10 vs. 20 sessões), freqüência de trem (baixa freqüência, 5 Hz, 10 Hz, 20 Hz de alta freqüência), parâmetros de sessão (baixa freqüência direita- Lado versus* alta frequência do lado esquerdo, aplicação concomitante, potência em relação ao limiar do motor) e local de aplicação (medição direta para segmentação DLPFC vs neuronavegation). Por outro lado, a quantidade de variáveis a combinar exigiria vários ensaios clínicos - uma alternativa seria usar projetos adaptativos, começando com várias combinações e descartando tratamentos mais fracos durante o teste. *[5] para pesquisar parâmetros ótimos de estimulação: o número ótimo de aplicações (10 vs. 20 sessões), freqüência de trem (baixa freqüência, 5 Hz, 10 Hz, 20 Hz de alta freqüência), parâmetros de sessão (baixa freqüência direita- Lado versus* alta frequência do lado esquerdo, aplicação concomitante, potência em relação ao limiar do motor) e local de aplicação (medição direta para segmentação DLPFC vs neuronavegation). Por outro lado, a quantidade de variáveis a combinar exigiria vários ensaios clínicos - uma alternativa seria usar projetos adaptativos, começando com várias combinações e descartando tratamentos mais fracos durante o teste. *Parâmetros da sessão (baixa frequência do lado direito versus* alta frequência do lado esquerdo, aplicação concomitante, potência em relação ao limiar do motor) e site de aplicação (medição direta para segmentação DLPFC vs neuronavegation). Por outro lado, a quantidade de variáveis a combinar exigiria vários ensaios clínicos - uma alternativa seria usar projetos adaptativos, começando com várias combinações e descartando tratamentos mais fracos durante o teste. *Parâmetros da sessão (baixa frequência do lado direito versus* alta frequência do lado esquerdo, aplicação concomitante, potência em relação ao limiar do motor) e site de aplicação (medição direta para segmentação DLPFC vs neuronavegation). Por outro lado, a quantidade de variáveis a combinar exigiria vários ensaios clínicos - uma alternativa seria usar projetos adaptativos, começando com várias combinações e descartando tratamentos mais fracos durante o teste.

CONCLUSÕES

Na revisão atual, convocamos um grupo de especialistas no campo para analisar e sintetizar a evidência disponível para o uso de intervenções de neuromodulação no transtorno depressivo maior - um transtorno crônico e recidivante associado a prevalência e morbidade significativa que também acompanha muitas doenças não psiquiátricas Condições. De acordo com a literatura, descobrimos que ECT e rTMS são alternativas viáveis para o tratamento do episódio depressivo agudo: a ECT tem sido amplamente reconhecida para o tratamento de depressão refratária e / ou severa e é um pouco limitada em outras condições devido a eventos cognitivos adversos e Dificuldade em usá-lo na prática clínica (por exemplo, anestesia, é necessário um acompanhante, amnésia pós-ECT); Enquanto o rTMS pode ter uma ampla gama de uso conforme estabelecido atualmente por algumas diretrizes (por exemplo, o FDA), No entanto, são necessários mais estudos, uma vez que os parâmetros ótimos não foram estabelecidos. DBS, VNS e tDCS são possíveis estratégias para transtornos depressivos maiores que exigem ensaios mais controlados para avaliar seu papel no domínio dos transtornos depressivos - no entanto, enquanto a invasividade do DBS e do VNS irá naturalmente limitar seu uso ao espectro mais severo de Transtorno depressivo, a abordagem "fácil de usar" do tDCS (isto é, baixo custo, ausência de efeitos colaterais, dispositivo portátil, pode ser construído para ser operado pelo paciente ou parente) é uma alternativa promissora para tratar uma ampla gama de pacientes deprimidos , Se tal técnica for comprovada em um futuro próximo. Nessa linha, romance, As modalidades de estimulação cerebral não-invasiva (como rTMS e TDCS) podem ser melhor exploradas ao gerir sintomas depressivos em transtornos não-psiquiátricos, uma vez que são possíveis interações farmacocinéticas perigosas quando os antidepressivos estão associados a outras drogas e também porque esses novos tratamentos também podem ter Positivos "efeitos colaterais cognitivos". Em resumo, enquanto até a data apenas ECT tem eficácia robusta para transtorno depressivo maior, a pesquisa contínua de novas técnicas de neuromodulação está mostrando resultados promissores e, portanto, o médico assistente deve considerá-los como alternativas no tratamento de um paciente deprimido.

REFERÊNCIAS

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et ai. A epidemiologia do transtorno depressivo maior: resultados da Replicação Nacional de Comorbidade (NCS-R). JAMA 2003; 289: 3095-3105. [Links]

2. Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, et al. A epidemiologia dos principais episódios depressivos: resultados do Consórcio Internacional de Epidemiologia Psiquiátrica (ICPE). Int J Methods Psychiatr Res 2003; 12: 3-21. [Links]

3. Kennedy SH, Milev R, Giacobbe P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) para o tratamento do transtorno depressivo maior em adultos. IV. Terapias de neuroestimulação. J Affect Disord 2009; 117: 44-53. [Links]

4. Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, et al. Diretrizes baseadas em evidências para o tratamento de distúrbios depressivos com antidepressivos: uma revisão das diretrizes da Associação Britânica de Psicofarmacologia de 2000. J Psychopharmacol 2008; 22: 343-396. [Links]

5. American Psychiatric Association. A prática de terapia eletroconvulsiva: recomendações para tratamento, treinamento e privilégio (A Task Force Report da American Psychiatric Association). 2 nd Ed. APA, 2001. [Links]

6. Fleck MP, Berlim MT, Lafer B, et al. [Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (versão completa)]. Rev Bras Psiquiatr 2009; 31 (Suplemento 1): S7-S17. [Links]

7. Waraich P, Goldner EM, Somers JM, et al. Estudos de prevalência e incidência de transtornos do humor: uma revisão sistemática da literatura. Can J Psychiatry 2004; 49: 124-138. [Links]

8. Murray CJ, Lopez AD. Projeções alternativas de mortalidade e incapacidade por causa de 1990-2020: Estudo do Fardo de Doenças Globais. Lancet 1997; 349: 1498-504. [Links]

9. Nemeroff CB. Prevalência e manejo da depressão resistente ao tratamento. J Clin Psychiatry 2007; 68 (Suplemento 8): 17-25. [Links]

10. Berlim MT, Turecki G. Definição, avaliação e estadiamento da depressão maior refratária resistente ao tratamento: uma revisão dos conceitos e métodos atuais. Can J Psychiatry 2007; 52: 46-54. [Links]

11. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et ai. Resultados agudos e de longo prazo em pacientes ambulatoriais deprimidos que requerem uma ou várias etapas de tratamento: um relatório STAR * D. Am J Psychiatry 2006; 163: 1905-1917. [Links]

12. Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, et ai. Aumento de medicação após a falha de SSRIs para depressão. N Engl J Med 2006; 354: 1243-1252. [Links]

13. Almeida-Filho N, Lessa I, Magalhaes L, et al. Desigualdade social e desordens depressivas na Bahia, Brasil: interações de gênero, etnia e classe social. Soc Sci Med 2004; 59: 1339-1353. [Links]

14. Szwarcwald CL, Viacava F. [Pesquisa mundial de saúde no Brasil, 2003]. Cad Saude Publica 2005; 21 (Suppl): S4-S5. [Links]

15. Simon GE, Fleck M, Lucas R, et al. Prevalência e preditores de tratamento de depressão em um estudo internacional de atenção primária. Am J Psychiatry 2004; 161: 1626-1634. [Links]

16. Tannous L, Gigante LP, Fuchs SC, et al. Depressão pós-natal no sul do Brasil: prevalência e seus determinantes demográficos e socioeconômicos. BMC Psychiatry 2008; 8: 1. [Links]

17. Blay SL, Andreoli SB, Fillenbaum GG, et al. Morbidez depressiva na vida adulta: prevalência e correlação em um país em desenvolvimento. Am J Geriatr Psychiatry 2007; 15: 790-799. [Links]

18. Fleitlich-Bilyk B, Goodman R. Prevalência de transtornos psiquiátricos infantis e adolescentes no sudeste do Brasil. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004; 43: 727-734. [Links]

19. Castilla-Puentes RC, Secin R, Grau A, et al. Um estudo multicêntrico de transtorno depressivo maior entre pacientes de departamento de emergência em países latino-americanos. Depress Ansiedade 2008; 25: 199-204. [Links]

20. Fraguas R, Jr., Alves TC. [Depressão no Hospital Geral: um estudo de 136 casos]. Rev Assoc Med Bras 2002; 48: 225-230. [Links]

21. Leonard BE. Evidencia de uma lesão bioquímica na depressão. J Clin Psychiatry 2000; 61 (Suplemento 6): S12-S17. [Links]

22. Ruhe HG, Mason NS, Schene AH. O humor está indiretamente relacionado aos níveis de serotonina, norepinefrina e dopamina em seres humanos: uma meta-análise de estudos de depleção de monoamina. Mol Psychiatry 2007; 12: 331-359. [Links]

23. Brunoni A, Lopes M, Fregni F. Uma revisão sistemática e meta-análise de estudos clínicos sobre depressão maior e níveis de BDNF: implicações para o papel da neuroplasticidade na depressão. International J Neuropsychopharmacol 2008; 11: 1169-1180. [Links]

24. Ventimiglia R, Mather PE, Jones BE, et al. As neurotrofinas BDNF, NT-3 e NT-4/5 promovem a sobrevivência e a diferenciação morfológica e bioquímica dos neurônios estriáticos in vitro. Eur J Neurosci 1995; 7: 213-222. [Links]

25. Kuipers SD, Trentani A, Den Boer JA, et al. Correlações moleculares da plasticidade prefrontal prejudicada em resposta ao estresse crônico. J Neurochem 2003; 85: 1312-1323. [Links]

26. Gartner A, Staiger V. secreção de neurotrofina de neurônios do hipocampo evocados por padrões de estimulação elétrica induzindo potencialização a longo prazo. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 6386-6391. [Links]

27. Hamilton JP, Siemer M, Gotlib IH. Volume de Amígdala no transtorno depressivo maior: uma meta-análise de estudos de ressonância magnética. Mol Psychiatry 2008; 13: 993-1000. [Links]

28. Campbell S, Macqueen G. O papel do hipocampo na fisiopatologia da depressão maior. J Psychiatry Neurosci 2004; 29: 417-426. [Links]

29. Maeda F, Keenan JP, Pascual-Leone A. Asymetria interhemisférica da excitabilidade cortical motora na depressão maior medida por estimulação magnética transcraniana. Br J Psychiatry 2000; 177: 169-173. [Links]

30. Bajwa S, Bermpohl F, Rigonatti SP, et al. Impediu interações inter-hemisféricas em pacientes com depressão maior. J Nerv Ment Dis 2008; 196: 671-677. [Links]

31. Janocha A, Pilecki W, Bolanowski M, et al. Asymmetria cerebral interhemisférica detectada por VEPS em pacientes diabéticos com depressão reconhecida. Neuro Endocrinol Lett 2009; 30: 119-124. [Links]

32. Grimm S, Beck J, Schuepbach D, et al. O desequilíbrio entre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo e direito na depressão maior está relacionado ao julgamento emocional negativo: um estudo de IRMF em transtorno depressivo grave grave. Biol Psychiatry 2008; 63: 369-376. [Links]

33. Koenigs M, Grafman J. A neuroanatomia funcional da depressão: papéis distintos para o córtex pré-frontal ventromedial e dorsolateral. Behav Brain Res 2009; 201: 239-243. [Links]

34. Maletic V, Robinson M, Oakes T, et al. Neurobiologia da depressão: uma visão integrada das principais descobertas. Int J Clin Pract 2007; 61: 2030-2040. [Links]

35. Stumpf WE, Sar M, Keefer DA. Distribuição anatômica do estrogênio no sistema nervoso central do rato, do rato, da musaraña da árvore e do macaco esquilo. Adv Biosci 1975; 15: 77-88. [Links]

36. Holsboer F. moduladores de hormona de liberação de corticotropina e depressão. Curr Opin Investig Drugs 2003; 4: 46-50. [Links]

37. Greden JF, Kronfol Z, Gardner R, et al. Teste de supressão de dexametasona e seleção de medicamentos antidepressivos. J Affect Disord 1981; 3: 389-396. [Links]

38. Schutter DJ, van Honk J. Uma perspectiva endócrina sobre o papel dos hormônios esteróides na eficácia do tratamento antidepressivo da estimulação magnética transcraniana. Psychoneuroendocrinology 2009; [Epub antes da impressão] [Links] .

39. Stahl SM. A psicofarmacologia essencial de Stahl: base neurocientífica e implicações práticas: Cambridge University Press, 2009. [Links]

40. Bini L. Pesquisas experimentais sobre ataques epilépticos induzidos pela corrente elétrica. American Journal of Psychiatry 1938; 94 (Suppl): S172-S174. [Links]

41. Small JG, Milstein V, Miller MJ, et ai. Evidências clínicas, neuropsicológicas e EEG para mecanismos de ação da ECT. Convuls Ther 1988; 4: 280-291. [Links]

42. Marano CM, Phatak P, Vemulapalli UR, et al. Aumento da concentração plasmática do fator neurotrófico derivado do cérebro com terapia eletroconvulsiva: um estudo piloto em pacientes com depressão maior. J Clin Psychiatry 2007; 68: 512-517. [Links]

43. Holtzmann J, Polosan M, Baro P, et al. [ECT: da plasticidade neuronal aos mecanismos subjacentes ao efeito da medicação antidepressiva]. Encephale 2007; 33: 572-578. [Links]

44. Staton RD, Enderle JD, Gerst JW. O padrão eletroencefalográfico durante a terapia eletroconvulsiva: V. Observações sobre as origens da energia delta da fase III e o mecanismo de ação da ECT. Clin Electroencephalogr 1988; 19: 176-198. [Links]

45. Grupo UER. Eficácia e segurança da terapia eletroconvulsiva em transtornos depressivos: uma revisão sistemática e meta-análise. Lancet 2003; 361: 799-808. [Links]

46. Pagnin D, de Queiroz V, Pini S, et al. Eficácia da ECT na depressão: uma revisão meta-analítica. J ECT 2004; 20: 13-20. [Links]

47. Kho KH, van Vreeswijk MF, Simpson S, et ai. Uma meta-análise da eficácia da terapia eletroconvulsiva na depressão. J ECT 2003; 19: 139-147. [Links]

48. Sackeim HA, Prudic J, Fuller R, et al. Os efeitos cognitivos da terapia eletroconvulsiva em ambientes comunitários. Neuropsicofarmacologia 2007; 32: 244-254. [Links]

49. Fregni F, Pascual-Leone A. Visão tecnológica: estimulação cerebral não invasiva em perspectivas de neurologia sobre o potencial terapêutico de rTMS e tDCS. Nat Clin Pract Neurol 2007; 3: 383-393. [Links]

50. Pascual-Leone A, Tarazona F, Keenan J, et al. Estimulação magnética transcraneal e neuroplasticidade. Neuropsychologia 1999; 37: 207-217. [Links]

51. Ilic TV, Ziemann U. Explorando a plasticidade cortical do motor usando estimulação magnética transcraniana em seres humanos. Ann NY Acad Sci 2005; 1048: 175-184. [Links]

52. Chen R, Classen J, Gerloff C, et al. Depressão da excitabilidade do córtex motor por estimulação magnética transcraniana de baixa freqüência. Neurology 1997; 48: 1398-1403. [Links]

53. Esser SK, Huber R, Massimini M, et al. Uma demonstração direta de LTP cortical em humanos: um estudo combinado de TMS / EEG. Brain Res Bull 2006; 69: 86-94. [Links]

54. Fregni F, Boggio PS, Valle AC, et al. Efeitos homeostáticos dos níveis plasmáticos de valproato nas alterações de excitabilidade corticospinal induzidas por 1 rTMS em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil. Clin Neurophysiol 2006; 117: 1217-1227. [Links]

55. Steele JD, Currie J, Lawrie SM, et al. Anormalidade funcional cortical pré-frontal no transtorno depressivo maior: meta-análise estereotáxica. J Affect Disord 2007; 101: 1-11. [Links]

56. Martin JL, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, et al. Estimulação magnética transcraniana repetitiva para o tratamento da depressão. Revisão sistemática e meta-análise. Br J Psychiatry 2003; 182: 480-491. [Links]

57. Couturier JL. Eficácia da estimulação magnética transcraniana repetitiva de taxa rápida no tratamento da depressão: uma revisão sistemática e meta-análise. J Psychiatry Neurosci 2005; 30: 83-90. [Links]

58. Gross M, Nakamura L, Pascual-Leone A, et al. O tratamento com repetição de estimulação magnética transcraniana (rTMS) para depressão melhorou? Uma revisão sistemática e meta-análise comparando os estudos anteriores com os anteriores de rTMS. Acta Psychiatr Scand 2007; 116: 165-173. [Links]

59. Schutter DJ. Eficácia antidepressiva da estimulação magnética transcraniana de alta freqüência sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo em projetos controlados por farsa em dupla ocultação: uma meta-análise. Psychol Med 2009; 39: 65-75. [Links]

60. Lam RW, Chan P, Wilkins-Ho M, et ai. Estimulação magnética transcraniana repetitiva para depressão resistente ao tratamento: uma revisão sistemática e metaanálise. Can J Psychiatry 2008; 53: 621-631. [Links]

61. O'Reardon JP, Cristancho P, Pilania P, et ai. Pacientes com um episódio depressivo maior que respondem ao tratamento com estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS) são resistentes aos efeitos da depleção rápida de triptofano. Depres Anxiety 2007; 24: 537-544. [Links]

62. Lisanby SH, Husain MM, Rosenquist PB, et ai. Estimulação magnética transcraniana repetitiva pré-frontal esquerda diária no tratamento agudo da depressão maior: preditores clínicos de desfecho em um ensaio clínico controlado aleatorizado multisite. Neuropsicofarmacologia 2009; 34: 522-534. [Links]

63. Brunoni AR, Fraguas R Jr., Fregni F. Intervenções farmacológicas e somáticas para o episódio depressivo agudo: foco na eficácia e tolerabilidade. Gestão de Riscos Clinica. Na imprensa. [Links]

64. Rossini D, Magri L, Lucca A, et ai. O rTMS apressa a resposta ao escitalopram, sertralina ou venlafaxina em pacientes com transtorno depressivo maior? Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por farsa. J Clin Psychiatry 2005; 66: 1569-1575. [Links]

65. Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP, et al. A estimulação magnética transcraneal acelera o efeito antidepressivo da amitriptilina na depressão severa: um estudo duplo-cego controlado por placebo. Biol Psychiatry 2005; 57: 162-166. [Links]

66. Bretlau LG, Lunde M, Lindberg L, et ai. Estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS) em combinação com escitalopram em pacientes com depressão maior resistente ao tratamento: um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por farsa. Farmacopsiquiatria 2008; 41: 41-47. [Links]

67. Herwig U, Fallgatter AJ, Hoppner J, et al. Efeitos antidepressivos da estimulação magnética transcraniana aumentativa: ensaio multicêntrico randomizado. Br J Psychiatry 2007; 191: 441-448. [Links]

68. Bares M, Kopecek M, Novak T, et al. Baixa freqüência (1 Hz), estimulação magnética transcraniana pré-frontal direita (rTMS) em comparação com venlafaxina ER no tratamento de depressão resistente: estudo duplo-cego, de um único centro, randomizado. J Affect Disord 2009; 118: 94-100. [Links]

69. Fitzgerald PB, Benitez J, de Castella AR, et al. Estudo naturalista do uso da estimulação magnética transcraniana no tratamento da recaída depressiva. Aust NZJ Psychiatry 2006; 40: 764-768. [Links]

70. Demirtas-Tatlidede A, Mechanic-Hamilton D, Press DZ, et al. Um estudo aberto e prospectivo de estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS) no tratamento a longo prazo da depressão refratária: reprodutibilidade e duração do efeito antidepressivo em pacientes sem medicação. J Clin Psychiatry 2008; 69: 930-934. [Links]

71. Cohen RB, Boggio PS, Fregni F. Fatores de risco para recidiva após remissão com estimulação magnética transcraniana repetitiva para o tratamento da depressão. Depress Ansiedade 2009; 26: 682-688. [Links]

72. Loo CK, McFarquhar TF, Mitchell PB. Uma revisão da segurança da estimulação magnética transcraniana repetitiva como um tratamento clínico para a depressão. Int J Neuropsychopharmacol 2008; 11: 131-147. [Links]

73. Xia G, Gajwani P, Muzina DJ, et al. Mania emergente do tratamento em depressão unipolar e bipolar: foco na estimulação magnética transcraniana repetitiva. Int J Neuropsychopharmacol 2008; 11: 119-130. [Links]

74. Schutter DJ. Eficácia antidepressiva da estimulação magnética transcraniana de alta freqüência sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo em projetos controlados por farsa em dupla ocultação: uma meta-análise. Psychol Med 2009; 39: 65-75. [Links]

75. Hoppner J, Schulz M, Irmisch G, et al. Eficácia antidepressiva de dois procedimentos diferentes de rTMS. Alta freqüência sobre a esquerda versus baixa freqüência sobre o córtex pré-frontal direito em comparação com a estimulação simulada. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2003; 253: 103-109. [Links]

76. Kauffmann CD, Cheema MA, Miller BE. Estimulação magnética transcraniana pré-frontal lenta como tratamento para depressão resistente a medicamentos: um estudo duplo-cego, controlado por placebo. Depress Ansiedade 2004; 19: 59-62. [Links]

77. Fitzgerald PB, Benitez J, de Castella A, et al. Um ensaio randomizado e controlado de estimulação magnética transcraniana repetitiva bilateral sequencial para depressão resistente ao tratamento. American J Psychiatry. 2006; 163: 88-94. [Links]

78. Wassermann EM. Risco e segurança da estimulação magnética transcraniana repetitiva: relatório e diretrizes sugeridas do Workshop Internacional sobre a Segurança da Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva, de 5 a 7 de junho de 1996. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1998; 108: 1-16. [Links]

79. Nahas Z, Kozel FA, Li X, et al. Tratamento de estimulação magnética transcraniana pré-frontal esquerda (TMS) da depressão no transtorno afetivo bipolar: estudo piloto de segurança e eficácia aguda. Bipolar Disord 2003; 5: 40-47. [Links]

80. Mosimann UP, Schmitt W, Greenberg BD, et al. Estimulação magnética transcraniana repetitiva: um tratamento adjunto putativo para depressão maior em pacientes idosos. Psychiatry Res 2004; 126: 123-133. [Links]

81. Mogg A, Pluck G, Eranti SV, et ai. Um ensaio controlado randomizado com acompanhamento de 4 meses da estimulação magnética transcraniana repetitiva adjuvante do córtex pré-frontal esquerdo para depressão. Psychol Med 2008; 38: 323-333. [Links]

82. Loo CK, Mitchell PB, McFarquhar TF, et al. Um teste controlado por farsa da eficácia e segurança do rTMS duas vezes por dia na depressão maior. Psychol Med 2007; 37: 341-349. [Links]

83. Brunoni A, Fregni F. Melhorando o desenho de ensaios de estimulação cerebral não-invasiva. Int J Methods Psychiatr Res Em imprensa. [Links]

84. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, et al. Rede canadense para tratamento de humor e ansiedade (CANMAT) e atualização internacional das estatísticas de CANMAT para o tratamento de pacientes com transtorno bipolar: atualização 2009. Bipolar Disord 2009; 11: 225-255. [Links]

85. Dolberg OT, Dannon PN, Schreiber S, et ai. Estimulação magnética transcraneal em pacientes com depressão bipolar: estudo duplo cego e controlado. Bipolar Disord 2002; 4 (Suppl. 1): S94-S95. [Links]

86. Cohen RB, Carvalho M, Goncalves L, et al., Editores. RTMS no tratamento de depressão bipolar resistente. Congresso Brasileiro de Psiquiatria. Salvador (BA), 2004. [Links]

87. Tamas RL, Menkes D, El-Mallakh RS. Pesquisa estimulante: estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por farsa, de estimulação magnética transcraniana lenta em pacientes bipolares deprimidos. J Neuropsiquiatria Clin Neurosci 2007; 19: 198-199. [Links]

88. Dell'Osso B, Mundo E, D'Urso N, et al. Estimulação magnética transcraniana explorada repetitiva aumentada (rTMS) na depressão bipolar resistente a medicamentos. Bipolar Disord 2009; 11: 76-81. [Links]

89. Simpson KN, Welch MJ, Kozel FA, et al. Custo-efetividade da estimulação magnética transcraniana no tratamento da depressão maior: uma análise da economia da saúde. Adv Ther 2009; 26: 737. [Links]

90. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, et al. Estimulação transitória da corrente direta: estado da arte 2008 Brain Stimulat 2008; 1: 206-223. [Links]

91. Arfai E, Theano G, Montagu JD, et ai. Um estudo controlado da polarização na depressão. Br J Psychiatry 1970; 116: 433-434. [Links]

92. Redfearn JW, Lippold OC, Costain R. Um relato preliminar dos efeitos clínicos da polarização do cérebro em certos distúrbios psiquiátricos. Br J Psychiatry 1964; 110: 773-785. [Links]

93. Nitsche MA, Boggio PS, Fregni F, et al. Tratamento da depressão com estimulação transcraniana de corrente contínua (TDCS): uma revisão. Exp Neurol 2009; 219: 14-19. [Links]

94. Murphy DN, Boggio P, Fregni F. Estimulação de corrente contínua transcraniana como uma ferramenta terapêutica para o tratamento da depressão maior: insights de estudos clínicos passados e recentes. Curr Opin Psychiatry 2009; 22: 306-311. [Links]

95. Ferrucci R, Bortolomasi M, Vergari M, et al. Estimulação de corrente contínua transcraniana em depressão grave grave e resistente a fármacos. J Affect Disord 2009; 118: 215-219. [Links]

96. Nitsche MA, Kuo MF, Karrasch R, et al. A serotonina afeta a neuroplasticidade transcraniana induzida pela corrente direta em humanos. Biol Psychiatry 2009; 66: 503-508. [Links]

97. Anderson WS LF. Introspecção cirúrgica: estimulação cerebral profunda para distúrbios do movimento. Nat Clin Pract Neurol 2006; 2: 310-320. [Links]

98. Lujan JL, Chaturvedi A, McIntyre CC. Acompanhando os mecanismos de estimulação cerebral profunda para distúrbios neuropsiquiátricos. Front Biosci 2008; 13: 5892-5904. [Links]

99. Benabid AL, Pollack P, Gervason C, et al. Supressão a longo prazo do tremor por estimulação crônica do núcleo talalâmico intermédio ventral. Lancet 1991; 337: 403-406. [Links]

100. Benabid AL, Pollack P, Louveau A, et al. Cirurgia estereotáxica combinada (talamotomia e estimulação) do núcleo talâmico VIM para doença bilateral de Parkinson. Appl Neurophysiol 1987; 50: 344-346. [Links]

101. Greenburg BD, Malone DA, Friehs GM, et al. Resultados de três anos na estimulação cerebral profunda para transtorno obsessivo-compulsivo altamente resistente. Neuropsicofarmacologia 2006; 31: 2284-2393. [Links]

102. Jimenez F, Velasco F, Salin-Pascual R, et ai. Um paciente com um distúrbio de depressão maior resistente tratado com estimulação cerebral profunda no pedúnculo talalâmico inferior. Neurocirurgia 2005; 57: 585-593. [Links]

103. Kosel M, Sturm V, Frick C, et al. Melhoria do humor após a estimulação cerebral profunda para o globus pallidus interno para discinesia tardia em um paciente que sofre de depressão maior. J Psychiatr Res 2007; 41: 801-803. [Links]

104. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, et ai. Estimulação cerebral profunda para depressão resistente ao tratamento. Neuron 2005; 45: 651-660. [Links]

105. McNeely HE, Mayberg HS, Lozano AM, et ai. Impacto neuropsicológico da estimulação cerebral profunda Cg25 para depressão resistente ao tratamento: resultados preliminares ao longo de 12 meses. J Nerv Ment Dis 2008; 196: 405-410. [Links]

106. Lamberg L. Interesse crescente em terapias eletroconvulsivas e outras estimulas cerebrais. JAMA 2007; 298: 1147-1149. [Links]

107. Schultz D. Carta de Aprovação: sistema de terapia VNS - P970003s050. Rockville: administração de alimentos e drogas; 2005; Disponível em: http://www.fda.gov/cdrh/PDF/p970003s050a.pdf . [Links]

108. Marangell LB MM, Jurdi RA, Zboyan H. Terapia de neuroestimulação na depressão: uma revisão das novas modalidades. Acta Psychiatr Scand 2007; 116: 174-181. [Links]

109. Foley JO DF. Estudos quantitativos do nervo vago em cat. I. A proporção de estudos sensoriais e motores. J Comp Neurol 1937; 67: 49-67. [Links]

110. Van Bockstaele EJ, Peoples J, Valentino RJ, AE. Bennett Research Award. Base anatômica para a regulação diferencial da região rostrolateral peri-locus coeruleus por aferentes límbicos. Biol Psychiatry 1999; 46: 1352-1363. [Links]

111. George MS, Post PR, Ketter TA, et al. Mecanismos neurais de distúrbios do humor. Curr Rev Distúrbios de ansiedade do humor 1997; 1: 71-83. [Links]

112. George MS, Lisanby SH, Rush AJ, et al. Estimulação do nervo vago: uma nova ferramenta para pesquisa e terapia do cérebro. Biol Psychiatry 2000; 47: 287-295. [Links]

113. Drevets W. Estudos de neuroimagem de transtornos de humor. Biol Psychiatry 2000; 48: 813-829. [Links]

114. Dumitriu D CK, Alterman R, Mathew S. Terapêutica neuroestimuladora no manejo da depressão resistente ao tratamento com foco na estimulação cerebral profunda. Mount Sinai J of Med 2008; 75: 263-275. [Links]

115. Daban C, Martinez-Aran A, Cruz N, et ai. Segurança e eficácia da estimulação do nervo vago em depressão resistente ao tratamento. Uma revisão sistemática. J Affect Disord 2008; 110: 1-15. [Links]

116. Kirsch DL, Smith RB. O uso da estimulação da eletroterapia craniana no tratamento da dor crônica: uma revisão. NeuroRehabilitation. 2000; 14: 85-94. [Links]

117. Cassem ND, Papakostas GI, Fava M, et al. Hospital Geral de Massachusetts, Manual do Hospital Geral de Psiquiatria. Boston: Elsevier; 2004. [Links]

118. Kanaan RA, Lepine JP, Wessely SC. A associação ou não das síndromes somáticas funcionais. Psychosom Med 2007; 69: 855-859. [Links]

119. Carretero B, Martin MJ, Juan A, et ai. Estimulação magnética transcraniana de baixa frequência em pacientes com fibromialgia e depressão maior. Pain Med 2009; 10: 748-753. [Links]

120. Passard A, Attal N, Benadhira R, et al. Efeitos da estimulação magnética transcraniana unilateral repetitiva do córtex motor em dor generalizada crônica na fibromialgia. Brain 2007; 130: 2661-2670. [Links]

121. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, et ai. Um estudo aleatorizado, controlado por fumaça, prova de princípio da estimulação transcraniana de corrente direta para o tratamento da dor na fibromialgia. Arthritis Rheum 2006; 54: 3988-3998. [Links]

122. Kaplan MM, Young JB. Desodemação anormal do hormônio da tiróide em tecidos de camundongos ob / ob e db / db obesos. Endocrinology 1987; 120: 886-893. [Links]

123. Rizzo V, Crupi D, Bagnato S, et ai. Resposta neuronal à estimulação magnética transcraniana no hipotireoidismo adulto e efeito do tratamento de reposição. J Neurol Sci 2008; 266: 38-43. [Links]

124. Bonavita V, Iavarone A, Sorrentino G. Depressão em doenças neurológicas: uma revisão. Arch Gerontol Geriatr 2001; 7 (Suppl): S49-S66. [Links]

125. Domingues RB, Costa EA, da Silva A, Jr., et al. Correlação entre subtipos de enxaqueca e depressão. Arq Neuropsiquiatr 2008; 66: 485-487. [Links]

126. Fuller-Thomson E, Brennenstuhl S. A associação entre depressão e epilepsia em uma amostra nacionalmente representativa. Epilepsia 2009; 50: 1051-1058. [Links]

127. Mendes MF, Tilbery CP, Balsimelli S, et al. [Depressão na esclerose múltipla recidivante-remitente]. Arq Neuropsiquiatr 2003; 61: 591-595. [Links]

128. Strober LB, Arnett PA. Avaliação da depressão em três pessoas idosas, com doenças médicas, doença de Alzheimer, doença de Parkinson e AVC. Clin Neuropsychol 2009; 23: 205-230. [Links]

129. Tatsch MF, Bottino CM, Azevedo D, et al. Sintomas neuropsiquiátricos na doença de Alzheimer e deficientes cognitivos, idosos não-desenvolvidos de uma amostra baseada na comunidade no Brasil: prevalência e relação com a gravidade da demência. Am J Geriatr Psychiatry 2006; 14: 438-445. [Links]

130. Benedetti F, Bernasconi A, Pontiggia A. Depressão e distúrbios neurológicos. Curr Opin Psychiatry 2006; 19: 14-18. [Links]

131. Jorge RE, Robinson RG, Tateno A, et al. Estimulação magnética transcraniana repetitiva como tratamento da depressão pós-passagem: um estudo preliminar. Biol Psychiatry 2004; 55: 398-405. [Links]

132. Dragasevic N, Potrebic A, Damjanovic A, et al. Eficácia terapêutica da estimulação magnética transcraniana repetitiva tardia pré-frontal bilateral em pacientes deprimidos com doença de Parkinson: estudo aberto. Mov Disord 2002; 17: 528-532. [Links]

133. Cardoso EF, Fregni F, Martins Maia F, et al. O tratamento com rTMS para depressão na doença de Parkinson aumenta as respostas BOLD no córtex pré-frontal esquerdo. Int J Neuropsychopharmacol 2008; 11: 173-183. [Links]

134. Epstein CM, Evatt ML, Funk A, et al. Um estudo aberto de estimulação magnética transcraniana repetitiva em depressão resistente ao tratamento com doença de Parkinson. Clin Neurophysiol 2007; 118: 2189-2194. [Links]

135. Fregni F, Santos CM, Myczkowski ML, et ai. A estimulação magnética transcraneal repetitiva é tão eficaz quanto a fluoxetina no tratamento da depressão em pacientes com doença de Parkinson. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 1171-1174. [Links]

136. Fregni F, Boggio PS, Bermpohl F, et al. Efeito de placebo imediato na doença de Parkinson: o alívio subjetivo é acompanhado de melhorias objetivas? Eur Neurol 2006; 56: 222-229. [Links]

137. Fregni F, Schachter SC, Pascual-Leone A. Tratamento de estimulação magnética transcraneal para epilepsia: também pode melhorar a depressão e vice-versa? Epilepsy Behav 2005; 7: 182-189. [Links]

138. Harden CL, Pulver MC, Ravdin LD, et al. Um estudo piloto de humor em pacientes com epilepsia tratados com estimulação do nervo vago. Epilepsy Behav 2000; 1: 93-99. [Links]

139. Parikh RM, Lipsey JR, Robinson RG, et al. Estudo longitudinal de dois anos de distúrbios de humor pós-AVC: mudanças dinâmicas nos correlatos de depressão em um e dois anos. Stroke 1987; 18: 579-584. [Links]

140. Hackett ML, Yapa C, Parag V, et al. Freqüência de depressão após AVC: revisão sistemática de estudos observacionais. Stroke 2005; 36: 1330-1340. [Links]

141. Paolucci S. Epidemiologia e tratamento da depressão pós-AVC. Neuropsychiatr Dis Treat 2008; 4: 145-154. [Links]

142. Robinson RG. Depressão pós-transtorno: prevalência, diagnóstico, tratamento e progressão da doença. Biol Psychiatry 2003; 54: 376-387. [Links]

143. Kim P, Warren S, Madill H, et ai. Qualidade de vida de sobreviventes de AVC. Qual Life Res 1999; 8: 293-301. [Links]

144. Rei RB. Qualidade de vida após acidente vascular cerebral. Stroke 1996; 27: 1467-1472. [Links]

145. Morris PL, Robinson RG, Andrzejewski P, et al. Associação de depressão com mortalidade pós-secundária de 10 anos. Am J Psychiatry 1993; 150: 124-129. [Links]

146. Duncan PW, Zorowitz R, Bates B, et al. Gerenciamento de cuidados de reabilitação de AVC adultos: uma diretriz de prática clínica. Stroke 2005; 36: 100-143. [Links]

147. Chen Y, Guo JJ. Meta-análise do tratamento antidepressivo para pacientes com depressão pós-transtorno. Stroke 2006; 37: 1365-1367. [Links]

148. Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, et ai. Nortriptilina versus fluoxetina no tratamento da depressão e na recuperação a curto prazo após AVC: um estudo duplo-cego controlado por placebo. Am J Psychiatry 2000; 157: 351-359. [Links]

149. Jorge RE, Moser DJ, Acion L, et al. Tratamento da depressão vascular usando estimulação magnética transcraniana repetitiva. Arch Gen Psychiatry 2008; 65: 268-276. [Links]

150. Boroojerdi B, Phipps M, Kopylev L, et al. Melhorando o raciocínio analógico com rTMS sobre o córtex pré-frontal esquerdo. Neurology 2001; 56: 526-528. [Links]

151. Moser DJ, Jorge RE, Manes F, et al. Melhoria do funcionamento executivo após estimulação magnética transcraniana repetitiva. Neurologia 2002; 58: 1288-1290. [Links]

152. Hinkelmann K, Moritz S, Botzenhardt J, et ai. Insuficiência cognitiva na depressão maior: associação com cortisol salivar. Biol Psychiatry 2009; [Epub antes da impressão] [Links] .

153. Saez-Fonseca JA, Lee L, Walker Z. Resultado a longo prazo da pseudodementia depressiva em idosos. J Affect Disord 2007; 101: 123-129. [Links]

154. McCall WV, Dunn AG. Os déficits cognitivos estão associados ao comprometimento funcional em pacientes gravemente deprimidos. Psiquiatria Res 2003; 121: 179-184. [Links]

155. Brooks JO, Hoblyn JC. Custos neurocognitivos e benefícios de medicamentos psicotrópicos em adultos mais velhos. J Geriatr Psychiatry Neurol 2007; 20: 199-214. [Links]

156. Vanderhasselt MA, De Raedt R, Leyman L, et ai. Os efeitos agudos da estimulação magnética transcraniana repetitiva no controle da atenção estão relacionados aos resultados antidepressivos. J Psychiatry Neurosci 2009; 34: 119-126. [Links]

157. Fitzgerald PB, McQueen S, Herring S, et al. Um estudo da eficácia da estimulação magnética transcraniana do córtex pré-frontal esquerdo de alta freqüência na depressão maior em pacientes que não responderam à estimulação do lado direito. Psiquiatria Res 2009; 169: 12-15. [Links]

158. Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, et al. Tratamento da depressão maior com estimulação transcraniana de corrente direta. Bipolar Disord 2006; 8: 203-204. [Links]

159. Bermpohl F, Fregni F, Boggio PS, et al. Efeito da estimulação magnética transcraniana de baixa freqüência em uma tarefa afetiva go / no-go em pacientes com depressão maior: papel do estímulo e severidade da depressão. Psiquiatria Res 2006; 141: 1-13. [Links]

160. Boggio PS, Bermpohl F, Vergara AO, et ai. Melhoria do desempenho da tarefa Go-no-go após a estimulação anormal da CC transcraniana do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo na depressão maior. J Affect Disord 2007; 101: 91-98. [Links]

161. Fregni F, Pascual-Leone A. Estimulação magnética transcraniana para o tratamento da depressão em distúrbios neurológicos. Curr Psychiatry Rep 2005; 7: 381-390. [Links]

162. Boggio PS, Fregni F, Bermpohl F, et ai. Efeito do TMS repetitivo e fluoxetina na função cognitiva em pacientes com doença de Parkinson e depressão concomitante. Mov Disord 2005; 20: 1178-1184. [Links]

163. Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, et al. Efeitos da estimulação transcraniana de corrente direta na memória funcional em pacientes com doença de Parkinson. J Neurol Sci 2006; 249: 31-38. [Links]

164. Hu R, Eskandar E, Williams Z. Papel da estimulação cerebral profunda na modulação da formação e recuperação da memória. Neurosurg Focus. 2009 Jul; 27 (1): E3. [Links]

165. Troster AI. Neuropsicologia da estimulação cerebral profunda em neurologia e psiquiatria. Front Biosci 2009; 14: 1857-1879. [Links]

166. Schoenberg MR, Mash KM, Bharucha KJ, et al. Parâmetros de estimulação cerebral profunda associados a alterações neuropsicológicas na estimulação do núcleo subtalâmico para a doença de Parkinson refratária. Stereotact Funct Neurosurg 2008; 86: 337-344. [Links]

167. Heo JH, Lee KM, Paek SH, et al. Os efeitos da estimulação nervosa profunda do núcleo subtálmico bilateral (STN DBS) na cognição na doença de Parkinson. J Neurol Sci 2008; 273: 19-24. [Links]

168. Haber SN, Brucker JL. Circuitos cognitivos e limbicos que são afetados pela estimulação cerebral profunda. Front Biosci 2009; 14: 1823-1834. [Links]

169. Brunoni AR, Lopes M, Kaptchuk TJ, et ai. Resposta ao placebo de ensaios não-farmacológicos e farmacológicos na depressão maior: uma revisão sistemática e meta-análise. Plos One 2009; 4: 4824. [Links]

170. Herrmann LL, Ebmeier KP. Fatores que modificam a eficácia da estimulação magnética transcraniana no tratamento da depressão: uma revisão. The Journal of clinical psychiatry 2006; 67: 1870-1876. [Links]

171. Rigonatti SP, Boggio PS, Myczkowski ML, et al. Estimulação de corrente contínua transcraniana e fluoxetina para o tratamento da depressão. Eur Psychiatry 2008; 23: 74-76. [Links]

Correspondência:
Felipe Fregni
Laboratório de Neuromodulação Spaulding Reabilitação Hospital e Centro de Estimulação Cerebral Não-invasiva
Beth Israel Deaconess Medical Center Harvard Medical School
330 Brookline Ave - KS 452
Boston, MA 02215, EUA
E-mail: ffregni@bidmc.harvard.edu

Recebido 24 de setembro de 2009
Aceito em 29 de setembro de 2009

Todo o conteúdo desta revista, exceto quando indicado de outra forma, está licenciado sob uma Licença Creative Commons Atribuição

R. Vergueiro, 1353 sl.1404 - Ed. Top Towers Offices Torre Norte
04101-000 São Paulo SP Brasil
Tel .: +55 11 3884-2042
Fax: +55 11 5084-9463
e-Mail
revista.arquivos@abneuro.org