

## **Efeitos da Eletroconvulsoterapia sobre parâmetros de plasticidade Tratamento da Depressão Resistente: Achados sobre plasticidade cerebral.**

GIOVANNA CARVALHO RODRIGUES FERNANDES<sup>1</sup>; PAULO VICTOR SANTOS DE CARVALHO<sup>2</sup>; RENATA SILVEIRA DE CARVALHO<sup>2</sup>, STEFANI SOUZA DA SILVA<sup>2</sup>, ROBERTO FARINA DE ALMEIDA<sup>3</sup>, LEANDRO CIULLA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – gio.carvalho.rf@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – paulodecarvalhogt@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – renatacarvalho2501@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – stefanisilva6@hotmail.com

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – roberto.almeida@ufpel.edu.br

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – ciullaleandro@gmail.com

### **1. INTRODUÇÃO**

Um dos grandes desafios da medicina moderna está no tratamento dos transtornos psicológicos, entre eles o Transtorno Depressivo Maior se destaca, afetando cerca de 5% da população global (LEE, 2020). Ademais, mesmo com diversas medicações antidepressivas no mercado, mais da metade dos pacientes com depressão não respondem a primeira linha de tratamento (RÉUS, 2019), sendo que, parte desses pacientes chegam a se enquadrar em Transtorno Depressivo Resistente a Tratamento, pacientes não responsivos a dois tratamentos farmacológicos realizados de forma adequada (VOINESKOS, 2020). Nesse cenário, a eletroconvulsoterapia entra como alternativa ou complemento aos tratamentos farmacológicos, inclusive tem se mostrado eficiente em casos refratários.

Apesar de já ser uma forma de terapia com eficácia e segurança inquestionável em muitos países, seu mecanismo de ação e efeitos celulares ainda não são bem estabelecidos. Além disso, muitos médicos e pacientes encaram a eletroconvulsoterapia (ECT) com relutância, por medo de uma possível injúria cerebral (KELLNER, 2020).

Nesse sentido, uma das hipóteses mais estudadas por pesquisadores modernos para explicar o mecanismo pelo qual o ECT atua na melhora ou até mesmo remissão da depressão, está no mecanismo da plasticidade cerebral. Seguindo essa hipótese, a eletroconvulsoterapia atuaria modulando as células neuronais de forma a criar novas sinapses ou reformular as já existentes. A neuroplasticidade pode ser avaliada por meio de marcadores como Doublercortin ou Stathmin 1, os quais indicam a presença de alterações na morfologia cerebral, e de BDNF, um indutor da neurogênese e da homeostasia neuronal. A hipótese da lesão neuronal também é estudada, a fim de esclarecer a possibilidade de injúria cerebral decorrente da eletroconvulsoterapia.

A partir disso, por meio de uma revisão narrativa de estudos clínicos originais e atuais, este trabalho objetiva analisar variações de marcadores de plasticidade cerebral em pacientes que realizaram ECT e sua relação com os efeitos clínicos do tratamento. Além disso, também se analisou o comportamento de marcadores relacionados à lesão cerebral, a fim de avaliar também, possíveis riscos da prática.

### **2. METODOLOGIA**

Apesar dessa ser uma revisão narrativa, foram utilizados critérios de busca a fim de aumentar a transparência e reduzir o viés de seleção para a escolha dos artigos. Fez-se uso dos seguintes parâmetros no Pubmed: ("Electroconvulsive Therapy"[Mesh] OR "electroconvulsive therapy"[tiab] OR ECT[tiab]) AND (neuroplasticity[tiab] OR BDNF[tiab] OR Doublecortin[tiab] OR Stathmin[tiab]) NOT (schizophrenia[Mesh] OR "schizophrenia"[tiab] OR "bipolar disorder"[Mesh] OR "bipolar disorder"[tiab] OR Parkinson[tiab] OR mania[tiab]) NOT (review[pt] OR "case reports"[pt]). A partir desses critérios, foram encontrados 158 artigos, dos quais selecionaram-se artigos que abordam a plasticidade cerebral e lesão cerebral do ECT publicados nos últimos 15 anos.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os diferentes estudos analisados avaliaram uma grande diversidade de marcadores, entre eles, os marcadores de plasticidade cerebral Doublecortin, 9 Stathmin 1 e BDNF, o marcador de degeneração sináptica Neurogranin (Ng) e os marcadores GFAP e Iba 1 relacionados a Injúria e à resposta imune.

Foram encontrados valores significativamente maiores de Doublecortin e Stathmin 1 em análises do tecido cerebral post-mortem de pacientes depressivos que receberam ECT, em relação tanto a pacientes depressivos que não receberam ECT, quanto em pacientes não depressivos e que não receberam ECT (DUKART, 2014). Este mesmo estudo analisou marcadores que estariam relacionados a lesão neuronal, GFAP e Iba 1, e não encontrou diferenças significativamente relevantes entre os grupos amostrais (DUKART, 2014).

A partir da avaliação seriada de níveis séricos e plasmáticos de pacientes com Transtorno Depressivo Maior, outro estudo observou valores significativamente maiores de outro marcador de plasticidade neuronal, BDNF, no soro, após 5 sessões de eletroconvulsoterapia, indicando que no decorrer das sessões, sua via de sinalização teria sido ativada. Entretanto, não foi encontrada uma associação significativa entre alterações nos níveis de BDNF e a resposta terapêutica, apesar de terem encontrado melhora relevante nos sintomas dos pacientes submetidos a eletroconvulsoterapia. (VANICEK, 2019).

O marcador Neurogranin, relacionado ao processo de degeneração sináptica, não apresentou mudança significativa durante o curso do tratamento com ECT, a partir da análise do líquido cefalorraquidiano de pacientes depressivos que se submeteram ao tratamento, não se relacionando com número de sessões ou resposta terapêutica. Apesar disso, níveis basais baixos de Ng, foram correlacionados com a resposta terapêutica, indicando que apesar de aparentar não estar relacionado ao funcionamento do ECT, pode ter envolvimento na fisiopatologia da depressão (KRANASTER, 2017).

Este conjunto de dados complementares, reforça a hipótese da neuroplasticidade como intimamente ligada ao mecanismo de ação da eletroconvulsoterapia, uma vez que, encontrou-se um aumento significativo nos valores dos biomarcadores Doublecortin, Stathmin 1 e BDNF. Nesse sentido, como as alterações se restringiram a neuroplasticidade, mas não a degeneração, pois não houve aumento de neurogranin, fica evidente uma plasticidade generativa.

Ademais, marcadores relacionados à lesão cerebral, GFAP e Iba 1, não apresentaram aumento significativo, reforçando a hipótese de que o mecanismo do ECT e sua resposta terapêutica não se relacionam com a injúria.

Apesar dessas análises terem identificado relação da eletroconvulsoterapia com o aumento de indicadores de neuroplasticidade cerebral, as pesquisas analisadas não foram suficientes para correlacionar a melhora clínica provocada pelo ECT, com a neuroplasticidade.

#### 4. CONCLUSÕES

Faz-se necessário ampliar a análise incluindo a comparação entre marcadores de neuroplasticidade e outros indicadores que possam estar relacionados ao funcionamento do ECT, como marcadores hormonais e de metabolismo. Futuras análises também devem abordar uma variedade maior de marcadores de plasticidade cerebral e lesão neuronal, a fim de validar tais descobertas. Permitindo assim, uma compreensão mais completa e detalhada a respeito do mecanismo de funcionamento da eletroconvulsoterapia. Por fim, outros estudos incluídos na nossa busca serão explorados, a fim de aprofundarmos os achados referentes a marcadores de plasticidade cerebral e a eletroconvulsoterapia

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- DUKART, J. et al. Electroconvulsive therapy-induced brain plasticity determines therapeutic outcome in mood disorders. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 111, n. 3, p. 1156–1161, 30 dez. 2013.
- KELLNER, C. H.; OBBELS, J.; SIENAERT, P. When to consider electroconvulsive therapy (ECT). **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 141, n. 4, 23 dez. 2019.
- KRANASTER, L. et al. Electroconvulsive therapy does not alter the synaptic protein neurogranin in the cerebrospinal fluid of patients with major depression. **Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)**, v. 124, n. 12, p. 1641–1645, dez. 2017.
- LEE, B. et al. National, State-Level, and County-Level Prevalence Estimates of Adults Aged ≥18 Years Self-Reporting a Lifetime Diagnosis of Depression — United States, 2020. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 72, n. 24, 16 jun. 2023.
- RÉUS, G. et al. Strategies for Treatment-Resistant Depression: Lessons Learned from Animal Models. **Molecular Neuropsychiatry**, p. 1–12, 21 maio 2019.
- VANICEK, T. et al. Acute and subsequent continuation electroconvulsive therapy elevates serum BDNF levels in patients with major depression. **Brain Stimulation**, v. 12, n. 4, p. 1041–1050, 1 jul. 2019.
- VOINESKOS, D.; DASKALAKIS, Z. J.; BLUMBERGER, D. M. Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. Volume 16, n. 16, p. 221–234, 21 jan. 2020.