

Alterações morfométricas cerebrais induzidas pela eletroconvulsoterapia em pacientes com depressão resistente ao tratamento: uma revisão de Literatura

Renata Carvalho¹; Augusto Seiti Bernadeli Maniwa, Carlos Akio Yonamine, Stefani Souza da Silva²; Roberto Farina Almeida³; Leandro Ciulla⁴

¹ Universidade Federal de Pelotas – renatacarvalho2501@gmail.com

² Universidade Federal de Pelotas – aumanawa@gmail.com carlos.akio2017@gmail.com stefanisilva6@hotmail.com

³ Universidade Federal de Pelotas – roberto.almeida@ufpel.edu.br

⁴ Universidade Federal de Pelotas - ciullaleandro@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A depressão é uma doença extremamente prevalente no mundo, com uma prevalência de 2% em adultos (FU et al, 2023). Mesmo com avanços da indústria farmacêutica, cerca de $\frac{1}{3}$ dos pacientes tratados são considerados não responsivos a medicação, sendo então chamada de depressão maior resistente a tratamento (DMRT) (WAARDE et al, 2015).

Dante desse cenário, a Eletroconvulsoterapia (ECT) surge como uma alternativa eficaz para casos refratários. A ECT é atualmente a terapia mais rápida e mais efetiva para a redução de sintomas depressivos associados a depressão resistente a tratamento (ZENG et al, 2015). Ela consiste na estimulação elétrica no encéfalo, através de eletrodos, a fim de causar uma convulsão tônico-clônica. Dados indicam que aproximadamente 70% dos pacientes diagnosticados com DMRT apresentam resposta clínica favorável. Outra vantagem da ECT em relação ao tratamento farmacológico padrão é a velocidade em que resultados são obtidos, podendo haver uma remissão total dos sintomas entre 2 a 4 semanas (PIRNIA et al, 2016).

A ECT pode ser executada em duas modalidades: eletrodos unilaterais RUL (right unilateral) e BT bitemporais. Em geral, pacientes iniciam o tratamento com a modalidade RUL, que pode ser alterada para BT frente a resultados ineficazes. A medida de desfecho clínico normalmente é realizada através da escala Hamilton (HAMD-17) ou escala Montgomery-Åsberg (MADRS), sendo considerado um paciente como responsável aquele que apresenta uma redução de pelo menos 50% dos pontos. Mesmo com excelentes resultados, o mecanismo de ação completo da ECT permanece obscuro ainda nos dias de hoje. Uma das facetas de estudo sobre os efeitos da ECT é a neuroplasticidade, a capacidade do cérebro de se adaptar a estímulos através da formação de novas redes neurais. Atualmente, as maneiras de mensurar a neuroplasticidade incluem medições volumétricas do encéfalo, medição da espessura cortical e do campo elétrico (E-field) do encéfalo (DENG et al, 2022).

Esta revisão de literatura tem como objetivo sintetizar as informações presentes em relação a mudanças estruturais do encéfalo associadas a neuroplasticidade obtidas pelo uso de ECT no tratamento da DMRT, a fim de identificar redes neurais comuns que são alteradas com o tratamento e como elas afetam o desfecho clínico.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sobre os mecanismos de ECT em relação a mudanças volumétricas e /ou estruturais do encéfalo. Para tanto, artigos originais foram selecionados no PUBMED utilizando a busca ("Electroconvulsive Therapy"[Mesh] OR "electroconvulsive therapy"[tiab] OR ECT[tiab]) AND (morphology[tiab] OR "brain volume"[tiab]) NOT (schizophrenia[Mesh] OR "schizophrenia"[tiab] OR "bipolar disorder"[Mesh] OR "bipolar disorder"[tiab] OR Parkinson[tiab] OR mania[tiab] OR cancer[tiab]) NOT (review OR "case report") NOT (rat OR mice OR rodent).

Cronologicamente, foram aceitos artigos de no máximo 10 anos atrás (2015). Foram excluídos estudos em que os pacientes apresentavam transtorno afetivo bipolar, que fossem realizados *post mortem* e testes pré-clínicos em roedores ou outros mamíferos. Também foram excluídos 2 artigos indisponíveis através do Portal de Periódicos da CAPES. Após estes critérios excludentes, restaram 12 artigos científicos. A partir deles, foram analisados os principais sítios sujeitos a alterações volumétricas e sua relação com o desfecho clínico observado.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nos estudos incluídos nesta revisão os desfechos morfométricos foram obtidos via ressonância magnética, de forma longitudinal uma antes do início da terapia e outra após a última sessão, em geral entre 24h a 48h após o procedimento. Em conjunto os dados indicam uma melhora significativa (86,36%) nos sintomas depressivos, sendo que 45% dos pacientes apresentaram remissão total (score menor que 7) após a série de ECT (ZENG et al, 2015).

A ECT está associada a muitas alterações volumétricas, mas nem todas estão correlacionadas diretamente com a melhora dos sintomas depressivos. Por exemplo, a mudança na espessura cortical total não se relaciona diretamente com melhora clínica, contudo há uma correlação de efeito positivo especificamente na região das insulas direta e esquerda (VAN EIJDHOVEN et al, 2016). Da mesma forma, o conjunto de evidências destes estudos indica, através da Ressonância Magnética (RM), que a ECT aumenta o volume do hipocampo - e sua atrofia está relacionada com frequência e duração de episódios depressivos em pacientes com DMRT (LAROY, 2019). Todavia, a alteração de volume do hipocampo como um todo não está correlacionada a melhora clínica. (SARTORIUS et al, 2019). De fato, as áreas que apresentam uma forte relação positiva entre aumento do volume e melhora nos sintomas são a cabeça esquerda do subiculum e o parasubiculum direito, especificamente (GRYGLEWSKI, et al, 2018).

Há também uma correlação entre a ECT e aumento de volume da amígdala (VAN EIJDHOVEN et al, 2016), mas somente alterações na região basolateral estão associadas à neuroplasticidade.

Além das mudanças volumétricas, a ECT também reorganiza as conexões entre 8 diferentes áreas do encéfalo: amígdala, giro parahipocampal, polo médio temporal, giro orbital inferior frontal, cortex cingulado anterior, precuneus e giro occipital superior. Destas, as novas conexões envolvendo a amígdala e o para-hipocampo estão relacionadas com uma diminuição da sintomatologia depressiva (ZENG et al, 2015).

Outra medida associada à neuroplasticidade e adquirida através de imagens da RM é a forma e intensidade do campo elétrico (E-field) associado a ECT. Há uma relação direta entre o E-field do hipocampo e a sua própria mudança volumétrica e neuroplasticidade. Contudo, essas duas variáveis não estão

associadas diretamente com a porcentagem de redução do score na escala Hamilton (DENG et al, 2022) e ao desfecho clínico, consequentemente.

4. CONCLUSÕES

Considerando estes achados podemos observar que, de fato, um dos mecanismos de ação da ECT consiste em estimular a neuroplasticidade através da proliferação de células neuronais, culminando em alterações volumétricas. Ademais, na depressão resistente, há hipoatividade do córtex pré-frontal e hiperatividade da amígdala, e as alterações morfométricas induzidas pela ECT parecem restaurar o equilíbrio nestas regiões.

Tais alterações ocorrem principalmente no hipocampo e a amígdala (zonas já associadas à fisiopatogenia da depressão), mas não se limitam a essas regiões. Contudo, a neurogênese explica somente parte das mudanças de volume positivas, outros processos de neuroplasticidade com sinaptogênese e angiogênese, remodelamento dendrítico, alterações glia e incremento da perfusão local também parecem estar envolvidos em diferentes proporções (NUNINGA et al, 2021). Verifica-se então a necessidade de mais estudos para desvendar exatamente como a ECT induz mudanças volumétricas.

Finalmente, alguns estudos mostraram que modificações volumétricas específicas estavam relacionadas ao desfecho clínico do paciente. No futuro, tais marcadores estruturais adquiridos por ressonância magnética podem ser uma ferramenta útil para predizer o desfecho clínico da ECT. Desse modo, os clínicos terão mais informações para auxiliá-los a decidir qual o melhor tratamento a seus pacientes.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FU, Z., ABBOTT, C.C., MILLER, J. et al. Cerebro-cerebellar functional neuroplasticity mediates the effect of electric field on electroconvulsive therapy outcomes. *Transl Psychiatry* v.13, v.43 2023.

VAN WAARDE, J., SCHOLTE, H., VAN OUDHEUSDEN, L. et al. A functional MRI marker may predict the outcome of electroconvulsive therapy in severe and treatment-resistant depression. *Mol Psychiatry* v.20, p.609–614 2015.

PIRNIA, T., JOSHI, S., LEAVER, A. et al. Electroconvulsive therapy and structural neuroplasticity in neocortical, limbic and paralimbic cortex. *Transl Psychiatry* v.6, n.832, 2016.

DENG, ZD., ARGYLEAN, M., MILLER, J. et al. Electroconvulsive therapy, electric field, neuroplasticity, and clinical outcomes. *Mol Psychiatry* v.27, p.1676–1682, 2022.

LAROY M., BOUCKAERT F., Vansteelandt K, et al.; Association between hippocampal volume change and change in memory following electroconvulsive therapy in late-life depression. *Acta Psychiatr Scand*; v.140 n.5, p.435-445, 2019.

GRYGLEWSKI G., BALDINGER-MELICH P., SEIGER R., et al, Structural changes in amygdala nuclei, hippocampal subfields and cortical thickness

following electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: longitudinal analysis. **Br J Psychiatry**; v.214 n.3, p.159-167, 2019.

SARTORIUS A., Demirakca T., BÖHRINGER A., *et al.* Electroconvulsive therapy induced gray matter increase is not necessarily correlated with clinical data in depressed patients. **Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation**, v.12, n.2, p.335 - 343, 2019.

ZENG J.K., LUO Q., DU, L., *et al*, Reorganization of Anatomical Connectome following Electroconvulsive Therapy in Major Depressive Disorder, **Neural Plasticity**, 271674, 8 pages, 2015.

VAN EIJDHOVEN P., MULDERS, P., KWEKKEBOOM, L. *et al.* Bilateral ECT induces bilateral increases in regional cortical thickness. **Transl Psychiatry** 6, v.874, 2016.

NUNINGA, J.O., MANDL R. C. W., JEROEN S., *et al.*, Shape and volume changes of the superior lateral ventricle after electroconvulsive therapy measured with ultra-high field MRI, **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v.317, 2021.