

## FEFEITOS DA ELETROCONVULSOTERAPIA EM PARÂMETROS IMUNOLÓGICOS CENTRAIS EM PACIENTES COM DEPRESSÃO RESISTENTE AO TRATAMENTO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

**AUGUSTO SEITI BERNARDELI MANIWA<sup>1</sup>; CARLOS AKIO YONAMINE<sup>2</sup>;  
GABRIEL CAMARGO DE SOUZA<sup>2</sup>; GIOVANNA CARVALHO RODRIGUES<sup>2</sup>  
FERNANDES<sup>2</sup>; ROBERTO FARINA DE ALMEIDA<sup>3</sup>; LEANDRO CIULLA<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>*Universidade Federal de Pelotas 1 – aumaniwa@gmail.com*

<sup>2</sup>*Universidade Federal de Pelotas – carlos.akio2017@gmail.com; gabriel.camargo@ufpel.edu.br;  
gio.carvalho.rf@gmail.com*

<sup>3</sup>*Universidade Federal de Pelotas – Alemida\_rf@yahoo.com.br; ciullaleandro@gmail.com*

### 1. INTRODUÇÃO

A depressão é uma das condições de saúde mais críticas da medicina contemporânea, sendo, atualmente, a primeira causa de incapacitação no mundo (FRIEDRICH, 2017). Entre os pacientes afetados por um transtorno depressivo maior (TDM), uma porção significativa de pacientes não responde adequadamente a duas ou mais terapias farmacológicas realizadas adequadamente, enquadrando-se, assim, no subgrupo de depressão resistente ao tratamento (DRT). A DRT possui grave impacto na qualidade de vida e no funcionamento diário do indivíduo, e representa um alto risco de morbidade e mortalidade (LEFEBVRE, 2021).

Entre as linhas de tratamento para a DRT, a eletroconvulsoterapia (ECT) é a terapia padrão-ouro dentro da medicina moderna, sendo um método seguro, não farmacológico e eficaz de tratamento (ESPINOZA, 2022). Entretanto, apesar de ampla pesquisa, tanto em laboratórios quanto grandes centros psiquiátricos, o mecanismo por trás do ECT permanece mal compreendido dentro do atual consenso científico (MAFFIOLETTI, 2021).

Entre as várias hipóteses para o funcionamento do ECT, as quais incluem desde modulação da neurotransmissão até o metabolismo intermediário, a modulação do sistema imune é uma das propostas mais promissoras. Essa hipótese sugere que o ECT opere por meio de uma regulação negativa da resposta imunológica, combatendo, assim, os efeitos depressivos no sistema nervoso central, o que normalizaria o funcionamento do cérebro (SINGH, 2017). Diversos estudos, em diferentes clínicas globalmente, que dissertam sobre esse assunto, já foram publicados. Dentre os efeitos mais proeminentes do ECT, em parâmetros inflamatórios e sistêmicos, a avaliação de citocinas pró e anti-inflamatórias é bastante prevalente na literatura (GOLUKSUZ, 2014).

Nesse contexto, o objetivo deste trabalho foi avaliar a possível atuação neuroimunológica do ECT, representada pela variação na concentração de citocinas no sangue venoso pós tratamento, por meio de uma revisão narrativa de estudos clínicos atuais que tratam do assunto.

## 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 (metabolism[tiab] OR neuroplasticity[tiab] OR neurotransmission[tiab] OR hormone\*[tiab] OR genetic\*[tiab] OR epigenetic\*[tiab] OR immune[tiab] OR immunity[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). A partir desses critérios, foram encontrados 456 artigos, dos quais selecionaram-se aqueles que tratam do efeito imune do ECT publicados nos últimos 10 anos.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os diferentes estudos avaliaram diversos tipos de marcadores séricos, o que trouxe certa heterogeneidade aos resultados, entretanto, alguns marcadores mais característicos como IL-1, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  figuraram numa porção significativa dos estudos.

XU (2023) e RYAN (2022) encontraram aumento de IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-10 em pacientes com TDM, entretanto, em nenhum dos dois estudos o ECT reduziu a concentração desses marcadores. Ainda, ALLEN (2018) revelou ausência de diferença nos níveis de IL-6, IL-8, IL-10, IFN- $\gamma$  entre pacientes com indicação para ECT e controles saudáveis e não comprovou diferença significativa em nenhum desses marcadores após ECT. Além disso, RYAN (2022) e ALLEN (2018) também classificaram os pacientes em respondentes e não respondentes. Entretanto, nenhum dos dois estudos conseguiu estabelecer uma associação significativa entre a melhora terapêutica e a variação nas concentrações de citocinas plasmáticas. Em contrapartida, dos estudos incluídos até o momento nesta revisão, unicamente FREIRE (2017) demonstrou queda em IL-6 e aumento de TNF- $\alpha$  pós ECT numa coorte de 2011-2013.

Quase todos os estudos demonstraram efetividade do ECT, com RYAN (2022) apresentando remissão dos sintomas em 46 dos 86 pacientes avaliados após tratamento.

## 4. CONCLUSÕES

De modo geral, a literatura explorada reforça a eficácia do ECT e oferece indícios sobre o papel do sistema imune na depressão grave resistente ao tratamento.

O próprio perfil inflamatório interfere na neurotransmissão monoaminérgica, na neurogênese hipocampal e na função sináptica (CORREIA, 2023). Assumindo que o ECT possua a capacidade de reduzir a expressão de citocinas, potentes indutores da resposta imune e inflamatória, é possível que, por esse método, ele normalize o funcionamento do cérebro afetado pela depressão grave.

Além disso, as citocinas ativam o eixo-hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), o que leva a um aumento sérico de cortisol (WOON, 2010), um hormônio intimamente relacionado ao estresse e cuja exposição a longo prazo pode induzir atrofia hipocampal, que é um fenômeno associado ao desenvolvimento de depressão maior (KEMPTON, 2011). Ao controlar a circulação de citocinas, o ECT pode normalizar a atividade do eixo HPA, assim reduzindo os efeitos do cortisol no hipocampo.

Apesar dessas considerações, a definição sobre o efeito do ECT sobre o sistema imune é limitado pelo, em geral, baixo número amostral de pacientes avaliados nos estudos explorados até o momento nesta revisão, e pela frequente inclusão de outros transtornos psiquiátricos como bipolaridade ou esquizofrenia e sua subsequente avaliação conjunta de casos depressivos, o que introduz ruído significativo à análise estatística. Sendo assim, faz-se necessário mais pesquisas a fim de elucidar o papel do sistema imune no ECT.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FRIEDRICH, M.J. Depression Is the Leading Cause of Disability Around the World. **The Journal of the American Medical Association**, San Francisco, v. 317, n. 15, p. 1493 - 1592, 2017.

LEFEBRVE, P. The Prevalence and National Burden of Treatment-Resistant Depression and Major Depressive Disorder in the United States. **The Journal of Clinical Psychiatry**, Memphis v. 82, n.2, p. 29169, 2021.

ESPINOZA, R.T.; KELLNER, C.H. Electroconvulsive Therapy. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 368, n.7, p. 667-672, 2022.

MAFFOLETTI, E.; SILVA R. C; BORTOLOMASI, M.; BAUNE, B.T.; GENNARELLI, M.; MINELLI, A. Molecular Biomarkers of Electroconvulsive Therapy Effects and Clinical Response: Understanding the Present to Shape the Future. **Brain Sciences**, Basel, v.9, n.2, p. 1120, 2021.

SINGH, A.; KAR, S.J. How Electroconvulsive Therapy Works?: Understanding the Neurobiological Mechanisms. **Clinical Psychopharmacology Neuroscience**. Seoul, v. 15, n.3, p. 210-221, 2017.

GOLUKSUZ, S. The Immune System and Electroconvulsive Therapy for Depression. **The Journal of ECT**, v. 30, n. 2, p. 132-137, 2014.

XU, S. et al. Human in vivo evidence of reduced astrocyte activation and neuroinflammation in patients with treatment-resistant depression following electroconvulsive therapy. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, 11 out. 2023.

RYAN, K. M.; MCLOUGHLIN, D. M. Peripheral blood inflammatory markers in depression: Response to electroconvulsive therapy and relationship with cognitive performance. **Psychiatry Research**, v. 315, p. 114725, set. 2022.

FREIRE, T. F. V.; ROCHA, N. S. DA; FLECK, M. P. DE A. The association of electroconvulsive therapy to pharmacological treatment and its influence on cytokines. **Journal of Psychiatric Research**, v. 92, p. 205–211, set. 2017.

ALLEN, A. P. et al. Kynurenone pathway metabolism and the neurobiology of treatment-resistant depression: Comparison of multiple ketamine infusions and electroconvulsive therapy. **Journal of Psychiatric Research**, v. 100, p. 24–32, maio 2018.

KEMPTON, M. J. Structural Neuroimaging Studies in Major Depressive Disorder. **Archives of General Psychiatry**, v. 68, n. 7, p. 675, 1 jul. 2011.

WOON, F. L.; SOOD, S.; HEDGES, D. W. Hippocampal volume deficits associated with exposure to psychological trauma and posttraumatic stress disorder in adults: A meta-analysis. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 34, n. 7, p. 1181–1188, out. 2010.

CORREIA, A. S.; CARDOSO, A.; VALE, N. Oxidative Stress in Depression: The Link with the Stress Response, Neuroinflammation, Serotonin, Neurogenesis and Synaptic Plasticity. **Antioxidants**, v. 12, n. 2, p. 470, 13 fev. 2023.