



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2010/2011

Tiago Filipe Rito

A Estimulação Cerebral Profunda no Tratamento da Depressão Grave Refractária

Abril, 2011

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Tiago Filipe Rito

A Estimulação Cerebral Profunda no
Tratamento da Depressão Grave Refractária

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Neurocirurgia

**Trabalho efectuado sob a Orientação de:
Prof. Dr. Rui Manuel Cardoso Vaz**

**Revista Científica:
SINAPSE**

Abril, 2011

FMUP

Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante"

Projecto de Opção do 6º ano – DECLARAÇÃO DE REPRODUÇÃO

Nome: Tiago Filipe Rito

Endereço electrónico: tiago.rito@gmail.com Telefone ou Telemóvel: 934091012

Número do Bilhete de Identidade: 13067280

Título da ~~Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante~~ (cortar o que não interessa):

A Estimulação Cerebral Profunda no Tratamento da Depressão Grave Refractária

Orientador:

Prof. Dr. Rui Manuel Cardoso Vaz

Ano de conclusão: 2011

Designação da área do projecto:

Neurocirurgia

É autorizada a reprodução integral desta ~~Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante~~ (cortar o que não interessar) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 10/04/2011

Assinatura: Tiago Filipe Rito

Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante"

Eu, Tiago Filipe Rito, abaixo assinado,
nº mecanográfico 050801105, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina,
na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na
elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão,
assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as
frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou
redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 10/04/2011

Assinatura: Tiago Filipe Rito

Agradecimentos:

Ao Serviço de Neurocirurgia do Hospital de São João, em particular ao Prof. Dr. Rui Vaz por toda a dedicação e disponibilidade ao longo deste processo.

À família e amigos, pela paciência, apoio e olhares de revisão.

À Teresa, pela companhia, correcções e dedicada opinião.

A Estimulação Cerebral Profunda no Tratamento da Depressão Grave Refractária

Autores: Rito Tiago*, Vaz Rui**

* aluno de 6º ano de Mestrado Integrado em Medicina na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Endereço: Rua de S^{ta} Margarida nº138 hab-54, 4710-306 Braga.

Contacto telefónico: +351934091012. E-mail: tiago.rito@gmail.com

** Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de Neurocirurgia do Hospital de S. João; Professor Associado Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Endereço: Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto.

Contacto telefónico: +351917583937. E-mail: ruimcvaz@gmail.com

A Estimulação Cerebral Profunda no Tratamento da Depressão Grave Refractária

Autores: Rito Tiago, Vaz Rui

Resumo: Introdução: A depressão major é uma das maiores causas de incapacidade em todo o mundo e é responsável por 850 000 suicídios a cada ano. Apesar da variedade de tratamentos disponíveis, até um terço dos doentes permanecem gravemente incapacitados após tratamento farmacológico e psicoterapia adequados, razão pela qual é essencial desenvolver novas abordagens terapêuticas. A estimulação cerebral profunda tem-se revelado um tratamento seguro, eficaz e reversível, que permitiu bons resultados no campo das doenças do movimento. O conhecimento crescente dos mecanismos patofisiológicos da depressão permitiu a identificação de vários alvos cirúrgicos possíveis para esta técnica, cujo uso na patologia depressiva se encontra actualmente em estudo. Objectivos: Apresentar a estimulação cerebral profunda como alternativa no tratamento da depressão grave refractária, identificar o papel dos diferentes alvos cirúrgicos na patofisiologia desta doença e rever os resultados publicados e o grupo de doentes para os quais esta técnica, ainda em fase experimental, é mais indicada. Desenvolvimento: Encontram-se publicados resultados de estimulação cerebral profunda para tratamento de depressão major em 56 doentes, totalizando seis alvos cirúrgicos distintos directamente relacionados com a via cortico-estriado-tálamo-cortical, registando-se resultados favoráveis em todos eles, com complicações pouco frequentes e geralmente reversíveis com a interrupção da estimulação. A estimulação do córtex cingulado subcaloso em 20 doentes resultou, aos 12 meses, em 50% de redução média dos sintomas depressivos (medidos pelo Hamilton Rating Scale for Depression), sendo que 35% atingiram ou ficaram a um ponto da remissão. A estimulação do núcleo accumbens em 10 doentes resultou em 36% de redução média dos sintomas depressivos aos 12 meses, com remissão em 30%. A estimulação de uma região com coordenadas muito semelhantes permitiu, em 15 doentes, 44% de redução média dos sintomas depressivos aos 12 meses e 40% de remissão na última avaliação, após uma média de dois anos de estimulação. Conclusão: A estimulação cerebral profunda é uma técnica promissora e reversível, ainda em fase experimental, potencialmente indicada para uma população de doentes gravemente incapacitados, com depressão grave refractária ao tratamento convencional. Contudo é ainda necessária a realização, de forma padronizada, de ensaios clínicos randomizados e duplamente-ocultos em amostras mais numerosas de doentes, que permitam avaliar a segurança e eficácia desta técnica em diferentes alvos cirúrgicos, bem como os parâmetros de estimulação ideais e efeitos a longo-prazo.

Palavras-chave: Estimulação Cerebral Profunda, Perturbação Depressiva Major, Psicocirurgia, Giro Cingulado, Núcleo Accumbens.

Título do Cabeçalho: A ECP na DRT

Correspondência para:

Tiago Filipe Rito, Rua de Santa Margarida nº138 hab-54, 4710-306 Braga, Portugal.

e-mail: tiago.rito@gmail.com

Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression

Authors: Rito Tiago, Vaz Rui

Abstract: Introduction: Major depression is one of the leading causes of disability worldwide and is associated with around 850 000 suicides each year. Even though there are many treatments available, up to one-third of patients fail to respond adequately to standard pharmacological treatment and psychotherapy and remain severely disabled, hence the need of new therapeutic approaches. Deep brain stimulation has appeared as a safe, effective and reversible treatment, granting favourable results in the field of movement disorders. Growing knowledge on the pathophysiology of depression has led to the identification of several surgical targets for this technique, still experimental in this disease.

Objectives: To present the technique of deep brain stimulation as a therapeutic alternative for treatment-resistant depression, recognize the role of the different surgical targets in the pathophysiology of this disease and review the results published and the group of patients to whom this experimental method is indicated.

Development: The outcome of deep brain stimulation for major depressive disorder in 56 patients has been published so far, targeting six different areas within the cortico-striatal-thalamo-cortical pathways, with positive results in all of them and rare complications, which are generally reversible with the interruption of stimulation. Stimulation of the subcallosal cingulate gyrus resulted in a mean reduction of depressive symptoms (as measured by the Hamilton Rating Scale for Depression) of 50% at 12 months, and 35% of the 20 patients treated were within one point or less of remission. 10 patients had deep brain stimulation of the nucleus accumbens, which resulted in a mean reduction of depressive symptoms of 36% at 12 months, and remission in 30%. Stimulating an area with very similar coordinates in 15 patients led to a mean reduction of depressive symptoms of 44% at 12 months and 40% were in remission at last follow-up, after an average of two years of stimulation.

Conclusion: Deep brain stimulation is a promising and reversible technique, potentially indicated in the treatment of a severely disabled population of patients suffering from treatment-resistant depression. However, double-blind randomized controlled trials should be conducted in a standardized way and in larger patient groups, in order to further evaluate the efficacy and safety of this method concerning the different surgical targets identified, as well as the optimal stimulation parameters and long term effects.

Key words: Deep Brain Stimulation, Major Depressive Disorder, Psychosurgery, Cingulate Gyrus, Nucleus Accumbens.

Heading Title: DBS for TRD

Correspondence:

Tiago Filipe Rito, Rua de Santa Margarida nº138 hab-54, 4710-306 Braga, Portugal.

e-mail: tiago.rito@gmail.com

Índice

Lista de Abreviaturas.....	5
Perturbação Depressiva Major.....	7
Diagnóstico de Depressão Major	7
Epidemiologia e Evolução – Importância do Problema	9
Etiologia da Depressão	10
Estruturas Anatómicas e Circuitos Envolvidos na Fisiopatologia da Depressão	13
Tratamento da Depressão Major.....	20
Guidelines para o tratamento da DM segundo o National Institute for Health and Clinical Excellence.....	20
Eficácia e Resistência no Tratamento da DM	23
Depressão Refractária ao Tratamento.....	25
Controvérsia da Definição e Terapêutica.....	25
Terapêutica Somática na Depressão Refractária ao Tratamento	26
Psicocirurgia – Perspectiva Histórica e Actual.....	27
A Estimulação Cerebral Profunda (ECP) no Tratamento da DM	31
Resenha Histórica	31
Método de Implantação dos Eléctrodos.....	31
Indicações para Estimulação Cerebral Profunda na Depressão.....	32
Resultados	33
CCsc	33
Estriado Ventral.....	34
Outros	35
Conclusões.....	38
Perspectivas Futuras	40
Bibliografia.....	42
Anexos.....	53

Lista de Abreviaturas

- BDNF – Brain-derived Neurotrophic Factor
- CC – Córtex Cingulado
- CCA(r) – Córtex Cingulado Anterior (rostral)
- CCsc – Córtex Cingulado Subcaloso
- CETC - Cortico-Estriado-Tálamo-Corticais
- CgA – Cingulotomia anterior
- CIns – Córtex Insular
- CMGH – Classificação do Massachusetts General Hospital
- COF – Córtex Orbitofrontal
- CpA – Capsulotomia anterior
- CPF(m) – Córtex Pré-Frontal (medial)
- CPFDL(d) – Córtex Pré-Frontal Dorsolateral (direito)
- CPi – Córtex Parietal inferior
- CRH – Corticotropin-Releasing Hormone
- CTR – Classificação de Thase e Rush
- CV – Cápsula Ventral
- DALY – Disability-Adjusted Life Year
- DM – Depressão Major
- DMN – Default Mode Network
- DP – Doença de Parkinson
- DRT – Depressão Refractária ao Tratamento
- DSM-IV-TR – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition,
Text Revision
- ECP – Estimulação Cerebral Profunda
- ECT – Electroconvulsivoterapia
- EMT – Estimulação Magnética Transcraniana
- ETCC – Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua
- ENV – Estimulação do Nervo Vago
- EHHS – Eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal
- EUA – Estados Unidos da América

EV – Estriado Ventral

HRSD_x – Hamilton Rating Scale for Depression (x itens)

iMAO – inibidores da Monoaminoxidase

LL – Leucotomia límbica

NAc – Núcleo Accumbens

NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence

NLH – Núcleos Laterais da Habénula

NST – Núcleo Subtalâmico

POC – Perturbação Obsessivo-compulsiva

PTI – Pedúnculo Talâmico Inferior

QIDS-SR₁₆ – Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

RPFM – Rede Pré-Frontal Medial

SNRI – Serotonin–Norepinephrine Reuptake Inhibitors

SSRI – Selective Serotonin Reuptake Inhibitor

STAR*D – Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression

TCC – Terapia Cognitivo-Comportamental

TS – Tractotomia subcaudado

YLD – Years Lived with Disability

Perturbação Depressiva Major

Diagnóstico de Depressão Major

A Depressão Major (DM) é actualmente definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS), segundo a versão de 2007 da Classificação Internacional de Doenças (ICD-10) (1), como uma perturbação depressiva, caracterizada por um ou mais episódios de vários dos seguintes sintomas: humor deprimido, perda de interesse e da capacidade para sentir prazer, diminuição da energia e da actividade, diminuição da atenção ou da concentração, distúrbios do sono, diminuição do apetite, marcada perda de auto-estima, bem como ideias de culpa ou inutilidade, auto-agressividade e ideação ou tentativa de suicídio. Esta sintomatologia deve ter uma duração superior a 2 semanas sem história de episódios independentes de elevação do humor e aumento de energia (mania). Consoante o tipo, número e gravidade dos sintomas do episódio mais recente, e a sua repercussão funcional, classifica-se como ligeira, moderada ou grave. Nesta doença, a depressão do humor é caracteristicamente pouco influenciada pelas circunstâncias e varia pouco de dia para dia, embora haja notória variação interpessoal. Estão ainda comumente associados alguns sintomas somáticos, dotados de especial relevância clínica, tais como: perda de interesse e de sensações agradáveis, despertar várias horas antes da hora habitual, depressão matinal mais marcada, lentificação psicomotora severa ou agitação, anorexia, perda ponderal e diminuição da libido. Na DM grave, podem ainda estar ou não presentes sintomas psicóticos, tais como: alucinações e delírios, congruentes ou não com o humor, e lentificação psicomotora ou estupor, severos ao ponto de impossibilitarem qualquer ocupação ou interacção social. A DM pode, conseqüentemente, conduzir à morte por suicídio, desidratação ou inanição.

A definição de DM segundo a *American Psychiatric Association* no Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais (DSM-IV-TR) (2) é em tudo semelhante à supracitada, excepto no sentido em que é essencial a presença, ora de humor deprimido, ora de perda de interesse ou prazer na maioria ou na totalidade das actividades e ainda quatro dos restantes sintomas referidos.

Na DM, certos sintomas neurovegetativos, tais como a perda de energia, são maioritariamente “unidireccionais”. Outros, como os distúrbios do sono e do apetite, ocorrem potencialmente nos dois sentidos, nomeadamente de perda e de ganho (3). Assim, certos indivíduos apresentam irritabilidade no lugar de depressão do humor, que se manifesta pela forma de raiva, agressividade ou baixa tolerância à frustração. (sintoma mais frequente em crianças ou adolescentes). Relativamente ao apetite, a anorexia é o sintoma mais frequente, mas não é incomum o aumento do apetite e o desejo específico de determinados alimentos. Quanto ao sono também estão registadas diferentes alterações, tais como insónia precoce (dificuldade em adormecer), insónia intermédia (acordar a meio da noite e ter dificuldade em voltar a adormecer) e insónia terminal (acordar algumas horas antes do habitual e não voltar a adormecer) ou ainda hipersónia nocturna ou diurna (2). A perda de interesse ou anedonia reflecte-se maioritariamente pela ausência de prazer relativo a hobbies ou actividades habitualmente aprazíveis, ocorrendo frequentemente diminuição marcada do desejo e interesse sexual. A diminuição da energia caracteriza-se muitas vezes por fadiga exagerada e aumento do esforço necessário para desempenhar tarefas rotineiras (2).

Ainda segundo o DSM-IV-TR (2), a DM pode ser classificada, consoante o último episódio, nos seguintes tipos: **1) Crónica**, quando os sintomas referidos estiveram presentes continuamente durante pelo menos dois anos (representa 26,8% dos casos de DM (4)); **2) Catatónica**, quando estão presentes alterações psicomotoras graves, tais como, catalepsia, estupor, actividade motora excessiva e despropositada, ecolalia, ecopraxia, maneirismos etc. **3) Melancólica**, quando a ausência de interesse ou prazer é geral e a depressão do humor é particularmente distinta e não melhora com estímulos positivos, estando ainda associados outros sintomas somáticos (anorexia, insónia tardia, etc.); **4) Atípica** (presente entre 15 e 40% dos doentes com DM (5)), quando existe alguma reactividade do humor a estímulos positivos, e estão presentes: sintomas neurovegetativos invertidos, paralisia “de chumbo” ou hipersensibilidade à rejeição social; **5) Pós-Parto**, quando o quadro sintomático surge na mulher até quatro semanas após o parto.

Quando nos últimos dois anos houve recorrência dos episódios de DM na mesma altura do ano e remissão completa posteriormente, sem ocorrência de episódios não-sazonais, designa-se por Perturbação Afectiva Sazonal.

Considera-se remissão completa um período igual ou superior a 2 meses em que o doente se encontra assintomático (2). No sentido lato, considera-se que houve

remissão quando, num doente previamente deprimido, a sintomatologia residual após tratamento é indistinguível de indivíduos sem história de depressão (6). No entanto, devido à ausência de um critério padronizado objectivo, serão referidas ao longo desta revisão definições de remissão ligeiramente distintas, consoante a escala utilizada no estudo em questão, facto identificado como uma das limitações à comparação entre eles.

Epidemiologia e Evolução – Importância do Problema

A DM acomete, aproximadamente, 121 milhões de indivíduos de todos os sexos, idades e ambientes socioculturais em todo o mundo, e é considerada pela OMS como a principal causa de incapacidade medida em YLDs (anos vividos com incapacidade), tendo sido a 4ª doença que globalmente mais contribuiu para incapacidade medida em DALYs (índice que combina mortalidade com morbidade) no ano 2000 (7). Na faixa etária dos 15 aos 44 anos é já a 2ª causa global de incapacidade medida em DALYs. Num estudo realizado em 3 continentes (América, Europa e Ásia), e que compilou dados de 10 países, estimou-se uma prevalência de pelo menos um episódio de DM ao longo da vida entre 3 e 17%, com o menor valor a ser registado no Japão e o mais elevado nos EUA (8). Registou-se ainda uma duplicação da prevalência pontual de DM nos EUA durante a década de 90 (9) e prevê-se que, em 2020, esta doença venha a ocupar o 2º lugar, como causa mundial de incapacidade em todas as idades, medida em DALYs (7).

Relativamente a Portugal, não estão disponíveis dados que permitam estabelecer com exactidão a prevalência de DM na população geral (10), no entanto, registou-se uma prevalência pontual desta doença de 13% em utentes dos cuidados de saúde primários (10, 11). E estimam-se um total de 7 a 11% de prevalência de perturbações depressivas na população geral (10). Num estudo realizado em 5 países europeus e cuja amostra incluía 10% de indivíduos portugueses registou-se, na população geral, uma prevalência de 4% de DM (12).

A DM, como é definida no DSM-IV-TR, é duas vezes mais frequente em mulheres (13) (variando a razão M : H globalmente desde 1,2 : 1 na República Checa até 2,5 : 1 no Japão (8)) e é também mais frequente em indivíduos de raça branca (14, 15). Embora a prevalência de DM nos EUA pareça diminuir ao longo da vida adulta, sendo mínima em maiores de 65 anos (16, 17), esses dados não se confirmam noutros

países (8). O casamento também parece ser um factor protector contra a DM uma vez que, em dados de 10 países, registou-se sempre uma maior prevalência desta doença em não casados, com uma diferença estatisticamente significativa em quatro deles (8).

Esta doença surge em indivíduos de todas as idades, desde a infância até à idade adulta, embora o pico de incidência se situe na quarta década de vida (18). A maioria dos episódios depressivos resolvem em 3 a 5 meses, de forma espontânea ou após tratamento (19), havendo evidência de remissão mesmo no caso de doença crónica (20). No entanto, nas duas décadas após a resolução do episódio depressivo, nove em cada dez doentes sofrem recidiva da doença (21). A maioria dos doentes com DM têm doença crónica e recorrente, que é sintomática e incapacitante mesmo entre episódios (22). Tendo-se evidenciado, num estudo prospectivo com 12 anos de follow-up, que estes doentes estão clinicamente sintomáticos durante aproximadamente 60% do tempo (23).

Com um impacto deletério da qualidade de vida proporcional à gravidade dos sintomas (24), a DM pode levar os doentes a permanecerem em casa ou mesmo na cama, por vezes incapazes de realizar actividades de vida básicas como a higiene pessoal ou a alimentação (2, 19). A DM está ainda associada a uma mortalidade 60% superior à mortalidade geral e a elevadas taxas de suicídio, de até 15% na DM severa (2, 25), correspondendo anualmente a cerca de 850 000 suicídios no mundo (7). Segundo os dados mais recentes do Instituto Nacional de Estatística, a taxa de mortalidade por suicídio registada em Portugal no ano 2009 foi de 9,6 por 100 mil habitantes (26), num total de 1025 suicídios (27).

Etiologia da Depressão

Apesar dos esforços recentes, a etiologia da DM é ainda mal compreendida, dada a sua grande complexidade. Subjacentes a esta doença estão, muito provavelmente, mecanismos multifactoriais sinérgicos, tais como: **a)** uma vulnerabilidade genética (28), com uma hereditariedade estimada em 38% (29), apesar de não ter sido identificada associação estatisticamente significativa desta doença a qualquer locus genético (30); **b)** o impacto da experiência no desenvolvimento mental, uma vez que a história de eventos traumáticos numa fase precoce da vida induz predisposição para DM por alterar a sensibilidade ao stress (31); **c)** o peso de factores sociais, como a perda ou separação de

entes queridos (32) ou a existência de DM em amigos, tendo uma influência tanto maior quanto mais próximo for o amigo doente (33).

Da interacção sinérgica destes factores resultará a DM que, também de um ponto de vista neurobiológico, encerra uma grande complexidade. Actualmente, a evidência clínica, bioquímica, neuroimagiológica e da análise post-mortem, torna improvável a hipótese de a DM ser uma patologia de uma só região cerebral, ou de um sistema de um único neurotransmissor (34), ou um estado unicamente de défice (35), o que pode ajudar a explicar a baixa eficácia da monoterapia com um inibidor selectivo da recaptação de serotonina (SSRI - Selective Serotonin Reuptake Inhibitor), capaz de induzir remissão em apenas um terço dos doentes com DM (22). De facto, a hipótese das monoaminas, modelo teórico anteriormente aceite, que postulava que a depressão se devia à neurotransmissão diminuída de monoaminas, particularmente de serotonina, noradrenalina e/ou dopamina (36), explica actualmente apenas parte da doença (37-39). Segundo esta corrente, suportada pelo efeito antidepressor dos inibidores da monoamina oxidase (iMAOs – inibem o catabolismo das monoaminas) e dos SSRIs (aumentam os níveis de serotonina na fenda sináptica) (37), os sintomas da DM estão na dependência da diminuição da concentração sináptica de monoaminas (36). A contrapor esta hipótese estão os seguintes factos: **i)** não é claro se a diminuição dos níveis de serotonina em doentes com DM é causa, efeito, ou está paralelamente associada à DM, tendo ambos uma causa comum (38); **ii)** as alterações do humor não se relacionam directamente com os níveis sinápticos de monoaminas (39); **iii)** embora os fármacos antidepressivos aumentem os níveis sinápticos de monoaminas quase imediatamente, os seus efeitos só têm lugar após algumas semanas de terapêutica (36-38); **iv)** indivíduos sem história pessoal ou familiar de DM não apresentam alterações do humor após diminuição dos níveis de serotonina ou de noradrenalina e dopamina (39);

Outra hipótese etiológica da DM actualmente em estudo é a hipótese da neuroplasticidade, no centro da qual se encontra o papel de uma neurotrofina, o BDNF (Brain-derived Neurotrophic Factor), cujos níveis estão diminuídos no soro de doentes com DM e que normalizam após terapêutica antidepressiva (40). Foi demonstrada a relevância desta neurotrofina na sobrevivência, crescimento e diferenciação neuronal (41), na plasticidade sináptica (38), na capacidade de adaptação da resposta do sistema serotoninérgico a estímulos (42) e na Potenciação a Longo Prazo (43) (um processo que se crê ser essencial à aprendizagem e memória). Comprovou-se ainda que, polimorfismos no gene do BDNF, alteram o desenvolvimento do hipocampo e a sua

actividade na aprendizagem e memória (44, 45), de tal forma que podem induzir neste uma hipersensibilidade ao stress (38). A comprovar o papel do BDNF na patofisiologia da DM, foram encontrados, em estudos post-mortem, níveis diminuídos deste composto no hipocampo e córtex pré-frontal de doentes com DM sintomáticos (44, 45). Curiosamente, em doentes saudáveis os níveis desta neurotrofina estão inversamente correlacionados com a sensibilidade ao stress (38).

Esta hipótese neurotrófica complementa a das monoaminas, uma vez que os níveis aumentados destas potenciam a actividade sináptica, essencial à neuroplasticidade. Sugere-se ainda, desta forma, uma via neurobiológica final, comum às diferentes modalidades terapêuticas antidepressivas, que culmina nos níveis aumentados de BDNF (46). A este respeito, um grupo de peritos sugeriu no Brasil uma hipótese pertinente, a de que os doentes com DM possam ter uma plasticidade neuronal diminuída, especialmente em determinados circuitos cerebrais, impedindo dessa forma a criação de novas sinapses em áreas associadas com o processamento de emoções positivas (37).

Os eventos psicossociais traumáticos na infância podem induzir uma alteração da sensibilidade ao stress (31), possivelmente através de alterações induzidas por estes eventos à reactividade do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal (EHHS) (38). Neste âmbito realizaram-se estudos em primatas, que, privados do contacto com a mãe durante o desenvolvimento, desenvolveram respostas exageradas ao stress, com reactividade anormal do EHHS (47), especialmente na presença de condições genéticas específicas. A actividade deste eixo determina o nível de cortisol plasmático (48), cujos receptores se encontram amplamente distribuídos em vários tecidos. No sistema nervoso central os receptores de cortisol encontram-se especialmente no hipocampo, amígdala e hipotálamo (49), áreas cujo funcionamento está alterado na DM (50), de onde decorre uma provável relevância do EHHS na etiologia desta doença. De facto, a evidência revela hiperactividade deste eixo em doentes deprimidos, pelos níveis aumentados na DM, tanto de cortisol (51) como de Hormona Libertadora de Corticotrofina (CRH) (52). A última é produzida no hipotálamo em situações de stress (53) mas também por neurónios de outras regiões cerebrais, como a amígdala (48), cujo papel determinante na DM será explicado mais à frente nesta revisão. Estas hormonas podem, assim, desregular a actividade cortical nas referidas áreas, induzindo consequentemente depressões mais severas (54). Segundo um estudo de 2008, o cortisol tem ainda um efeito inibitório da neuroplasticidade (55). A actividade desregulada do EHHS pode

explicar a razão pela qual os doentes com DM apresentam, por um lado, um processamento patológico das ameaças ambientais, e por outro uma resposta exagerada ao stress (38). A resposta comportamental ao stress inclui aumento do estado de vigília, atenção focalizada e supressão das funções vegetativas como a alimentação e o comportamento reprodutor (48), o que ajuda a explicar os distúrbios do sono, do apetite e da libido na DM. Para além disto, a criação de novas sinapses que pudessem ajudar a quebrar este ciclo, pode estar dificultada pela inibição da neuroplasticidade.

Estruturas Anatómicas e Circuitos Envolvidos na Fisiopatologia da Depressão

Embora as causas que estão na base do desenvolvimento da patologia depressiva não estejam esclarecidas, os seus processos patológicos parecem depender consistentemente de alterações no funcionamento das mesmas estruturas cerebrais e de circuitos neuronais amplamente descritos, ainda que não haja total concordância por parte dos diferentes autores quanto àqueles envolvidos. Importa portanto tentar esclarecê-los por forma a compreender as novas abordagens terapêuticas.

Tal como tem vindo a ser dito, e contrariamente à ideia prévia de que a DM se deveria à disfunção particular de uma estrutura neuronal ou de um neurotransmissor individual, esta doença é actualmente encarada como uma disfunção a vários níveis, uma patologia de uma rede neuronal multidimensional, que afecta vias cerebrais independentes mas com íntima relação funcional (56, 57), que, havendo falência de uma delas, são incapazes de manter o controlo da homeostasia no caso de um aumento do stress cognitivo ou somático (35, 56).

Em 1997, sendo conhecido o envolvimento das estruturas límbicas na regulação das emoções, Mayberg propôs um modelo da DM cujo conceito sobrevive até hoje com fortes alicerces na evidência clínica. Este modelo baseia-se numa disfunção córtico-límbica evidenciada por técnicas de imagem estruturais e funcionais, e separa as estruturas envolvidas em três componentes distintos (56-59):

A) um “Compartimento Dorsal”, composto por estruturas corticais maioritariamente frontais, como o Córtex Pré-frontal (CPF) dorsal, lateral e anterior (áreas 9, 46 e 10 de

Broadmann), Córtex Cingulado Anterior dorsal (área 24), Córtex Pré-motor (área 6), Córtex Parietal inferior (CPi - área 40) e Córtex Cingulado Posterior (Áreas 31 e 23), que são responsáveis pelas alterações da atenção, cognição, planeamento e execução e pelo componente motor da DM;

B) um “Compartimento Ventral”, principalmente composto por estruturas límbicas, do qual fazem parte a Amígdala, o Hipocampo, o Hipotálamo, o Córtex Insular (Cins), o Córtex Orbitofrontal medial (COF - área 11) e o Córtex Cingulado Subcaloso (CCsc - área 25), e que revelam maior correspondência com a componente emocional (afectiva e vegetativa) da DM;

C) um componente regulador maioritariamente subcortical, que tem como agente principal o Córtex Cingulado Anterior rostral (CCAr – área 24), cujo metabolismo permite prever a resposta ao tratamento anti-depressivo;

Estudos realizados em doentes com vários tipos de patologia depressiva (primária, secundária, ligeira, severa, de início precoce ou tardio, etc) revelam alterações a vários níveis nas áreas cerebrais referidas e noutras intimamente relacionadas com estas (56). Um exemplo paradigmático destas alterações é a diminuição da actividade em áreas do compartimento dorsal (áreas 46, 9, 40, 24, 23 e 31) numa situação de tristeza, em indivíduos saudáveis, e normalização da mesma com a remissão dos sintomas depressivos (60), que é essencial à melhoria da performance cognitiva (58). Por outro lado, nas mesmas situações, áreas ventrais (CCsc e Cins), mais relacionadas com o humor, sofrem uma alteração inversa, havendo diminuição da actividade com a remissão da DM e aumento respectivo associado à tristeza (60). De forma pouco surpreendente, as alterações mais notórias nestes contextos dão-se no CPF dorsolateral direito (CPFDLd - áreas 9 e 46) e no CCsc (ver adiante).

Contudo, a evidência relativa à variação de actividade nas estruturas cerebrais envolvidas na DM é controversa, nomeadamente no lobo frontal há registos de actividade normal, aumentada (61) ou, mais frequentemente, diminuída nas áreas pré-frontais laterais ventrais, dorsolaterais e COF (áreas 9, 10, 11, 46 e 47) (62-65). De facto, o metabolismo e actividade no CPF estão geralmente diminuídos, sendo esta diminuição mais significativa nas regiões dorsais. Particularmente interessante é o facto de este decréscimo de função pré-frontal, especialmente no CPFDLd, ser proporcional à

gravidade dos sintomas depressivos (63, 64) e em particular à disfunção cognitiva e psicomotora (65, 66).

Tal como foi dito, são varias as alterações associadas à DM, registadas especificamente em áreas dos componentes dorsal e ventral e outras intimamente relacionadas. De acordo com a multidimensionalidade dos processos patofisiológicos, foram registados, em estudos *post mortem*, vários correspondentes histopatológicos destas alterações: diminuições da substância cinzenta e das dimensões neuronais, reduções das sinapses e das células da glia e expressão reduzida de genes relacionados com o crescimento neuronal e função sináptica (61). Em diferentes amostras de vários tipos de doentes com patologia depressiva, foram encontradas alterações do volume (geralmente diminuído) e/ou da actividade: do CPF (ver acima), do CPi, do giro cingulado (principalmente anterior), de estruturas sub-corticais (tálamo e gânglios da base) e límbicas ou para-límbicas (amígdala, Formação do Hipocampo e Córtex Parahipocampal, Córtex Temporal anterior e Cins) (56, 61, 67). São dignas de nota:

- 1) Os distúrbios no **Hipocampo**, cujo volume está geralmente diminuído numa razão proporcional à duração da DM (67, 68). Esta diminuição de volume pode mesmo preceder o primeiro episódio depressivo (69) e está acompanhada de diminuição da actividade nesta estrutura, o que implica um agravamento proporcional dos sintomas depressivos (medidos pelo Hamilton Rating Scale for Depression - HRSD)(66, 70). Apesar da relevância do Hipocampo na patofisiologia da DM ser conhecida, o mesmo não se pode afirmar acerca dos mecanismos envolvidos, possivelmente relacionados com a sua capacidade de excitar o núcleo Dorsomedial do Tálamo, a Amígdala e o Estriado Ventral (envolvido na via das recompensas cerebrais (71)), com a sua importância na regulação da actividade do EHHS pelo feedback negativo que exerce no Hipotálamo (72) ou com um mecanismo menos evidente. Como consequência provável destas alterações, foi registado nos doentes depressivos um défice na memória explícita dependente do Hipocampo (68, 72).
- 2) Os distúrbios da **Amígdala**, cuja alteração de volume na DM, embora muitas vezes evidente, resulta em dados controversos (56). Já a sua actividade está normalmente aumentada em doentes depressivos (35, 66), bem como a da generalidade das estruturas do sistema límbico. A amígdala está associada ao

processamento do componente emocional da memória, sendo crucial no condicionamento do medo (35, 73), é também capaz de estimular o Compartimento Ventral (59). É responsável pela reactividade autonómica (35), possivelmente pela sua intrincada conexão a estruturas do tronco cerebral, responsáveis pelo controlo visceral (61) e pelo seu papel na regulação dos níveis de cortisol (48). Para além dos núcleos paraventriculares hipotalâmicos, também a Amígdala é responsável pela síntese de Hormona Libertadora de Corticotrofina (CRH – Corticotropin-Releasing Hormone), processo estimulado pelo componente psicológico do stress (48). Por este facto, e pela sua conexão ao Hipotálamo (74), esta estrutura pode modular a actividade do EHHS, cuja activação persistente induz, retroactivamente, hipersensibilização do sistema de CRH da Amígdala, envolvido na expressão do medo e da ansiedade (48). Segundo Makino et al., a resposta ao stress e a produção de ansiedade no stress crónico são, então, da responsabilidade dos sistemas de CRH da Amígdala e do Hipotálamo (48). Este fenómeno tem uma relação privilegiada com a DM, uma vez que a activação da Amígdala está relacionada com as emoções negativas, aumentando e diminuindo de acordo com a presença destas (74), pelo que é tanto maior quanto mais grave é a doença (61). O Córtex Frontal tem grande influência na actividade amigdalina, para a qual contribuem: o CCsc, que ali projecta conexões monossinápticas inibitórias (35), e o CPF ventromedial (área 11), cuja capacidade de modular a actividade da Amígdala foi demonstrada em indivíduos saudáveis (74, 75). Na DM, a actividade amigdalina parece estar desacoplada desta regulação, o que impossibilita o seu controlo(35, 75), degenerando numa hiperactivação persistente.

- 3) Os distúrbios do **CCsc**, que corresponde à porção do CCA que se localiza inferiormente ao joelho do corpo caloso e é constituído pela área 25 de Brodmann e pelas extremidades caudais das áreas 32 e 24 (76). Foi funcionalmente implicado na regulação do comportamento emocional e na resposta neurológica ao stress (77) e a sua relevância na regulação do humor negativo foi comprovada em indivíduos saudáveis e após remissão da DM (60), estando registado aumento da sua actividade na DM, especialmente no hemisfério direito (66), que reverte com a remissão dos sintomas depressivos, após diferentes modalidades de tratamento antidepressivo (34, 56). Segundo

Mayberg, esta diminuição da actividade do CCsc com o tratamento é essencial para a remissão da DM (56). Contraditoriamente, foi também registada diminuição da sua actividade em doentes deprimidos, embora o mesmo se deva à não ponderação, nestes estudos, da respectiva diminuição do volume desta região (61). De facto, a perda de volume de substância cinzenta no CCsc é a anormalidade volumétrica registada de forma mais notória na DM, condição que, segundo Price e Drevets, quando associada ao aumento da actividade amigdalina, condiciona a resposta anormal do EHHS ao stress na DM (61).

Pelo seu papel determinante na regulação da emoção, particularmente num contexto de doença depressiva, e mais tarde pelos bons resultados obtidos pela Estimulação Cerebral Profunda (ECP) nesta área (34), o CCsc e respectivas conexões neurais foram extensivamente estudados. Foram assim identificadas, em primatas não humanos, uma multiplicidade de conexões desta região: a outras áreas corticais (particularmente ao COF, CPFDL, Cins), a vários outros componentes do Sistema Límbico (Amígdala, CCA e posterior, Hipocampo e Córtex Parahipocampal, Hipotálamo, núcleos talâmicos, entre outros), aos Gânglios da Base (particularmente Núcleo Accumbens, Caudado e Substância Nigra) e a diversas outras áreas subcorticais (Núcleos da Raphe, Locus Ceruleus, Área Tegmentar Ventral, Substância Cinzenta Periaquedutal, núcleo do tracto solitário, entre outros) (34, 77, 78). Esta riqueza de ligações, associada às características funcionais referidas, permitem que esta área seja encarada como responsável pelo controlo da actividade límbica por parte do córtex frontal (35), encontrando-se privilegiadamente localizada entre estas duas áreas.

Um sistema neuronal, nuclear para os distúrbios do humor (61), maioritariamente composto pelo CPF ventromedial, e do qual faz parte o CCsc, denomina-se “Rede Pré-frontal Medial” (RPFM). Esta rede projecta em grande escala para o Hipotálamo, Substância Cinzenta Periaquedutal e outros centros de controlo visceral, e fá-lo maioritariamente por meio do CCsc (61), de onde se pensa resultar o papel desta região nas perturbações da regulação do ritmo circadiano na DM (34). A esta rede alargada dá-se o nome de “Sistema Visceromotor” muito relacionada tanto com funções introspectivas, como o humor e a emoção, como com as respectivas reacções viscerais (79). Damásio et al., registaram mesmo uma ausência da resposta visceral normal e automática a estímulos emotivos em indivíduos com lesão do CPF ventromedial (80). Na

verdade o componente das emoções constituído pela função visceral é óbvio, seja porque as reacções viscerais proporcionam um meio para a expressão emocional (61) ou porque, como poeticamente argumentava William James em 1884, as emoções são a sensação das alterações corporais que se seguem à percepção de um estímulo (81). Para a referida função introspectiva contribui a forte conexão da RPFM às restantes áreas da “Default Mode Network” (DMN), uma rede neuronal que se encontra activa em repouso, e cuja actividade diminui durante a maioria das tarefas (61). Na DM, a dominância da DMN sobre áreas relacionadas com o controlo executivo e a atenção, está associada à ruminação depressiva, que corresponde a uma focalização introspectiva, recorrente e não intencional na sintomatologia depressiva e nas suas causas e consequências (82). Esta auto-focalização é um processo que compete por recursos mentais na DM, facto que se deve à falta de inibição da DMN (83), prejudicando assim os processos cognitivos orientados para o exterior. O CCsc tem neste processo um papel preponderante, uma vez que, associado a processos mentais de ruminação depressiva, há hiper-activação desta área e da sua conexão à DMN (84, 85).

- 4) Os distúrbios do **Núcleo Accumbens** (NAc), que faz parte dos núcleos da base e corresponde à zona de junção entre o Putamen e a cabeça do Núcleo Caudado, constituindo o Estriado Ventral (EV), cujo volume está habitualmente diminuído na DM (67). A importância deste núcleo na DM relaciona-se com o seu papel no processamento de recompensas e de informação agradável, como a resposta à música e a faces atraentes, para citar alguns exemplos (71).

Estudos de tractografia em humanos identificaram o Núcleo Accumbens como uma das áreas com maior probabilidade de ligação ao CCsc (76). Conexão esta que estará envolvida na via cortico-estriado-pálido-talâmica que liga o CPFm ao núcleo dorsomedial do Tálamo (61). Através desta via, o Estriado Ventral, que inclui o Núcleo Accumbens e o Núcleo Caudado medial, recebe *inputs* predominantemente da RPFM (86). O Estriado Ventral, por sua vez, projecta para o Pálido Ventral, que se liga directamente ao núcleo dorsomedial do Tálamo (61). Segundo Price e Drevets (61) os circuitos, sobrepostos e interligados, CPFm-estriado-pálido-talâmico e Amígdalo-estriado-pálido-talâmico, formam o núcleo do sistema neuronal implicado nas perturbações do humor, justificando assim, a actividade aumentada no CPF, CCA, Amígdala,

Estriado Ventral e Tálamo medial, evidentes na DM (79). Estes circuitos contam com extensas projecções amigdalinas para o Estriado Ventral, em tudo semelhantes às da RPFM (61). Tendo em conta que o Núcleo Accumbens tem um papel fundamental na via das recompensas cerebrais (71), entende-se que, segundo Price e Drevets (61), certos comportamentos, como o humor, a determinação do valor dos objectos, e a associação estímulo-recompensa, resultem da interacção destes circuitos. Sustentando esta hipótese, lesões estudadas em ratinhos no CPFm, Estriado, Pálido e núcleo dorsomedial do Tálamo, impedem que estes deixem de associar um comportamento a uma recompensa, mesmo que esta já não esteja presente. Assim, de acordo com a mesma hipótese, défices semelhantes em doentes com DM, estariam associados à dificuldade destes doentes em alterar um estado mental ou humor negativos, mesmo que muito depois da resolução do estímulo que os provocou.

Enquanto agente dos circuitos CPFm-estriado-pálido-talâmico e Amígdalo-estriado-pálido-talâmico, o NAc tem também a capacidade de regular a transmissão entre a informação emocional e o comportamento motor (71), havendo perturbação dos comportamentos de busca de recompensa em ratinhos com diminuição de Dopamina neste núcleo. Esta diminuição de Dopamina foi igualmente registada, em ratinhos, como resultado da hipercortisolemia (87), por sua vez também associada à DM (51) (ver atrás). Compreende-se assim que o aumento dos níveis mesolímbicos de Dopamina (incluindo no NAc), possam contribuir para o tratamento eficaz da DM (88). De facto, em humanos que relataram aumento subjectivo da alegria associado à antecipação de recompensa, foi registado, paralelamente, um aumento da actividade no NAc (89). Da ausência deste tipo de comportamentos resulta a anedonia, sintoma característico da DM.

- 5) Os distúrbios dos **Núcleos Laterais da Habénula (NLH)**, cuja actividade está aumentada na DM, e se correlaciona positivamente com os sintomas depressivos (46). Os NLH foram identificados como fonte de sinais de recompensas negativas, estando activos na ausência de recompensa e inibindo assim os neurónios dopaminérgicos (90). Quanto às restantes monoaminas envolvidas na patofisiologia da DM, como a serotonina e a noradrenalina, os seus sistemas neuronais estão também relacionados com a actividade dos NLH. De facto, tanto

os Núcleos da Raphe Dorsal, onde se originam as fibras serotoninérgicas, como o Locus Ceruleus, onde se originam as fibras noradrenérgicas, são, até certo ponto, controlados pelo complexo habenular (46).

Tratamento da Depressão Major

O tratamento da depressão tem como objectivo principal atingir a remissão (91), e atingi-la rapidamente, mesmo que tal signifique uma abordagem mais agressiva (22), uma vez que a remissão permite melhor funcionamento geral dos doentes e tem melhor prognóstico, incluindo menor taxa de recidiva. A resposta parcial deve, assim, resultar em incremento da terapêutica antidepressiva.

Guidelines para o tratamento da DM segundo o National Institute for Health and Clinical Excellence

No sentido de melhor compreender o tratamento recomendado na DM serão referidas, seguidamente e de uma forma resumida, as *guidelines* de 2009 para o tratamento da depressão em adultos do National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (92), cuja leitura não se pretende substituir. Estas *guidelines* apresentam-se na forma de quatro degraus terapêuticos sucessivos, direccionados a formas de depressão sucessivamente mais graves ou refractárias à terapêutica instituída, tendo em conta a duração dos sintomas depressivos e a perturbação funcional e incapacidade associadas.

- **1º Degrau** – aplica-se a todos os casos de depressão, suspeita ou conhecida - consiste em medidas de avaliação, apoio, psicoeducação e monitorização activa;
- **2º Degrau** – nos casos de: sintomatologia depressiva subsindromática (não preenche os cinco sintomas necessários ao diagnóstico de DM segundo o DSM-IV-TR (2) - ver acima) ou DM ligeira a moderada - consiste em medidas gerais (ex. higiene do sono), psicoterapia e, no caso de história prévia de DM moderada ou grave, tratamento farmacológico com antidepressivos. A psicoterapia recomendada neste caso, consiste

em intervenção psicológica e psicossocial de baixa intensidade, que compreende uma ou mais das técnicas seguintes: **i)** seis a oito sessões, realizadas ao longo de 9 a 12 semanas, que permitam desenvolver técnicas de auto-ajuda específicas segundo os princípios da Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC); **ii)** um programa estruturado de actividade física em grupo com três sessões semanais ao longo de 10 a 14 semanas; **iii)** TCC computadorizada; ou **iv)** 10 a 12 reuniões de Terapia de Grupo ao longo de 12 a 16 semanas;

- **3º Degrau** – nos casos de: falência do 2º degrau terapêutico, DM moderada ou DM grave – consiste em tratamento farmacológico com antidepressivos, psicoterapia de alta intensidade e terapêuticas combinadas. A escolha da terapêutica neste caso deve ter em conta a evolução clínica do doente, bem como as suas preferências e probabilidade de adesão. No caso de falência do 2º degrau terapêutico recomenda-se o tratamento com um SSRI ou intervenção psicológica de alta intensidade que, neste caso, compreende **i)** 16 a 20 sessões de TCC individual ao longo de três a quatro meses; **ii)** igual intensidade de Terapia Interpessoal; **iii)** 15 a 20 sessões de Terapia para Casais ao longo de cinco a seis meses. No caso de DM moderada ou grave recomenda-se uma combinação das duas modalidades terapêuticas anteriores com algumas particularidades: psicoterapia mais intensa nas primeiras duas a três semanas e farmacoterapia antidepressiva segundo esquemas terapêuticos sequenciais no caso de resposta insuficiente. A eficácia da terapêutica instituída deve ser reavaliada regularmente, sendo que se recomenda maior frequência no caso de risco de suicídio elevado. Uma vez que a resistência ao tratamento é frequente recomenda-se a mudança de antidepressivo utilizado ao fim de quatro ou oito semanas de adesão à terapêutica na dose óptima, consoante não haja resposta ou esta seja insuficiente. Descrever-se-á, seguidamente, a sequência de esquemas farmacológicos recomendada, embora esta deva ser ajustada individualmente, tendo em conta factores como as preferências do doente, efeitos laterais e interacções medicamentosas potenciais e risco de overdose (cuja possibilidade está relacionada com o risco de suicídio):

1º) um SSRI; **2º)** outro SSRI ou outro antidepressivo mais recente e bem tolerado; **3º)** um antidepressivo de outra classe, como a venlafaxina (inibidor selectivo da recaptção da serotonina e da noradrenalina – SNRI), um antidepressivo tricíclico ou um iMAO, ainda que estes possam não ser tão bem tolerados; **4º)** esquemas de combinação com outro fármaco antidepressivo (ex. mirtazapina ou mianserina) ou de potenciação com um agente farmacológico de outra classe, como o lítio ou um antipsicótico (ex. aripiprazol, olanzapina, quetiapina ou risperidona). No caso da utilização dos esquemas terapêuticos dos 3º e 4º pontos devem ter-se cuidados redobrados, dos quais se destacam: a toxicidade específica de cada um destes fármacos e o período de *washout* de duas semanas entre a interrupção de um iMAO irreversível e a introdução de outro antidepressivo.

- **4º Degrau** – no caso de DM grave, refractária a múltiplos tratamentos, com sintomas psicóticos e/ou comorbilidades psiquiátricas associadas, risco para a vida e auto-negligência grave – consiste em: **A)** combinação de intervenção psicológica de alta intensidade e tratamento farmacológico com antidepressivos (com especial enfoque para aqueles em que, em tratamentos anteriores, a posologia e a adesão do doente não tenham sido ideais, e para a potenciação com agentes antipsicóticos quando a sintomatologia o justifique); **B)** técnicas especiais e individualizadas para a resolução de crises; **C)** abordagem multidisciplinar; **D)** tratamento em regime de internamento (especialmente quando hajam risco de suicídio, auto-agressão ou negligência elevados) envolvendo todo o leque de intervenções psicológicas com duração e intensidade aumentadas e mantidas após a alta; **E)** electroconvulsivoterapia (ECT), recomendada no tratamento agudo da DM grave com risco para a vida, especialmente quando é necessária uma resposta rápida, ou na DM moderada ou grave, refractária a múltiplos tratamentos de diferentes modalidades. O uso desta técnica recomenda-se apenas quando o benefício potencial superar os riscos tanto da anestesia geral como dos efeitos laterais que lhe estão associados, que podem ser minimizados com o uso de estimulação

unilateral e/ou de menor intensidade. Estas *guidelines* referem também a possibilidade do uso de Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) como uma alternativa terapêutica segura na DM grave, ainda que a título experimental. (A ECT e a EMT serão analisadas de forma mais detalhada na secção relativa à terapêutica somática na depressão refractária)

- Quando for atingida remissão deve, dentro do possível, manter-se durante seis meses o esquema farmacológico que se demonstrou eficaz, bem como psicoterapia adequada. No caso de risco considerável de recidiva o esquema terapêutico de manutenção deve manter-se durante dois ou mais anos. Quando a remissão tiver sido atingida à custa do uso de ECT recomenda-se tratamento de manutenção com fármacos antidepressivos, possivelmente num esquema de potenciação com lítio.

Eficácia e Resistência no Tratamento da DM

No maior ensaio clínico, prospectivo e randomizado, de tratamento de DM em ambulatório (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression – STAR*D), em que foram incluídos 4041 doentes, incluindo doença crónica e recorrente, as taxas de remissão não foram animadoras (22). Este estudo, constituído por quatro níveis terapêuticos consecutivos, pretendia avaliar a efectividade das diferentes opções terapêuticas na DM. No primeiro nível terapêutico (SSRI em monoterapia), foi registada remissão em 37% dos doentes, tendo esta taxa diminuído com a progressão ao longo dos três níveis seguintes, que envolviam esquemas farmacológicos de substituição, combinação e potenciação com agentes farmacológicos de diversas classes (SSRIs, SNRIs, ansiolíticos, antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos e iMAOs) e psicoterapia cognitivo-comportamental. Em termos globais, menos de 70% dos doentes que permaneceram no estudo atingiram remissão, definida neste caso por um score de cinco ou menos na escala QIDS-SR₁₆ (teste de 16 questões, realizado pelo doente, que permite avaliar a gravidade dos sintomas depressivos e intitulado “Inventário de Sintomatologia Depressiva – Auto-Relato” na versão traduzida para português). De entre os restantes, alguns tiveram resposta parcial, outros não tiveram qualquer resposta, ou não toleraram a terapêutica farmacológica, cujos efeitos laterais podem ser graves, uma vez que esta

actua através da manipulação de neurotransmissores em todo o sistema nervoso central, e não apenas nas vias neuronais cuja função está comprometida na DM (57). As taxas de recidiva registadas durante um ano de follow-up foram superiores naqueles que mais progrediram no estudo, principalmente quando não tinha sido atingida remissão, isto é, nos que eram mais resistentes ao tratamento. Os resultados deste estudo revelaram respostas semelhantes para as diferentes alternativas terapêuticas, sem clara vantagem na escolha de qualquer um dos grupos de fármacos referidos, e sugerem que a resistência a um determinado ensaio terapêutico é factor de mau prognóstico, havendo menores taxas de remissão com cada tratamento necessário (22).

A maior probabilidade de resistência ao tratamento está associada a diversos factores, identificados em vários estudos, como comorbilidades psiquiátricas (perturbação de ansiedade, de pânico ou da personalidade e fobia social), risco de suicídio, gravidade da depressão, depressão melancólica, mais de uma hospitalização prévia, recorrência, precocidade do primeiro episódio, ausência de resposta ao primeiro tratamento, história familiar de depressão, cronicidade do episódio depressivo e certas comorbilidades médicas (22, 88, 93).

Depressão Refractária ao Tratamento (DRT)

Controvérsia da Definição e Terapêutica

Os esforços no sentido de ultrapassar a resistência ao tratamento na DM têm como primeiro obstáculo a definição de DRT, uma vez que esta condição não se encontra actualmente definida de forma universalmente aceite (6). Não obstante, a caracterização desta condição específica é essencial, uma vez que um a dois terços dos doentes não respondem ao primeiro antidepressivo prescrito e 15 a 33% não obtêm resposta com múltiplas intervenções (94), impondo-se desta forma a investigação de novas modalidades terapêuticas e a criação das condições necessárias ao seu estudo.

De uma forma geral, este termo tem sido usado para classificar doentes com DM que não respondem às abordagens terapêuticas convencionais, contudo, a não padronização destes conceitos tem dificultado a comparação dos resultados da evidência experimental (95, 96).

Segundo uma definição que reúne algum consenso, incluindo o da Agência Europeia do Medicamento, considera-se que há resistência ao tratamento quando, havendo adesão à terapêutica, “o tratamento consecutivo com dois agentes de diferentes classes, usados por um período suficiente e na dose adequada, é incapaz de produzir um efeito aceitável” (97). Esta definição tem, no entanto, defeitos evidentes, uma vez que também não se define aquilo que se entende por “período suficiente”, “dose adequada” ou “efeito aceitável”.

No sentido de melhor caracterizar a resistência ao tratamento foram criados vários modelos que permitem classificar a resistência segundo níveis progressivamente mais graves. Os resultados de um estudo que comparou dois destes modelos (98) sugerem que, quando comparada com a Classificação de Thase e Rush (CTR), a Classificação do Massachusetts General Hospital (CMGH) (99) tem maior relação com o grau de resistência ao tratamento. Entre as vantagens da CMGH estão o facto de esta gerar um *score* contínuo que, contrariamente à CTR, tem em conta, não apenas o número de tratamentos ineficazes mas também a optimização destes (em termos de dose, duração e potenciação/cominação), sem hierarquizar as diferentes classes de fármacos antidepressivos, cujas diferenças de eficácia não são significativas (22).

Refiram-se também: o método de classificação sugerido por Souery et al.(95), o único cujo primeiro estadió de DRT pressupõe a falência de dois tratamentos antidepressivos e que tem a particularidade de valorizar a cronicidade da resistência; e o método de classificação Maudsley (100), o mais recente e aparentemente mais completo destes, que classifica a resistência ao tratamento antidepressivo segundo um *score* contínuo entre 3 e 15 pontos, considerando a gravidade da sintomatologia depressiva, o número de fármacos utilizados e a duração do episódio depressivo.

No sentido de despistar uma possível “Pseudoresistência” e de maximizar as hipóteses de remissão completa, o tratamento da DRT deve seguir uma série de princípios (88, 94): excluir uma possível causa orgânica para a doença; assegurar o diagnóstico e tratamento correctos; assegurar que qualquer tratamento é feito na dose adequada e durante um período de tempo suficiente, com correcta adesão à terapêutica; maximizar o tratamento em causa no caso de resposta parcial, através do aumento da dose e/ou da duração do mesmo; otimizar o perfil sintomático e de efeitos laterais, permitindo maior tolerância à terapêutica e, finalmente, ter em conta a combinação do tratamento farmacológico com psicoterapia.

Terapêutica Somática na Depressão Refractária ao Tratamento (DRT)

Tal como indicado pelas guidelines de tratamento da DM, quando se confirma a falência das modalidades terapêuticas referidas deve ponderar-se o recurso à terapia somática, nomeadamente: Electroconvulsivoterapia (ECT), Estimulação Magnética Transcraniana (EMT), Estimulação do Nervo Vago (ENV), técnicas de ablação cirúrgica e Estimulação Cerebral Profunda (ECP), que se analisarão seguidamente. As duas últimas, especialmente a ECP, tema central desta revisão, serão avaliadas separadamente enquanto técnicas psicocirúrgicas.

Após grande estigmatização durante décadas, a **ECT** prevalece como uma das armas mais eficazes no tratamento de episódios depressivos severos, com registos de até 80% de remissão (101, 102). Esta técnica é especialmente indicada nos casos de depressão psicótica, com risco de suicídio, catatónica e na DRT (37). O mecanismo de acção da ECT não está ainda esclarecido, embora se pense que o seu efeito está relacionado com o aumento dos níveis de BDNF, a potenciação da neurogenese e a modulação do equilíbrio inter-hemisférico e da neurotransmissão (serotoninérgica e

muscarínica) (37). Apesar do início de acção rápido e dos bons resultados a curto-prazo, este efeito raramente é duradouro, e é muitas vezes acompanhado de efeitos laterais cognitivos importantes a longo prazo, com diminuição da performance na generalidade dos testes neuropsicológicos, confusão e amnésia retrógrada e anterógrada (37, 94, 103). A curto-prazo pode provocar cefaleias, mialgias, náuseas e fadiga (37, 101).

A **EMT**, por sua vez, é um método seguro e custo-effectivo de tratar a DRT, não provoca deterioração cognitiva (37, 103, 104), havendo mesmo registos de melhoria a este nível. Estudos de meta-análise recentes referem taxas de resposta e de remissão na DRT de 25% e 17%, respectivamente (37). Esta técnica permite modular superficialmente a actividade do CPFDL por estimulação de alta ou baixa frequência, com efeitos distintos (37, 103). Registou-se ainda a possibilidade de acelerar a resposta à terapêutica antidepressiva farmacológica através de EMT (37). Em 75% dos doentes eficazmente tratados por EMT observa-se recidiva após 6 meses, que usualmente responde a novo tratamento com a mesma técnica (37).

Mais recentemente, a **ENV** foi primariamente utilizada no tratamento da epilepsia, onde se verificou melhoria dos sintomas depressivos, possivelmente pela sua acção ascendente no Núcleo do Tracto Solitário e consequente modulação da actividade da amígdala, Núcleos da Raphe Dorsal, LC e CPF ventromedial (37, 103). Esta técnica é bem tolerada, permite uma resposta favorável em metade dos doentes e remissão completa em aproximadamente um terço (103), embora haja registos de resultados mais modestos (37, 104). É, no entanto, pouco eficaz no curto-prazo e não tem uma relação custo-effectividade comprovada (103), pelo que se recomenda o seu uso apenas na DM crónica (88).

Refira-se ainda a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (**ETCC** - tDCS em Inglês), que consiste na aplicação transcraniana de corrente directa fraca. A ETCC é uma técnica indolor, à qual não se atribuem efeitos laterais, que tem normalmente como alvo o CPFDL esquerdo e que permite alguma redução da sintomatologia depressiva (37).

Psicocirurgia – Perspectiva Histórica e Actual

Anteriormente ao aparecimento do tratamento farmacológico da patologia mental, os melhores resultados em casos graves vinham do ramo da psicocirurgia, que

consiste no tratamento neurocirúrgico da patologia mental com o objectivo de influenciar a experiência psicológica e o comportamento.

Os primeiros relatos remontam a 1888, com o uso da psicocirurgia por Gottlieb Burckardt, um psiquiatra suíço, no tratamento da esquizofrenia(103). Contudo, a discórdia provocada pelos resultados e complicações levou ao abandono desta técnica durante quase 50 anos. Só em 1935, Egas Moniz e Almeida Lima reintroduziram a psicocirurgia como um tratamento válido da doença mental grave, realizando a primeira leucotomia pré-frontal (105).

Em 1928, Egas Moniz foi nomeado pela primeira vez para o prémio Nobel pelas experiências que conduziram à realização da primeira angiografia cerebral, prémio este que viria a receber em 1949 “pela descoberta do valor terapêutico da leucotomia em certas psicoses”. Baseando-se, entre outras coisas, em relatos da exérese do lobo frontal em macacos, Egas Moniz desenvolveu um método cirúrgico que permitiu interromper os circuitos mentais patológicos através da lesão das fibras nervosas envolvidas, tendo relatado resultados muito favoráveis logo nos primeiros 20 doentes operados, concretamente de cura em 35%, melhoria também em 35% e ausência de alterações nos restantes 30%. Destes, os cinco doentes com diagnóstico de “Melancolia ansiosa” obtiveram melhoria, atingindo-se, em quatro deles, a cura da doença (105). Apesar de tudo, esta técnica implicava efeitos laterais significativos, tais como incontinência, apatia, letargia, desorientação, entre outros. Segundo uma análise histórica de Gross e Schäfer (105), uma série de condições vividas na primeira metade do século XX terá contribuído para a atribuição do prémio Nobel. Numa altura em que era impossível tratar a patologia mental grave e aumentava o número de internamentos em instituições psiquiátricas, sobrelotando-as e levando mesmo a elevada mortalidade por epidemias infecciosas como a tuberculose, o surgimento de um método que permitia melhoria significativa nestes doentes foi recebido com grande entusiasmo. Esta técnica foi mais tarde popularizada por Freeman e Watts, que chegaram mesmo a introduzir uma técnica de leucotomia que implicava uma abordagem pela órbita usando um picador de gelo (103), muitas vezes realizada fora do bloco operatório. Realizaram-se, por esta altura, milhares de lobotomias em todo o mundo, muitas vezes em doentes com indicação duvidosa e nem sempre por neurocirurgiões (103, 106, 107) (pelas mãos de Walter Freeman, um psiquiatra americano, terão sido realizadas aproximadamente 4000). Pela controvérsia gerada *ab initio*, aliada aos excessos cometidos e ao aparecimento e

desenvolvimento de alternativas farmacológicas e ECT, a psicocirurgia foi caindo em desuso.

Esta técnica conheceu novo desenvolvimento no final do século (108), com o advento de quatro técnicas lesionais por cirurgia estereotáxica: **a)** Cingulotomia anterior (CgA), **b)** Capsulotomia anterior (CpA), **c)** Tractotomia subcaudado (TS) e **d)** Leucotomia límbica (LL).

- a)** A CgA consiste na lesão do CCA, e induz melhoria significativa em até 60% dos doentes (57, 88). Os efeitos laterais são graves, registando-se desde mudanças de personalidade a epilepsia, ganho ponderal e incontinência urinária (103).
- b)** A CpA, usada primariamente para o tratamento da Perturbação Obsessivo-Compulsiva (POC), consiste na lesão de fibras fronto-talâmicas. Tem uma eficácia semelhante à CgA e, curiosamente, pode induzir depressão que resolve com o tempo (57, 88).
- c)** A TS consiste na lesão da Substância Inominada, ventralmente à cabeça do Núcleo Caudado. Referem-se, relativamente a esta técnica, diminuição da taxa de suicídios e melhoria do funcionamento global em doenças afectivas intratáveis (88), com taxas de resposta de aproximadamente 50% (57), embora haja registos de resultados mais significativos (103). Foram referidos, como principais efeitos laterais, fadiga, ganho ponderal e epilepsia (103).
- d)** A LL, que consiste na combinação da CgA e da TS, tem, ainda assim, uma taxa de resposta semelhante às anteriores, com melhoria significativa dos sintomas em aproximadamente 50% dos doentes (57, 88, 103). Está, no entanto, associada a efeitos laterais importantes, como mudanças de personalidade, apatia, incontinência urinária, perturbação da memória, ganho ponderal, sonolência e epilepsia (88, 103).

Independentemente da técnica de ablação cirúrgica utilizada obtêm-se taxas de resposta muito semelhantes, variando normalmente entre 35 e 70% (57). No entanto, as técnicas psicocirúrgicas lesionais no tratamento da DM foram

remetidas para segundo plano pela gravidade e frequência de efeitos laterais provocados e pelo seu carácter irreversível, registando-se, actualmente, uma frequência mundial aparentemente irrisória, no que toca ao uso destas técnicas (108), que a nível nacional foram mesmo abandonadas. Ainda assim, os resultados referidos sustentam a hipótese de, na base da DM e do seu tratamento, estar uma rede neuronal multidimensional, e não uma estrutura neuronal individual.

A Estimulação Cerebral Profunda (ECP) no Tratamento da DM

Resenha Histórica

Segundo Hariz et al. (107), numa revisão histórica da literatura, a estimulação crónica de estruturas subcorticais através de eléctrodos implantados surgiu logo após a introdução da cirurgia estereotáxica em humanos em 1947 e desenvolveu-se paralelamente à ablação cirúrgica no tratamento de doenças psiquiátricas. Foi utilizada pré e intra-operatoriamente para definir as estruturas alvo da ablação cirúrgica, e, conseqüentemente, como uma forma de terapia em doentes psiquiátricos. Esta técnica foi posteriormente utilizada no controlo da dor, espasticidade, paralisia cerebral, epilepsia e em estados vegetativos persistentes (104, 107), mas os melhores resultados foram alcançados no tratamento de doenças do movimento, especialmente na Doença de Parkinson (DP), reproduzindo os efeitos da cirurgia (109, 110). A neuromodulação por ECP ressurgiu assim, em 1987, como uma branda e reversível alternativa à ablação cirúrgica, na DP avançada (109), tendo posteriormente sido abordada como alternativa viável na DRT (34), com diversas vantagens relativamente à cirurgia de ablação, uma vez que os seus efeitos são reversíveis e os parâmetros da estimulação podem ser manipulados, permitindo procurar um equilíbrio entre o mínimo de efeitos laterais e o benefício clínico máximo. A ECP foi introduzida em Portugal em 2002 com o tratamento de um caso de DP e tem vindo a sofrer uma séria evolução ao longo dos anos.

Método de Implantação dos Eléctrodos

Actualmente esta técnica consiste na implantação estereotáxica, normalmente bilateral, de eléctrodos, com quatro contactos, que abrangem uma distância de 7,5 a 10,5 mm de tecido cerebral. Os eléctrodos são colocados por trepanação numa localização anatómica predeterminada, habitualmente menor do que a distância abrangida pelos contactos (104). A localização anatómica exacta é encontrada com o auxílio

imagiológico (RMN) e de registos intra-operatórios da actividade neuronal (34). Os eléctrodos são posteriormente conectados, via tunelização subcutânea, a um gerador de impulsos implantado na região infra-clavicular. A estimulação eléctrica é gerada na forma de uma onda rectangular de duração ajustável, usualmente com amplitude entre 0 e 10,5 V e frequência de pulso entre 130 e 185 Hz. Os efeitos neurobiológicos dependem da quantidade de corrente que passa através de uma secção de tecido (104). São então testados todos os contactos individualmente e avaliados os seus efeitos (34). O equilíbrio entre o mínimo de efeitos laterais e o benefício clínico máximo é conseguido através de múltiplos ajustes dos parâmetros da estimulação e dos contactos activos, realizados ao longo de um período de seguimento variável. As alterações efectuadas durante este período variam muito consoante o estudo, estando registadas desde alterações e avaliações frequentes até critérios mais arbitrários na escolha dos parâmetros de estimulação. O mecanismo neurobiológico concreto, responsável pelos efeitos da ECP a curto e a longo-prazo (para uma revisão ver Lujan et al.) (59), os parâmetros de estimulação ideais, os efeitos a longo-prazo e a sua real eficácia, não são ainda claros.

Indicações para Estimulação Cerebral Profunda na Depressão

O uso da ECP na DRT pertence ainda ao campo experimental, e está reservado a situações graves nas quais todos os tratamentos comuns disponíveis foram incapazes de trazer benefício significativo (106). No entanto, uma vez que não foram definidos critérios claros e uniformes, os ensaios realizados envolveram amostras de doentes ligeiramente diferentes quanto à duração da doença depressiva e sua resistência à terapêutica (34, 71, 111-113). Neste sentido, são sugeridos por Ward et al. os seguintes critérios de inclusão, sendo também aqueles que reúnem maior consenso (114): **a)** *score* mínimo de 20 no HRSD₂₄; **b)** DM com pelo menos cinco anos de evolução, correspondendo dois ou mais destes ao episódio actual; **c)** resistência a três ou mais antidepressivos de diferentes classes; **d)** resistência a esquemas terapêuticos, com duração mínima de quatro semanas, de potenciação/combinção de um antidepressivo com dois ou mais agentes farmacológicos distintos (usualmente estabilizadores do humor, antipsicóticos, anticonvulsivantes, etc); **e)** no mínimo um tratamento adequado com ECT (constituído por seis ou mais sessões bilaterais); **f)** no mínimo um tratamento

adequado com psicoterapia (constituído por 20 ou mais sessões com um terapeuta experiente). Para além destes foi tido como critério de inclusão em alguns estudos um regime psicofarmacológico estável, no mínimo há seis semanas (71, 112, 113). Do mesmo modo, também os critérios de exclusão diferem entre os maiores ensaios analisados (111-113), contudo, é relativamente consensual a exclusão com base em: comorbilidade médica ou neurológica significativa, especialmente quando afecte a função cerebral; comorbilidade psiquiátrica, particularmente do Eixo I; perturbação severa da personalidade; abuso ou dependência de substâncias; sintomas psicóticos, especialmente fora do episódio depressivo; ideação suicida; contra-indicação cirúrgica para ECP; anormalidade clinicamente significativa na Ressonância Magnética pré-operatória; gravidez. Entre estas, incluem-se condições que tornam provável a resistência ao tratamento (ver acima), o que dificulta a generalização à população de doentes com DRT.

Resultados

Tendo como base as alterações resultantes da ablação cirúrgica, alterações cerebrais evidenciadas por estudos de neuro-radiologia funcional, ou ainda partindo de resultados evidenciados por ECP no tratamento de outras doenças, nomeadamente DP e POC, várias regiões anatómicas sub-corticais, principalmente aquelas que regulam ou constituem a via cortico-estriado-pálido-talâmica, foram alvo de ECP no tratamento da DM (ver tabela I):

- **CCsc** – Esta região, hiperactiva na DM e com conexões privilegiadas nos neurocircuitos da doença (ver acima), foi o alvo do maior número de casos de ECP para tratamento de DRT (34, 111). A ECP nesta região, particularmente na substância branca da área 25, é geralmente bem tolerada e não tem repercussões neurocognitivas indesejadas, estando mesmo registadas melhorias a este nível. O efeito antidepressivo da ECP no CCsc foi avaliado em 20 doentes com episódio depressivo severo ($\text{HRSD}_{17} \geq 20$), com duração de pelo menos um ano e refractário a pelo menos quatro tratamentos antidepressivos, incluindo tratamento farmacológico, psicoterapia ou ECT, características associadas a um efeito placebo diminuído. Os efeitos imediatos evidenciados incluem serenidade

e melhoria do humor (com impacto nas emoções positivas e negativas), do interesse e da motivação e dependem da presença de estimulação com parâmetros adequados. Evidenciaram-se, em algumas semanas, melhoria no planeamento e execução de tarefas previamente não realizadas, aumento da energia e da rapidez psicomotora e diminuição da apatia e anedonia. De facto o benefício clínico ocorre em diferentes tempos, uma vez que a melhoria máxima no humor ocorre pelos 3 meses, ao passo que o pico de melhoria na ansiedade, sono e sintomas somáticos ocorre mais tarde. Em termos objectivos a ECP do CCsc permitiu uma melhoria progressiva que estabilizou aos seis meses e se manteve relativamente estável até aos 12 meses de follow-up, altura em que 55% dos doentes apresentavam critérios de resposta ($HRSD \leq 50\%$ do inicial) e 35% tinham atingido ou estavam a um ponto da remissão ($HRSD_{17} \leq 7$). Aos três e seis meses de ECP desta região evidenciaram-se alterações metabólicas em diversas estruturas neuronais remotas, em áreas cognitivas e límbicas, com as quais o CCsc se conecta, fornecendo uma base biológica para as alterações referidas. Concretamente: aumento da actividade na generalidade do Compartimento Dorsal e diminuição da actividade em áreas do Componente Ventral e RPFM (ver acima). Curiosamente, a par com a esperada diminuição do metabolismo na substância cinzenta do CCsc registou-se aumento na substância branca, na vizinhança imediata do contacto estimulador. Observou-se ainda que a ECP do CCsc conjugava as alterações metabólicas induzidas pela farmacoterapia antidepressiva com aquelas induzidas pela psicoterapia cognitivo-comportamental. Refere-se ainda um estudo que evidenciou eficácia da ECP no CCsc numa doente com recidiva após resposta não sustentada a cingulotomia (115).

- **Estriado Ventral (Caudado Ventral/NAc/Cápsula Ventral)** – Vários autores estudaram os efeitos da ECP na região do EV e Cápsula Interna, particularmente na porção ventral do ramo anterior – Cápsula Ventral (CV) (71, 112, 113, 116). Malone et al. testaram a ECP na CV/EV no tratamento da DRT com base nos resultados obtidos por ablação cirúrgica e ECP desta região no tratamento de Perturbação Obsessivo-Compulsiva (112). Por outro lado, Schlaepfer et al. tiveram como alvo o NAc com base na sua função na via das

recompensas cerebrais e pela sua localização estratégica nas vias Cortico-Estriado-Tálamo-Corticais (CETC) (ver acima) (71). No entanto, as coordenadas estereotáxicas dos contactos activos nestes estudos são muito semelhantes, localizando-se os contactos mais ventrais no NAc/EV e os mais dorsais na CV (71, 112, 113). Schlaepfer et al. evidenciaram resultados animadores, com melhoria substantiva dos sintomas depressivos em geral e da anedonia em particular, em duplo-ocultamento, na primeira semana (71). O duplo-ocultamento foi posteriormente abandonado, devido ao agravamento significativo dos sintomas depressivos na ausência de estimulação, quer definida de forma oculta, quer acidental (113). A resposta aguda às alterações paramétricas era também evidente, através de melhoria da depressão, ansiedade e anedonia, sem que haja, contudo, registo de hipomania nesta fase (113). Os efeitos da ECP nesta região mantêm-se ao longo do tempo, havendo taxas de resposta na ordem dos 50% e remissão entre 30 a 40% ao fim de um a dois anos, acompanhados de redução da ansiedade e aumento da realização de actividades agradáveis (112, 113, 117). Note-se que, não obstante a sua eficácia, a ECP desta região requer parâmetros ligeiramente mais elevados (ver tabela I) do que no CCsc (em média 6,2 V nos doentes que responderam a ECP na CV/EV) (112), tendo um efeito tanto maior quanto mais elevada é a voltagem utilizada (71). A estimulação deste núcleo revelou alterações significativas no metabolismo límbico-cortical, incluindo diminuição no CPF ventromedial (constituente da RPFM – ver acima), CPF ventrolateral, Tálamo e Núcleo Caudado e aumento no CPF dorsolateral e dorsomedial (constituíntes do Compartimento Dorsal – ver acima) na primeira semana (71). Aos 6 meses registou-se ainda diminuição do metabolismo do CCsc e CC posterior (113). No geral, a ECP desta região foi bem tolerada, havendo registos esporádicos de episódios de hipomania que resolveram com o ajuste dos parâmetros de estimulação (112, 113). Num estudo que envolveu a ECP desta região em dois doentes com DM e Perturbação Obsessivo-Compulsiva, Aouizerate et al. demonstraram maior benefício na depressão com a estimulação do NAc, em oposição à estimulação apenas do Caudado Ventral (118).

Outros estudos de menor dimensão, avaliaram a eficácia da ECP em diferentes alvos. O Pedúnculo Talâmico Inferior (**PTI**), constituído pelas fibras que conectam o

sistema talâmico inespecífico ao COF na via CETC, revelou-se um potencial alvo no tratamento da DRT num estudo de Jimenez et al. (119). Neste estudo, uma doente com DRT multimodal, história de ideação suicida, personalidade *borderline* e bulimia nervosa, obteve melhoria significativa do funcionamento global, da performance neuropsicológica e dos sintomas depressivos com ECP do PTI, que revertiam com a interrupção da estimulação. Curiosamente, evidenciou-se um efeito antidepressivo temporário inicial após a colocação dos eléctrodos, ainda que na ausência de estimulação.

Sartorius et al. (120) relataram um caso de ECP numa doente com DRT multimodal há mais de quatro décadas, com características psicóticas e tentativas de suicídio. Após ECP das principais vias aferentes dos **NLH** evidenciou-se remissão total da DM, registaram-se ainda duas recidivas, sendo que a primeira resolveu após incremento dos parâmetros de estimulação para 10,5 V e a segunda deveu-se a interrupção acidental da estimulação. Após resolução da segunda recidiva houve remissão da DM em 12 semanas, com valor final de $HRSD_{21} = 0$.

Noutro estudo Kosel et al. (121) descreveram um caso de resposta a ECP no **Globo Pálido Interno**, constituinte das vias límbico-cortico-estriado-pálido-tálamo-corticais referidas, numa doente com DRT associada a discinésia tardia induzida por neurolépticos. Após ECP a doente evidenciou melhoria dos sintomas depressivos, com redução de 50% do HRSD e iniciou actividades para as quais estava incapacitada há vários anos.

Em 2009, Wang et al. (122) tentaram esclarecer os efeitos a longo-prazo da ECP do Núcleo Subtalâmico (**NST**) na depressão em 27 doentes com DP. Registou-se, em média, 25% de redução do HRSD aos três meses, mas não a longo-prazo. Esta melhoria a curto-prazo estava possivelmente relacionada com o efeito benéfico desta técnica nos sintomas motores da DP. Adicionalmente, a ECP do NST, alvo privilegiado para o tratamento da DP, tem efeitos neurocognitivos deletérios, ainda que raros e limitados (110). Estes autores registaram ainda maior gravidade dos sintomas depressivos associada a maiores voltagens de estimulação (122). Noutra doente com ECP do NST registou-se mesmo a indução aguda de um estado depressivo a partir de determinada voltagem, que resolvia alguns segundos após a interrupção da estimulação (123).

Por último refere-se um dos primeiros registos de regulação por ECP das redes neuronais envolvidas na DM. Em 1979, com base na evidência de regulação da

actividade septal anterior e hipotalâmica através da ECP do cerebelo, Heath et al. estudaram os efeitos da ECP do **Vérnis Cerebeloso** em seis doentes com DM, incluídos num grupo heterogéneo de doentes psiquiátricos (124). Estes autores relataram “melhoria significativa” em 5 dos seis doentes, embora os resultados não sejam reproductíveis pela falta de métodos estandardizados de diagnóstico e de avaliação da progressão da doença.

Uma hipótese proposta, mas ainda por testar, é a possibilidade de o **CCAr** ser um alvo terapêutico eficaz no tratamento da DRT. Esta hipótese, proposta por Sakas e Panourias (125) baseia-se: na função reguladora desta área sobre os compartimentos dorsal e ventral, na disfunção límbico-cortical que estará na base da DM (ver acima) (56, 58); na capacidade de se prever a magnitude da resposta ao tratamento antidepressivo a partir do metabolismo do CCAr (58) e na eficácia da CgA no tratamento da DRT (57, 88) (ver acima).

No seu conjunto, estes trabalhos apontam no sentido da eficácia da ECP no tratamento da DRT, sendo esta uma técnica geralmente segura, bem tolerada, reversível e cujos efeitos podem ser modulados pela alteração dos parâmetros de estimulação, o que permitiu minimizar os efeitos laterais provocados pela estimulação dos diferentes alvos, como hipomania (112, 113), sintomas psicóticos (113), ou irritabilidade (111). Esta técnica não revelou impacto neuropsicológico deletério, tendo mesmo permitido, em certos casos, normalização da performance neuropsicológica (34, 119). Quanto a complicações relacionadas com o *hardware*, cuja ocorrência é rara, registaram-se casos de mau funcionamento dos implantes, fractura dos eléctrodos, interferência electromagnética externa e infecções (126). O procedimento cirúrgico, por sua vez, pode provocar hemorragia cerebral ou crises convulsivas em menos de 2% dos doentes (127).

Conclusões

À luz do conceito actual parecem co-existir diferentes tipos de DM, envolvendo a predominância de diferentes sintomas em cada caso. Por um lado, este facto justifica os diferentes achados quanto a alterações estruturais e do metabolismo cerebral nestes doentes e diferentes respostas ao tratamento antidepressivo, e por outro, deve apontar no sentido de abordagens terapêuticas adequadas a cada caso e que permitam modular a actividade das vias neuronais mais afectadas.

Não são ainda conhecidos os mecanismos exactos através dos quais a ECP modula a actividade cerebral, no entanto constata-se que esta produz efeitos em diferentes tempos, tanto ao nível dos sintomas quanto ao nível da actividade metabólica das áreas cerebrais envolvidas. Partindo da análise do uso da ECP nas doenças do movimento, Giacobbe et al. (35) observam que a estimulação eléctrica crónica altera os padrões de disparo neuronais tanto a curto como a longo-prazo, produzindo efeitos imediatos notórios e efeitos crónicos duradouros. Estabelece-se ainda, neste sentido, um paralelismo com a lenta acção antidepressiva do tratamento farmacológico. Sugere-se então que a ECP actue, em parte, pela indução de alterações na transcrição genética e sistemas de segundos mensageiros, o que permitiria alterações duradouras na plasticidade neuronal, cuja importância na etiologia da DM tem vindo a ser desvendada (ver acima – hipótese da neuroplasticidade). De forma semelhante, Lujan et al. (59) sugerem que a ECP reproduz os efeitos terapêuticos dos antidepressivos, induzindo mudanças a longo-prazo na actividade neuronal através da estimulação/inibição de vias serotoninérgicas e noradrenérgicas. Para tal baseiam-se na progressiva melhoria sintomática e normalização do metabolismo, ao longo de meses de estimulação.

Tome-se como exemplo a ECP do CCsc, cujo impacto afectivo imediato se reflecte em relatos intra-operatórios espontâneos de “calma e leveza” súbitas, de “desaparecimento da sensação de vazio doloroso”, bem como de aumento do interesse e ligação ao exterior (34). Não obstante, evidencia-se benefício clínico máximo do humor e ansiedade após vários meses de estimulação. Após uma eventual interrupção da estimulação, são também necessários períodos de tempo alargados para que este efeito benéfico na síndrome depressiva se dissipe. Estes dados sustentam a hipótese da disrupção aguda da actividade patológica da rede neuronal por acção da ECP, e de uma

posterior alteração da neuroplasticidade que permita imprimir nesta rede mudanças duradouras.

Embora se tenham tentado vários alvos para a ECP na DRT os resultados não permitiram claras distinções quanto á eficácia de cada um. Tal fica a dever-se a vários factos, nomeadamente às diferenças entre populações estudadas e entre as ferramentas utilizadas no seu estudo, particularmente no que toca aos testes e escalas de avaliação da depressão (ex. HRSD 17, 24 e 28 itens). De facto embora desejável, a comparação precisa dos resultados de eficácia, não só da ECP nos diferentes alvos, mas também das restantes alternativas somáticas à farmacoterapia não é completamente correcta, uma vez que, sendo a definição de DRT pouco precisa, são avaliadas nos diversos estudos, amostras de doentes com diferentes graus de resistência ao tratamento antidepressivo. Esta falta de padronização é também evidente no que toca à resposta terapêutica, avaliada de forma diversa, tanto no que concerne às escalas de gravidade dos sintomas como à definição de resposta ou remissão. A estes problema alia-se o facto de, não raras vezes, serem excluídos destes estudos, doentes com condições que tornam provável a resistência ao tratamento (ver acima) (34, 71, 111-113), o que torna difícil a generalização dos resultados à população de doentes com DRT.

Por outro lado, os resultados referidos da ECP apontam para uma eficácia semelhante no uso dos diferentes alvos, o que sugere a modificação e modulação de circuitos neuronais semelhantes, se não idênticos. Como justificação deste facto, tenha-se em conta que o uso terapêutico da ECP surgiu como uma alternativa reversível e menos lesiva à cirurgia de ablação (107), cujos diferentes alvos das vias CETC atingem sistemas neurais sobrepostos, permitindo, tal como na ECP, resultados semelhantes. Embora se devam fazer todos os esforços para esclarecer as relações entre os diferentes agentes destas vias, tendo em conta que esse conhecimento permitiria um uso mais informado da ECP, também é certo que as redes neuronais envolvidas na depressão são sistemas complexos e dinâmicos, e que a estimulação de um nó nesta rede pode induzir uma cascata de alterações não intuitivas por toda a rede em múltiplas escalas temporais (59).

Embora não se possam tirar conclusões exactas da comparação dos resultados da ECP nos diferentes alvos, devido à não uniformização dos procedimentos, o CCsc parece ser aquele que permite melhores resultados nas três maiores séries, com uma média de 50% de redução do HRSD aos 12 meses, comparativamente com os 44 e 36%

obtidos no EV. Adicionalmente, este efeito é possível com estimulação com intensidade inferior, o que permitirá menos efeitos laterais e substituições de bateria.

De facto, o CCsc parece regular a actividade límbica, cuja supressão permite libertação ou desinibição cortical secundária, condições essenciais para que qualquer tratamento antidepressivo seja eficaz (60). É possível que este efeito resulte da inibição da DMN, que na DM está hiperactiva, competindo por recursos cerebrais. Uma vez inibida a sua acção por ECP do CCsc, ou por outra modalidade terapêutica, os processos cognitivos orientados para o exterior, e relacionados com a actividade do CPF direito, são facilitados. De acordo com esta hipótese, tal como foi referido, com a remissão da DM o metabolismo do CCsc diminui e, simultaneamente, o do CPFDLd aumenta (60). No entanto, na eventualidade de a ECP replicar os efeitos dos antidepressivos, fica por explicar a sua eficácia na DRT.

Perspectivas Futuras

A ECP apresenta-se como uma alternativa eficaz na DRT. No caso de o mesmo se comprovar em amostras maiores a DM pode tornar-se uma indicação *major* para ECP, permitindo assim a melhoria da qualidade de vida de um tão grande número de doentes gravemente incapacitados e que não obtem benefício significativo com qualquer outro tratamento antidepressivo. Como tal é necessário realizar estudos que permitam comparar a eficácia deste método: **i)** com a estimulação simulada; **ii)** em diferentes alvos; **iii)** com outros tratamentos antidepressivos; **iv)** com diferentes parâmetros de estimulação; **v)** no alívio de diferentes sintomas. Neste último caso, é necessário elaborar escalas que permitam quantificar correctamente os diferentes sintomas, o que permitiria escolher o alvo e os parâmetros da estimulação ideais no tratamento dos diferentes tipos de DM. Idealmente, o alvo que permitir uma estimulação menos intensa para produzir os mesmos efeitos deve ser preferido, uma vez que esta provoca menos complicações e requer menos substituições de bateria. Estes ensaios devem: **a)** ser randomizados e duplamente-ocultos; **b)** ser realizados segundo um método padronizado, incluindo escalas de avaliação da gravidade da DM pré e pós-operatórias; **c)** envolver amostras homogéneas de doentes e que sejam representativas da população de doentes com DRT; **d)** ser liderados por equipas multidisciplinares, incluindo neurocirurgiões com experiência com ECP no tratamento de outras doenças.

Revela-se igualmente da maior importância, a análise de custo-benefício desta técnica e, possivelmente, a definição de biomarcadores que permitam identificar os doentes para os quais esta se revelar mais eficaz. No sentido de confirmar o seu impacto na neuroplasticidade, devem igualmente avaliar-se alterações do BDNF após ECP.

Bibliografia

1. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, Online Version for 2007. Genève: World Health Organization; 2007:F30-9.
2. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000:345-428.
3. Lyness JM. Clinical manifestations and diagnosis of depression. In: Basow DS, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2011.
4. Satyanarayana S, Enns MW, Cox BJ, Sareen J. Prevalence and correlates of chronic depression in the canadian community health survey: mental health and well-being. *Can J Psychiatry*. 2009;54(6):389-98.
5. Quitkin FM. Depression With Atypical Features: Diagnostic Validity, Prevalence, and Treatment. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2002;4(3):94-9.
6. Fornaro M, Giosue P. Current nosology of treatment resistant depression: a controversy resistant to revision. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2010;6:20-4.
7. Depression. Geneva: World Health Organization; 2011. Consultado a 23-04-2011. Disponível em:
http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/
8. Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, et al. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2003;12(1):3-21.
9. Compton WM, Conway KP, Stinson FS, Grant BF. Changes in the prevalence of major depression and comorbid substance use disorders in the United States between 1991-1992 and 2001-2002. *Am J Psychiatry*. 2006;163(12):2141-7.
10. Gusmão RD. Depressão: detecção, diagnóstico e tratamento [Dissertação de Doutoramento em Medicina]. Universidade Nova de Lisboa; 2005.
11. Gonçalves B, Fagulha T. Prevalência e diagnóstico da depressão em medicina geral e familiar. *Rev Port Clin Geral*. 2004;20:13-27.

12. Ohayon MM, Schatzberg AF. Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(1):39-47.
13. Seedat S, Scott KM, Angermeyer MC, et al. Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(7):785-95.
14. Riolo SA, Nguyen TA, Greden JF, King CA. Prevalence of depression by race/ethnicity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Am J Public Health*. 2005;95(6):998-1000.
15. Williams DR, Gonzalez HM, Neighbors H, et al. Prevalence and distribution of major depressive disorder in African Americans, Caribbean blacks, and non-Hispanic whites: results from the National Survey of American Life. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(3):305-15.
16. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003;289(23):3095-105.
17. Kessler RC, Birnbaum H, Bromet E, Hwang I, Sampson N, Shahly V. Age differences in major depression: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Psychol Med*. 2010;40(2):225-37.
18. Kessler RC, Angermeyer M, Anthony JC, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry*. 2007;6(3):168-76.
19. Krishnan R. Prognosis of depression. In: Basow DS, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2011.
20. Mueller TI, Keller MB, Leon AC, et al. Recovery after 5 years of unremitting major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(9):794-9.
21. Boland RJ, Keller MB. Course and outcome of depression. In: Gotlib I, Hammen C, eds. *Handbook of Depression*. Nova York: Guilford Press; 2009:29.
22. Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR. The STAR*D Project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep*. 2007;9(6):449-59.
23. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, et al. A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(8):694-700.

24. Pyne JM, Patterson TL, Kaplan RM, Gillin JC, Koch WL, Grant I. Assessment of the quality of life of patients with major depression. *Psychiatr Serv.* 1997;48(2):224-30.
25. Bradvik L, Mattisson C, Bogren M, Nettelbladt P. Long-term suicide risk of depression in the Lundby cohort 1947-1997--severity and gender. *Acta Psychiatr Scand.* 2008;117(3):185-91.
26. Taxa de mortalidade por lesões autoprovocadas intencionalmente (suicídio) por 100 000 habitantes (N.º) por Local de residência (NUTS - 2002), Sexo e Grupo etário; Anual. Instituto Nacional de Estatística; 2009:Base de dados do INE. Consultado a 25-04-2011. Disponível em:
http://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&indOcorrCod=0003736&contexto=bd&selTab=tab2
27. Boletim Mensal de Estatística - Abril de 2011. Lisboa: Instituto Nacional de Estatística, I.P.; 2011.
28. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science.* 2003;301(5631):386-9.
29. Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL. A Swedish national twin study of lifetime major depression. *Am J Psychiatry.* 2006;163(1):109-14.
30. Shyn SI, Shi J, Kraft JB, Potash JB, et al. Novel loci for major depression identified by genome-wide association study of Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression and meta-analysis of three studies. *Mol Psychiatry.* 2011;16(2):202-15.
31. Heim C, Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry.* 2001;49(12):1023-39.
32. Paykel ES. Life events and affective disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2003(418):61-6.
33. Rosenquist JN, Fowler JH, Christakis NA. Social network determinants of depression. *Mol Psychiatry.* 2011;16(3):273-81.
34. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron.* 2005;45(5):651-60.

35. Giacobbe P, Mayberg HS, Lozano AM. Treatment resistant depression as a failure of brain homeostatic mechanisms: implications for deep brain stimulation. *Exp Neurol*. 2009;219(1):44-52.
36. Elhwuegi AS. Central monoamines and their role in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28(3):435-51.
37. Brunoni AR, Teng CT, Correa C, et al. Neuromodulation approaches for the treatment of major depression: challenges and recommendations from a working group meeting. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(3):433-51.
38. aan het Rot M, Mathew SJ, Charney DS. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *CMAJ*. 2009;180(3):305-13.
39. Ruhe HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry*. 2007;12(4):331-59.
40. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;11(8):1169-80.
41. Ventimiglia R, Mather PE, Jones BE, Lindsay RM. The neurotrophins BDNF, NT-3 and NT-4/5 promote survival and morphological and biochemical differentiation of striatal neurons in vitro. *Eur J Neurosci*. 1995;7(2):213-22.
42. Martinowich K, Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(1):73-83.
43. Gartner A, Staiger V. Neurotrophin secretion from hippocampal neurons evoked by long-term-potential-inducing electrical stimulation patterns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(9):6386-91.
44. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2006;59(12):1116-27.
45. Martinowich K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat Neurosci*. 2007;10(9):1089-93.
46. Sartorius A, Henn FA. Deep brain stimulation of the lateral habenula in treatment resistant major depression. *Med Hypotheses*. 2007;69(6):1305-8.
47. Suomi SJ. Risk, resilience, and gene x environment interactions in rhesus monkeys. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1094:52-62.

48. Makino S, Hashimoto K, Gold PW. Multiple feedback mechanisms activating corticotropin-releasing hormone system in the brain during stress. *Pharmacol Biochem Behav.* 2002;73(1):147-58.
49. Stumpf WE, Sar M, Keefer DA. Anatomical distribution of estrogen in the central nervous system of mouse, rat, tree shrew, and squirrel monkey. *Adv Biosci.* 1975;15:77-88.
50. Rauch SL. Neuroimaging and neurocircuitry models pertaining to the neurosurgical treatment of psychiatric disorders. *Neurosurg Clin N Am.* 2003;14(2):213-23, vii-viii.
51. Holsboer F. Corticotropin-releasing hormone modulators and depression. *Curr Opin Investig Drugs.* 2003;4(1):46-50.
52. Wong ML, Kling MA, Munson PJ, et al. Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(1):325-30.
53. de Kloet ER, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6(6):463-75.
54. Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med.* 2008;358(1):55-68.
55. Sale MV, Ridding MC, Nordstrom MA. Cortisol inhibits neuroplasticity induction in human motor cortex. *J Neurosci.* 2008;28(33):8285-93.
56. Mayberg HS. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br Med Bull.* 2003;65:193-207.
57. Abosch A, Cosgrove GR. Biological basis for the surgical treatment of depression. *Neurosurg Focus.* 2008;25(1):E2.
58. Mayberg HS. Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1997;9(3):471-81.
59. Lujan JL, Chaturvedi A, McIntyre CC. Tracking the mechanisms of deep brain stimulation for neuropsychiatric disorders. *Front Biosci.* 2008;13:5892-904.
60. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry.* 1999;156(5):675-82.

61. Price JL, Drevets WC. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):192-216.
62. Meyer JH. Applying neuroimaging ligands to study major depressive disorder. *Semin Nucl Med*. 2008;38(4):287-304.
63. Kimbrell TA, Ketter TA, George MS, et al. Regional cerebral glucose utilization in patients with a range of severities of unipolar depression. *Biol Psychiatry*. 2002;51(3):237-52.
64. Baxter LR, Jr., Schwartz JM, Phelps ME, et al. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46(3):243-50.
65. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Scott LC, Frackowiak RS, Dolan RJ. The anatomy of melancholia--focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychol Med*. 1992;22(3):607-15.
66. Videbech P, Ravnkilde B, Pedersen TH, et al. The Danish PET/depression project: clinical symptoms and cerebral blood flow. A regions-of-interest analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;106(1):35-44.
67. Koolschijn PC, van Haren NE, Lensvelt-Mulders GJ, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp*. 2009;30(11):3719-35.
68. MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, et al. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(3):1387-92.
69. Rao U, Chen LA, Bidesi AS, Shad MU, Thomas MA, Hammen CL. Hippocampal changes associated with early-life adversity and vulnerability to depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(4):357-64.
70. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
71. Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C, et al. Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(2):368-77.
72. Campbell S, Macqueen G. The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *J Psychiatry Neurosci*. 2004;29(6):417-26.
73. Phelps EA. Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol*. 2004;14(2):198-202.

74. Urry HL, van Reekum CM, Johnstone T, et al. Amygdala and ventromedial prefrontal cortex are inversely coupled during regulation of negative affect and predict the diurnal pattern of cortisol secretion among older adults. *J Neurosci*. 2006;26(16):4415-25.
75. Johnstone T, van Reekum CM, Urry HL, Kalin NH, Davidson RJ. Failure to regulate: counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression. *J Neurosci*. 2007;27(33):8877-84.
76. Johansen-Berg H, Gutman DA, Behrens TE, et al. Anatomical connectivity of the subgenual cingulate region targeted with deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Cereb Cortex*. 2008;18(6):1374-83.
77. Drevets WC, Savitz J, Trimble M. The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders. *CNS Spectr*. 2008;13(8):663-81.
78. Hamani C, Mayberg H, Stone S, Laxton A, Haber S, Lozano AM. The subcallosal cingulate gyrus in the context of major depression. *Biol Psychiatry*. 2011;69(4):301-8.
79. Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct*. 2008;213(1-2):93-118.
80. Damasio AR, Tranel D, Damasio H. Individuals with sociopathic behavior caused by frontal damage fail to respond autonomically to social stimuli. *Behav Brain Res*. 1990;41(2):81-94.
81. James W. What is an Emotion? *Mind*. 1884;9:188-205.
82. Hamilton JP, Furman DJ, Chang C, Thomason ME, Dennis E, Gotlib IH. Default-Mode and Task-Positive Network Activity in Major Depressive Disorder: Implications for Adaptive and Maladaptive Rumination. *Biol Psychiatry*. 2011.
83. Lemogne C, Delaveau P, Fretton M, Guionnet S, Fossati P. Medial prefrontal cortex and the self in major depression. *J Affect Disord*. 2010.
84. Berman MG, Peltier S, Nee DE, Kross E, Deldin PJ, Jonides J. Depression, rumination and the default network. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2010.
85. Kross E, Davidson M, Weber J, Ochsner K. Coping with emotions past: the neural bases of regulating affect associated with negative autobiographical memories. *Biol Psychiatry*. 2009;65(5):361-6.

86. Ferry AT, Ongur D, An X, Price JL. Prefrontal cortical projections to the striatum in macaque monkeys: evidence for an organization related to prefrontal networks. *J Comp Neurol*. 2000;425(3):447-70.
87. Pacak K, Tjurmina O, Palkovits M, et al. Chronic hypercortisolemia inhibits dopamine synthesis and turnover in the nucleus accumbens: an in vivo microdialysis study. *Neuroendocrinology*. 2002;76(3):148-57.
88. Hauptman JS, DeSalles AA, Espinoza R, Sedrak M, Ishida W. Potential surgical targets for deep brain stimulation in treatment-resistant depression. *Neurosurg Focus*. 2008;25(1):E3.
89. Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D. Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J Neurosci*. 2001;21(16):RC159.
90. Matsumoto M, Hikosaka O. Lateral habenula as a source of negative reward signals in dopamine neurons. *Nature*. 2007;447(7148):1111-5.
91. Ballenger JC. Clinical guidelines for establishing remission in patients with depression and anxiety. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 22:29-34.
92. *The treatment and management of depression in adults*. Londres: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2009.
93. Souery D, Oswald P, Massat I, et al. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(7):1062-70.
94. Little A. Treatment-resistant depression. *Am Fam Physician*. 2009;80(2):167-72.
95. Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, et al. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1999;9(1-2):83-91.
96. Souery D, Papakostas GI, Trivedi MH. Treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 Suppl 6:16-22.
97. *Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression*. Londres: Committee for Proprietary Medicinal Products - The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; 2002.
98. Petersen T, Papakostas GI, Posternak MA, et al. Empirical testing of two models for staging antidepressant treatment resistance. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(4):336-41.

99. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2003;53(8):649-59.
100. Fekadu A, Wooderson S, Donaldson C, et al. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(2):177-84.
101. Lisanby SH. Electroconvulsive therapy for depression. *N Engl J Med*. 2007;357(19):1939-45.
102. Pagnin D, de Queiroz V, Pini S, Cassano GB. Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. *J ECT*. 2004;20(1):13-20.
103. Andrade P, Noblesse LH, Temel Y, et al. Neurostimulatory and ablative treatment options in major depressive disorder: a systematic review. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010;152(4):565-77.
104. Torres CV, Lozano AM. [Deep brain stimulation in the treatment of therapy-refractory depression]. *Rev Neurol*. 2008;47(9):477-82.
105. Gross D, Schafer G. Egas Moniz (1874-1955) and the "invention" of modern psychosurgery: a historical and ethical reanalysis under special consideration of Portuguese original sources. *Neurosurg Focus*. 2011;30(2):E8.
106. Kuhn J, Gaebel W, Klosterkoetter J, Woopen C. Deep brain stimulation as a new therapeutic approach in therapy-resistant mental disorders: ethical aspects of investigational treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;259 Suppl 2:S135-41.
107. Hariz MI, Blomstedt P, Zrinzo L. Deep brain stimulation between 1947 and 1987: the untold story. *Neurosurg Focus*. 2010;29(2):E1.
108. Sachdev PS, Chen X. Neurosurgical treatment of mood disorders: traditional psychosurgery and the advent of deep brain stimulation. *Curr Opin Psychiatry*. 2009;22(1):25-31.
109. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol*. 1987;50(1-6):344-6.
110. Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2009;8(1):67-81.

111. Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, Hamani C, Craddock RC, Kennedy SH. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2008;64(6):461-7.
112. Malone DA, Jr., Dougherty DD, Rezai AR, et al. Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2009;65(4):267-75.
113. Bewernick BH, Hurlmann R, Matusch A, et al. Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(2):110-6.
114. Ward HE, Hwynn N, Okun MS. Update on deep brain stimulation for neuropsychiatric disorders. *Neurobiol Dis*. 2010;38(3):346-53.
115. Neimat JS, Hamani C, Giacobbe P, et al. Neural stimulation successfully treats depression in patients with prior ablative cingulotomy. *Am J Psychiatry*. 2008;165(6):687-93.
116. Aouizerate B, Cuny E, Martin-Guehl C, et al. Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression. Case report. *J Neurosurg*. 2004;101(4):682-6.
117. Malone DA, Jr. Use of deep brain stimulation in treatment-resistant depression. *Cleve Clin J Med*. 2010;77 Suppl 3:S77-80.
118. Aouizerate B, Cuny E, Bardinet E, et al. Distinct striatal targets in treating obsessive-compulsive disorder and major depression. *J Neurosurg*. 2009;111(4):775-9.
119. Jimenez F, Velasco F, Salin-Pascual R, et al. A patient with a resistant major depression disorder treated with deep brain stimulation in the inferior thalamic peduncle. *Neurosurgery*. 2005;57(3):585-93; discussion -93.
120. Sartorius A, Kiening KL, Kirsch P, et al. Remission of major depression under deep brain stimulation of the lateral habenula in a therapy-refractory patient. *Biol Psychiatry*. 2010;67(2):e9-e11.
121. Kosel M, Sturm V, Frick C, et al. Mood improvement after deep brain stimulation of the internal globus pallidus for tardive dyskinesia in a patient suffering from major depression. *J Psychiatr Res*. 2007;41(9):801-3.
122. Wang X, Chang C, Geng N, et al. Long-term effects of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on depression in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(8):587-91.

123. Tommasi G, Lanotte M, Albert U, et al. Transient acute depressive state induced by subthalamic region stimulation. *J Neurol Sci.* 2008;273(1-2):135-8.
124. Heath RG, Llewellyn RC, Rouchell AM. Brain mechanisms in psychiatric illness: rationale for and results of treatment with cerebellar stimulation. In: Hitchcock ER, Ballantine HT, Meyerson BA, eds. *Modern Concepts in Psychiatric Surgery.* Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press; 1979:77–82.
125. Sakas DE, Panourias IG. Rostral cingulate gyrus: A putative target for deep brain stimulation in treatment-refractory depression. *Med Hypotheses.* 2006;66(3):491-4.
126. Blomstedt P, Sjoberg RL, Hansson M, Bodlund O, Hariz MI. Deep brain stimulation in the treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2011;123(1):4-11.
127. Videnovic A, Metman LV. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: prevalence of adverse events and need for standardized reporting. *Mov Disord.* 2008;23(3):343-9.

Anexos

Tabela I. Estudos de Estimulação Cerebral Profunda no tratamento da Depressão Major.

Legenda: CCsc BA25 SB, Substância Branca da Área de Brodmann 25 do Córtex Cingulado subcaloso; HRSD_x Hamilton Rating Scale for Depression – x itens; POC, Perturbação Obsessivo-Compulsiva; DM, Depressão Major; CdV, Caudado Ventral; NAc, Núcleo Accumbens; Cx, Complicações relacionadas com a cirurgia; Est, Complicações relacionadas com a estimulação; CV, Cápsula Ventral; EV, Estriado Ventral; PTI, Pedúnculo Talâmico Inferior; NLH, Núcleos Laterais da Habénula; GPi, Globo Pálido Interno; DP, Doença de Parkinson; NST, Núcleo Subtalâmico. Resposta definida por redução do score Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) igual ou superior a 50%. Resmissão definida por um score $HRSD_{17} \leq 7$, $HRSD_{24} \leq 10$, $HRSD_{28} \leq 10$. Sempre que possível foi referido o score utilizado na quantificação da resposta.

Tabela I. Estudos de ECP no tratamento da DM.

	Autor, ano	Nº de doentes/Alvo	Complicações	Resultados	Parâmetros de Estimulação	Observações
CCsc	Mayberg, 2005 (34)	6 (1 bipolar) CCsc BA25 SB	3 infecções (2 remoções de hardware)	Aos 6 meses: 66% com resposta e 33% com remissão	4,0 V; 130 Hz; 60 µs	Score utilizado: HRSD ₁₇
	Lozano, 2008 (111)	20 (1 bipolar) CCsc BA25 SB	1 crise convulsiva peri-operatória, 4 infecções (3 remoções de hardware), 5 dor peri-operatória, 2 humor/irritabilidade	Aos 12 meses: 50% de redução média no HRSD ₁₇ 55% com resposta e 35% a 1 ponto ou menos da remissão	3,5 a 5,0 V; 130 Hz; 90 µs	Este estudo resultou da expansão do “Mayberg, 2005” Score utilizado: HRSD ₁₇
	Neimat, 2008 (115)	1 CCsc BA25 SB	Não mencionadas	Redução de 68% no HRSD ₁₇ aos 30 meses	4,5 V; 130 Hz; 60 µs	Cingulotomia prévia com resposta não sustentada
Estriado Ventral	Aouizerate, 2004 (116)	1 (POC e DM não refractária) CdV	Sem deterioração neuropsicológica	Remissão aos 6 meses	4,0 V; 130 Hz; 90 µs	Score utilizado: HRSD ₁₇
	Schlaepfer, 2008 (71)	3 NAc	Sem complicações	Redução média de 60% no HRSD ₂₄ na 1ª semana	0 a 5 V; 145 Hz; 90 µs	Resposta dependente da estimulação em todos os doentes. Score HRSD ₂₄ inversamente relacionado com a intensidade de estimulação
	Bewernick, 2010 (113)	10 NAc	Cx: 3 disfagia, 6 edema periorbital, 3 dor; Est: 4 eritema, 3 aumento da ansiedade, 3 sudorese, 2 perda de equilíbrio, 2 hipomania, 2 parestesia, 2 agitação, 1 cefaleia, 1 deslocamento do eléctrodo, 1 sintomas psicóticos, 1 câibras, 1 alterações visuais/oculomotoras	Aos 12 meses: 36% de redução média no HRSD ₂₈ 50% com resposta e 30% com remissão	4 V; 130 Hz; 90 µs	Este estudo resultou da expansão do “Schlaepfer, 2008” Todas as complicações relacionadas com a estimulação (Est) resolveram após ajuste paramétrico; Score utilizado: HRSD ₂₈
	Malone, 2009 (112)	15 (1 bipolar) CV/EV	2 hipomania, 1 dor no local do implante, 1 fractura do eléctrodo	Redução média do HRSD ₂₄ aos 12 meses: 44% Na última avaliação (2 anos em média): 53% com resposta e 40% com remissão	Média: 6,7 V; 127 Hz; 113 µs	A hipomania resolveu após ajuste paramétrico, as restantes obrigaram a revisão do hardware. Registaram-se outras complicações dependentes da falência de estimulação.
PTI	Jimenez, 2005 (119)	1 PTI	Sem complicações	Remissão completa	2,5 V; 130 Hz; 450 µs	Permitiu abandono da terapêutica farmacológica

Tabela I. (Continuação)

	Autor (ano)	Nº de doentes/Alvo	Complicações	Resultados	Parâmetros de Estimulação	Observações
NLH	Sartorius, 2010 (120)	1 NLH	Sem complicações	Remissão completa aos 12 meses (HRSD ₂₁ = 0)	5 a 10,5 V; 130 a 165 Hz; 60 µs	Permitiu abandono da terapêutica farmacológica; Interrupção acidental da estimulação induziu recidiva grave que resolveu novamente. Score utilizado: HRSD ₂₁
GPI	Kosel, 2007 (121)	1 GPI	Não mencionadas	Resposta aos 15 meses	3,5 V; 130 Hz; 90 µs	Score utilizado: HRSD ₂₁ Doente com DM e discinésia provocada por neurolépticos que melhorou em 35%
NST	Wang, 2009 (122)	27 (DP + DM) NST	Não mencionadas	25% de redução média do HRSD aos 3 meses não sustentada	1,4 a 3,4 V; 135 a 185 Hz; 60 a 90 µs	Efeito anti-depressivo não sustentado, relacionado com a melhoria sintomática e inversamente relacionado com a amplitude de estimulação
Cerebelo	Heath, 1979 (124)	6 Vermis Cerebeloso	-	Melhoria “significativa” em 83,3% dos doentes	100 Hz; 150 a 250 µs	Ausência de escalas ou critérios de diagnóstico standardizados; Abandono da medicação durante 5 a 30 meses de follow-up

CCsc BA25 SB, Substância Branca da Área de Brodmann 25 do Córtex Cingulado subcaloso; HRSD_x Hamilton Rating Scale for Depression – x itens; POC, Perturbação Obsessivo-Compulsiva; DM, Depressão Major; CdV, Caudado Ventral; NAc, Núcleo Accumbens; Cx, Complicações relacionadas com a cirurgia; Est, Complicações relacionadas com a estimulação; CV, Cápsula Ventral; EV, Estriado Ventral; PTI, Pedúnculo Talâmico Inferior; NLH, Núcleos Laterais da Habénula; GPI, Globo Pálido Interno; DP, Doença de Parkinson; NST, Núcleo Subtalâmico. Resposta definida por redução do score Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) igual ou superior a 50%. Remissão definida por um score HRSD₁₇ ≤ 7, HRSD₂₄ ≤ 10, HRSD₂₈ ≤ 10. Sempre que possível foi referido o score utilizado na quantificação da resposta.

Normas de candidatura

1. Os trabalhos candidatos a publicação serão inéditos, e não deverão ser enviados para outras publicações.
2. Deverão ser remetidos por correio electrónico, em documentos anexos (*attached files*) Microsoft Word™, em qualquer versão actual.
3. Deverão ser evitados símbolos, sublinhados, palavras em maiúsculas, *bolds*, itálicos, notas de topo ou de rodapé, e artifícios formais.
4. As páginas não deverão ser numeradas.
5. Deverão ser redigidos em português ou em inglês. Poderão, excepcionalmente, aceitar-se trabalhos em francês ou espanhol.
6. Da primeira página constarão: título do trabalho, nome próprio, apelido, departamento ou serviço, instituição, profissão, cargo, endereço, telemóvel e correio electrónico de todos os autores.
7. A segunda página incluirá: o título do trabalho, o nome dos autores, o resumo, as palavras-chave e o título de cabeçalho; a morada institucional e o endereço de correio electrónico a incorporar no artigo.
8. A terceira página será a versão em inglês da segunda página, se o artigo foi redigido em português (e vice-versa). Se o artigo for redigido em francês ou espanhol, a terceira e quarta página serão versões em português e Inglês, respectivamente.
9. As restantes folhas incluirão as diferentes secções do trabalho. Os trabalhos originais incluirão as seguintes secções: introdução/objectivos, metodologia, resultados, discussão/conclusões e bibliografia. Os casos clínicos serão estruturados em introdução, caso clínico, discussão e bibliografia. As revisões incluirão, pelo menos, introdução, desenvolvimento, conclusões e bibliografia. Os editoriais e as cartas estarão isentos de organização em secções. No texto das secções, a identificação institucional será evitada, podendo ser acrescentada, se imprescindível, no fim do processo de avaliação e antes da publicação do artigo.
10. As tabelas e figuras deverão ser enviadas em documento adicional Microsoft Word™, uma por página, precedidas por uma página que inclua as notas correspondentes. As figuras serão enviadas em ficheiros GIF ou JPEG.
11. Os agradecimentos ou menções particulares constarão em página própria.
12. Os compromissos particulares ou institucionais (patrocínios, financiamentos, bolsas, prémios) serão expressos obrigatoriamente em página adicional.

Regras para elaboração do trabalho

1. Título

Será claro e informativo, representativo do conteúdo do artigo e captando a atenção do leitor. Não terá iniciais ou siglas, nem excederá vinte palavras. Sub-títulos genéricos ou vulgares como “caso clínico” ou “ a propósito de um caso clínico” não serão aceites.

2. Autores e instituições

A autoria exige, cumulativamente, contribuições substanciais para:

- a) concepção e desenho, ou aquisição de dados, ou análise e interpretação de dados;
- b) redacção ou revisão crítica de uma parte importante do seu conteúdo intelectual;
- c) responsabilidade pela aprovação da versão final.

Cada um dos autores deve ter participado suficientemente no trabalho para assumir responsabilidade pública pelo seu conteúdo.

A obtenção de financiamento, a colecção de dados ou a supervisão da equipa de investigação não justificam a autoria.

Todas pessoas designadas por autores devem cumprir os critérios; nenhuma pessoa qualificada para autoria deve ser excluída.

Membros do grupo de trabalho (coordenadores, directores, técnicos, consultores), que não cumpram os critérios internacionais de autoria, poderão ser listados em “agradecimentos”.

O número de autores será parcimonioso, particularmente em “Casos Clínicos”.

A inclusão e compromisso do nome das instituições é da responsabilidade dos autores.

3. Resumo

O resumo tem um limite máximo de 400 palavras. Não deve incluir abreviaturas. Deve apresentar-se estruturado.

Originais: Introdução, Objectivos, Metodologia, Resultados e Conclusões.

Revisões: Introdução, Objectivos, Desenvolvimento e Conclusões.

Casos clínicos: Introdução, Caso Clínico e Conclusões.

O resumo será coerente com o conjunto doo artigo.

4. Palavras-chave

Devem ser incluídas até seis palavras-chave, na língua original do artigo e em inglês, preferencialmente previstas na lista do *Medical Subject Headling List of the Index Medicus*.

5. Cabeçalho

Versão reduzida do título, para eventuais efeitos de composição gráfica.

6. Introdução / Objectivos

Exposição, completa e sucinta, do estado actual do conhecimento sobre o tema do artigo.

Expressão clara das motivações e objectivos que levaram ao planeamento do trabalho.

7. Metodologia

Descrever os critérios de selecção do material do estudo e o desenho do mesmo.

Usar unidades internacionais.

Assinalar os métodos estatísticos.

8. Resultados

Devem ser escritos os dados relevantes.

Os dados constantes de tabelas ou figuras não devem, em princípio, ser repetidos no texto.

As tabelas devem ser nomeadas em numeração romana (p. ex.: Tabela IV), por ordem de aparecimento no texto.

As figuras devem ser nomeadas em numeração árabe (p. ex.: Fig. 4.), pela ordem de aparecimento no texto.

A responsabilidade de protecção dos direitos de figuras previamente publicadas é da responsabilidade dos autores.

A publicação de fotografias de pessoas exige a completa dissimulação da sua identidade ou uma folha assinada de consentimento informado e parecer de uma Comissão de Ética de uma instituição pública.

9. Discussão

Não voltar a apresentar resultados, evitando redundâncias.

Não mencionar dados que não foram apresentados nos resultados.

Dar-se-á relevo aos aspectos novos, reflectir sobre as limitações e justificar os erros ou omissões.

Relacionar os resultados com outros estudos relevantes.

As conclusões deverão basear-se apenas nos resultados.

Poderão fazer-se recomendações.

10. Bibliografia

As referências bibliográficas devem ser identificadas no texto através de numeração árabe, entre parêntesis, ao nível da linha.

Devem ser numeradas segundo a ordem de aparecimento no texto.

A referência deve incluir o apelido e inicial de todos os autores; se o artigo tiver mais de seis autores, devem ser referidos apenas os três primeiros, seguindo-se a expressão *et al.*

Os nomes dos autores devem ser seguidos por título do artigo, abreviatura da revista *segundo as* recomendações do *List of Journals Indexed in Index Medicus*, ano de edição, volume, primeira e última página.

As referências a livros devem incluir o título do livro, seguido do local de publicação, editor, ano, e páginas relevantes.

Se alguma referência se encontrar pendente de publicação deverá descrever-se como “in press”. A referência a comunicações pessoais não é aceitável.

11. Dúvidas ou casos omissos

Serão resolvidos de acordo com as normas do ICMJE (<http://www.icmje.org>).