



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

### **Novas perspetivas da Neuroplasticidade induzida por ECT no tratamento da depressão**

Beatriz Goulão

---

**Orientado por:**

Professor Doutor Carlos Gois

**Co-Orientado por:**

Professor Doutor Carlos Gois

**JUNHO '2021**

## Resumo

A patologia depressiva afeta hoje em dia mais de 264 milhões de pessoas de todas as idades mundialmente, sendo responsável por alterações da estrutura de inúmeras áreas cerebrais e mecanismos fisiológicos. Uma das terapias mais eficazes no seu tratamento, a Terapia Electroconvulsiva (ECT), apresenta-se ainda com uma fraca compreensão dos seus mecanismos de ação. Este trabalho faz uma revisão narrativa da literatura disponibilizada, em anos recentes, de estudos conduzidos em animais e humanos sobre os efeitos da ECT na estrutura cerebral e nos fatores neurotróficos. Foram encontradas evidências de que há um aumento do volume de várias estruturas, com maior indícios da alteração do hipocampo humano e que em modelos animais existe uma alteração da neuroplastia cerebral (neurogénese, sinaptogénese, angiogénese e gliogénese). Foram também encontradas evidências de um aumento da concentração de Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) e outros fatores neurotróficos. Apesar destas evidências a ligação entre estas alterações e as melhorias clínicas é ainda incerta. Futuros estudos devem demonstrar a ligação entre as alterações macroscópicas e o aumento da proliferação celular em humanos, e a relação destas com os resultados clínicos.

## Abstract

Depression affects today more than 264 million people of all ages worldwide and it is responsible for modifications of several brain areas and physiological mechanisms. ECT is one of the most effective therapies for major depressive disorder, yet its mechanism of action remains poorly understood. This work reviews the recent available animal and human literature about the effects of ECT in the brain structure and neurotrophic factors. Human studies suggest that there is a volume increase in several brain structures, with more evidence on the hippocampal volume change and animal studies indicate that ECT alters the subject's neuroplasticity (neurogenesis, synaptogenesis, angiogenesis and gliogenesis). Evidence also shows an increase in the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and other neurotrophic factors in the organism of both animal and human subjects. Still, it remains unclear whether these changes might explain the therapeutic efficacy. Future studies should demonstrate the connection between the structural changes and the increase in cell proliferation in humans and the link with the clinical results.

## Índice

1. Introdução .....	7
2. Objetivos .....	11
3. Metodologia .....	11
4. Resultados .....	123
4.1 Alterações estruturais .....	123
• Estudos Clínicos.....	13
• Estudos Pré-Clínicos.....	15
4.2 Alterações Moleculares .....	178
• BDNF.....	18
• VEGF.....	20
• Outros fatores.....	21
5. Discussão .....	223
6. Conclusão .....	278
7. Referências.....	30

## Agradecimentos

Ao Professor Doutor Carlos Gois da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, pelo apoio, interesse e paciência demonstrados.

À minha família, que me apoiaram sempre neste percurso e me deram a liberdade para aprender com os meus próprios erros.

Aos meus amigos, porque sem eles estes seis anos não teriam sido a experiência incrível que foram e porque a paciência deles comigo é infinita.

# 1. Introdução

A depressão é uma doença cada vez mais comum a nível global. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2017, 264 milhões de pessoas sofriam de depressão, aproximadamente 4,4% da população mundial, sendo a primeira causa de incapacidade no mundo.<sup>1</sup> Hoje em 2021 este número sofreu certamente um aumento. Um estudo sobre a população dos Estados Unidos da América (EUA) estimava que em 2050, 45.8 milhões de habitantes fossem sofrer de depressão (um aumento de 35%), especialmente nas faixas etárias mais elevadas (maiores de 65 anos)<sup>2</sup>. Com o começo e desenvolvimento da pandemia nos últimos anos, que levou à alteração dos nossos hábitos diários, a percentagem de pessoas que reportaram sintomas de depressão aumentou gravemente, com um aumento de 9% em junho de 2020 em comparação com valores pré-pandémicos no Reino Unido.<sup>3</sup> Em Portugal um estudo internacional mostrou que 50% da população reportava sintomas graves de depressão em março de 2021.<sup>4</sup> Nos casos mais graves esta doença pode levar ao suicídio, sendo que 800 mil pessoas morrem de suicídio todos os anos, sendo a segunda causa de morte nos jovens entre os 15 e os 29 anos, só ultrapassada pelos acidentes traumáticos.<sup>1</sup>

A depressão é responsável por várias alterações na estrutura e função cerebral, sendo que segundo vários estudos imagiológicos parece haver uma perda de volume em várias estruturas responsáveis pelo processamento das emoções no cérebro dos doentes, como o córtex frontal, hipocampo, putâmen e núcleo caudado, enquanto alguns estudos demonstram alterações no volume amigdalar, mas com alguma variação entre os achados.<sup>5</sup> Pensa-se que esta perda de volume seja devida a uma perda neuronal, quer por apoptose ou diminuição da neurogénese, com o potencial envolvimento de outros mecanismos, como a perda de volume neuronal ou a redução do tecido da glia.<sup>6</sup> Em modelos animais é evidenciada esta diminuição da neurogénese<sup>7</sup> e diminuição do volume dendrítico<sup>8</sup> em relação com a exposição ao stress.

Esta perda da capacidade neuroplásticas é também suportada por estudos que demonstram que o stress e a depressão são responsáveis pela diminuição de certos fatores nas regiões límbicas cerebrais. Estes fatores, que deram origem à teoria neurotrófica da depressão são importantes reguladores da sobrevivência, desenvolvimento, função e plasticidade neuronal.<sup>9</sup> Um dos mais destacados é o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF do inglês *Brain-Derived Neurotrophic Factor*). Vários estudos em animais demonstraram que este se encontra diminuído no hipocampo dos modelos depressivos<sup>10</sup> e diminuído no sêrum<sup>11</sup> e cérebro (*post-mortem*)<sup>12</sup> de doentes humanos.

Além do BDNF, outros fatores também são implicados nos mecanismos patológicos depressivos, incluindo o Factor de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF do inglês *Vascular Endothelial Growth Factor*) e o Fator de Crescimento Semelhante à Insulina Tipo 1 (IGF-1 do inglês *Insulin-like growth factor 1*), que além de expressão periférica são expressos por neurónios e por células da glia, influenciando a função cerebral.<sup>13</sup> Estes também se encontram diminuídos em modelos e doentes sujeitos a stress, e pensa-se que esta diminuição destes fatores limita a capacidade cerebral de neurogênese, sinaptogênese, glicogênese e angiogênese.<sup>14</sup>

Existem hoje em dia variadas estratégias clínicas para o tratamento da depressão, começando com psicoterapia, entre a mais usada a terapia cognitivo-comportamental, que pode ser suficiente nos casos mais ligeiros desta patologia. Na maioria dos casos esta é associada a medicação. Os antidepressivos, inventados nos anos 50 do século passado tornaram-se uma arma terapêutica valiosa na Psiquiatria, sendo a terapêutica mais usada a nível mundial em todas as gravidades da patologia depressiva e noutras doenças do foro psiquiátrico.<sup>15</sup> A Terapia Electroconvulsiva (ECT do inglês *Electroconvulsive Therapy*) é muitas vezes reservada para os casos mais graves ou não responsivos à terapêutica convencional.<sup>15</sup> Este tratamento pode ser usado como primeira linha, segundo as *guidelines* americanas da APA (*American Psychiatric Association*), quando são necessários efeitos céleres e com alta taxa de sucesso ou quando existe um histórico de boa resposta à ECT, sendo que cada decisão deve sempre considerar o risco-benefício do doente, encarando cada doente individualmente.<sup>16</sup>

A ECT é um dos tratamentos mais antigos usados no ramo da psiquiatria, usado pela primeira vez há mais de 80 anos, em Roma, por Ugo Cerletti e Lucio Bini, quando estes induziram uma corrente elétrica, de modo a provocar uma crise epilética, com um fim terapêutico.<sup>17</sup> Hoje em dia restam poucas dúvidas da eficácia da ECT, que induz uma remissão dos sintomas em cerca de 50-60% dos doentes no fim das sessões, ultrapassando os efeitos da farmacoterapia/psicoterapia, que induz remissões na ordem dos 10-40%.<sup>18</sup> Sendo que nos doentes com ideação suicida os efeitos são ainda mais marcados, com 80.9% dos doentes a reportarem a sua ausência no fim do tratamento.<sup>19</sup> Apesar desta excelente resposta os índices de recaída são muito altos, com cerca de metade dos doentes a apresentar sinais de doença nos 12 meses seguintes ao fim dos tratamentos. Estes valores podem ser, no entanto melhorados pela realização de tratamento farmacológico.<sup>20</sup>

Esta terapia está, apesar dos bons resultados, sempre acompanhada de uma forte relutância no seu uso pela população em geral, em grande parte causada pela falsa representação nos media, em filmes como “Voando sobre um Ninho de Cucos”

(*One Flew Over the Cuckoo's Nest*) de 1975<sup>21</sup>, que ainda hoje têm influência na imagem desta terapêutica. Estas atitudes parecem não acompanhar os doentes tratados com esta técnica, com um estudo a demonstrar que mais de metade dos doentes se encontravam satisfeitos com a terapêutica e com os seus familiares a demonstrarem uma satisfação ainda mais alta.<sup>22</sup>

Neste mesmo estudo foi descrito que, um dos maiores medos destes doentes era em relação a efeitos secundários cognitivos e alterações da memória. Enquanto estes são comuns, com doentes a relatarem alterações da capacidade para reterem novos conhecimentos e alterações na memória autobiográfica<sup>23</sup>, estes parecem ser autolimitados (com apenas casos esporádico com alterações de uma duração mais prolongada<sup>24</sup>), com a maioria dos doentes a terem a resolução das alterações num prazo de 6 meses.<sup>25</sup> É também um procedimento muito seguro com uma taxa de mortalidade de 2.1 por cada 100.000 tratamentos (em comparação a taxa de mortalidade da anestesia geral é de 3.4 por 100.000 procedimentos).<sup>26</sup> Em anos recentes tem sido demonstrado que ao contrário das crises epiléticas, a ECT não levanta qualquer sinal de lesão cerebral quer imagiologicamente<sup>27</sup> quer molecularmente.<sup>28</sup>

Apesar da sua idade avançada, os mecanismos de ação da ECT são ainda francamente desconhecidos. Nas últimas décadas têm sido desenvolvidas extensas pesquisas sobre este tema, sendo que têm surgido várias teorias, que relatam o envolvimento de diversos mecanismos quer a nível do sistema nervoso central (SNC), com regulação da neurotransmissão e atividade cerebral, como de outras áreas funcionais, sendo que se pensa que as crises epiléticas levem à alteração de disfunções endócrinas do organismo, em particular do eixo Hipotálamo-hipófise-Supra-renal (HPA) e da secreção de cortisol.<sup>29</sup> Este mecanismo endócrino é muitas vezes associado à perda neuronal encontrada nos doente depressivos.<sup>6</sup> Também têm sido estudadas alterações do sistema imune, que parece também sofrer alterações durante o curso da terapia, com várias citocinas e fatores inflamatórios a serem alvo de diversos estudos.<sup>30</sup>

Em anos recentes tem sido muito estudada a hipótese de a ECT ter um efeito neuroplástico no cérebro dos doentes, sendo este essencial para o seu sucesso terapêutico. Pensa-se que a terapia possa ter efeito na neurogênese, sinaptogênese, gliogênese e angiogênese, levando à inversão dos efeitos encontrados nos doentes depressivos (diminuição do volume das estruturas cerebrais e a restrição da proliferação celular) e levar a um aumento da concentração das substâncias neurotróficas, que também contribuem para os efeitos anteriores.<sup>31</sup> Têm assim usados, nestes últimos anos, métodos imagiológicos, como a Ressonância Magnética (RM), que tem apresentado resultados cada vez mais confiáveis, pela evolução da

sua resolução e dos métodos de medição (automação e reprodução), na medição das alterações nas estruturas cerebrais dos doentes.<sup>27</sup> Concomitantemente têm-se realizados estudos em modelos animais para analisar, com melhor detalhe, as alterações neuroplásticas a nível celular. Têm também sido estudadas as alterações nos fatores neurotróficos quer no organismo humano, quer em modelos animais.

Este trabalho procura fazer uma revisão da informação disponibilizada em anos recentes, sobre um dos fatores que se pensa estarem envolvidos no mecanismo de ação do ECT - a neuroplasticidade, analisando estudos focados nas alterações estruturais macro e microscópicas e alterações nos fatores moleculares envolvidos na proliferação celular, procurando uma ligação entre estas e as mudanças na clínica dos doentes após a realização das sessões de ECT.

## 2. Objetivos

O presente trabalho tem por objetivo fazer uma revisão narrativa da literatura mais recentemente disponível sobre os efeitos da Terapia Electroconvulsiva na neuroplasticidade do doente com patologia depressiva.

### 3. Metodologia

Foi conduzida uma pesquisa na base de dados PubMed entre 2010 e dezembro de 2020 (ponto em que foi feita a pesquisa dos artigos), com recurso às seguintes palavras-chave: *electroconvulsive therapy, action mechanism(s), depression, neuroplasticity, brain volume, neurogenesis*.

Foram incluídos na revisão artigos com o texto em inglês, que fossem estudos originais, revisões de literatura e meta-análises. Os artigos foram selecionados pelo seu título (103 artigos) e após a leitura do resumo (73 artigos), tendo sido incluídos, aqueles que, após a sua leitura integral, revelaram ser mais pertinentes (62 artigos). Em acréscimo, foram analisados artigos científicos identificados manualmente por serem referenciados na bibliografia dos artigos e livros previamente consultados, dentro dos limites temporais impostos.

## 4. Resultados

### 4.1 Alterações estruturais

Tem sido uma hipótese estudada, que um dos mecanismos responsáveis pela alteração do quadro dos doentes com patologia depressiva sujeitos a terapia electroconvulsiva esteja relacionada com alterações na estrutura do próprio encéfalo dos pacientes, especialmente estruturas mais vezes apontadas como causadoras da patologia de base. Foram, ao longo dos últimos anos conduzidos vários estudos clínicos que tentaram através de meios imagiológicos encontrar evidências destas alterações e tentar encontrar ligação entre estas e as melhorias nos quadros dos doentes. Foram também conduzidos vários estudos pré-clínicos, que pelo seu maior poder invasivo permitem estudar os mecanismos microscópicos do mecanismo de ação envolvido nesta terapia.

- Estudos Clínicos

A área com mais evidência e mais vezes estudada é o hipocampo, por ser uma área muitas vezes relacionada com o mecanismo de aparecimento da Depressão Major. Vários estudos demonstram um aumento da área hipocampal após uma série de sessões de ECT<sup>31-44</sup>, em doentes com patologia do humor. Um dos estudos denota que existe uma relação proporcional entre o número de sessões no tratamento e o aumento do volume do hipocampo.<sup>43</sup> Parece também haver evidência que o crescimento se deveu ao crescimento da substância cinzenta e é especialmente lateralizada ao hipocampo do hemisfério direito.<sup>35,41,43,44</sup>

Estudos mais específicos denotam, que o crescimento não ocorreu de forma uniforme em todo o hipocampo acontecendo em áreas específicas, como no hipocampo anterior direito<sup>44</sup> e no giro dentado<sup>45</sup>, fazendo com que estas possam estar mais relacionadas com a resposta à terapia do que as restantes áreas.

A maioria dos doentes estudados apresenta uma boa resposta ao tratamento com a total ou quase total remissão dos sintomas, aquando da sua conclusão. No entanto a relação direta entre a evolução clínica e o grau do aumento do volume do hipocampo, não parece ser muito clara, com alguns dos estudos a não encontrarem relação entre as duas variáveis<sup>33,38,40</sup> e outros que apresentam uma relação proporcional entre o crescimento e a melhoria dos *scores* das escalas sintomáticas.<sup>36,39,42</sup> Inclusive um dos estudos apresenta mesmo resultados inversamente proporcionais entre as duas variáveis.<sup>43</sup>

A amígdala é outra das áreas inúmeras vezes associada ao desenvolvimento de patologia do humor depressiva, com vários estudos a demonstrarem alterações na sua estrutura<sup>46</sup>. Desta forma vários estudos sobre as alterações da estrutura cerebral através de ECT focaram-se nesta estrutura. Foi relatado o seu aumento em vários estudos recentes<sup>34,36,37,39-41</sup>, mas de igual forma a relação entre esta alteração e a melhoria do quadro mantém-se incerta, com apenas um dos estudos consultados a demonstrá-la.<sup>37</sup>

Além destas duas áreas mais estudadas alguns estudos apontam que a ECT também provoca aumento nas zonas do córtex pré-frontal<sup>36</sup>, do núcleo caudado<sup>38</sup>, insula<sup>40</sup> e córtex cingulado anterior<sup>42</sup>. Apesar de os indivíduos apresentarem uma boa resposta à terapêutica, não foi mais uma vez encontrada uma relação proporcional entre as variáveis. Cano et al. demonstrou, no entanto que o crescimento do córtex cingulado anterior é proporcional ao crescimento da área hipocampal.<sup>42</sup>

Um dos estudos faz também referencia a diminuição do córtex dorso-lateral pré-frontal (DLPFC) em relação com a ECT<sup>36</sup>, mas sem relação com a melhoria clínica.

Além de alterações quantitativas do tamanho destas áreas, parece também ser induzida pelos tratamentos, uma diminuição da difusão média em ambos os hipocampos e na amígdala esquerda, o que pode ser interpretado como uma normalização da microestrutura destas áreas, que se mantém mesmo após 2 semanas do fim dos tratamentos.<sup>47</sup>

Estas alterações parecem ser localizadas nestas regiões, não parecendo haver alterações globais do cérebro dos doentes ou de estruturas normalmente não envolvidas no processamento do humor.<sup>36</sup>

As alterações da estrutura cerebral não são só específicas da substância cinzenta, com evidências de que as vias de comunicação cerebrais (substância branca), especialmente as fibras fronto-límbicas dorsais, sofrem um aumento da sua integridade após a terapia e esta alteração está relacionada com uma melhor resposta terapêutica.<sup>48</sup>

A evidencia de que de algum modo a resposta terapêutica à ECT é causada por alterações da estrutura cerebral é também encontrada no facto de ter sido demonstrado que doentes com maior diminuição das áreas corticais antes do início da terapia, apresentam uma melhor resposta ao tratamento.<sup>39</sup>

Uma meta-análise recente<sup>27</sup> suporta a existência real de um aumento do volume do hipocampo e amígdalas, com a grande maioria dos estudos analisados a demonstrarem resultados nesta direção. Demonstrou que ambos os hipocampos são alterados no decorrer da terapêutica. Indicou também que quanto maior a idade dos sujeitos estudados menor seria o aumento destas áreas. Foi também reportada a existência de

alterações em outras áreas, com aumentos de volume no córtex cingulado anterior, tálamo, putâmen esquerdo e zona límbica do cerebelo, mas com menor evidência, uma vez que estas áreas são menos vezes áreas de interesse para os vários estudos. O estudo também demonstrou que a relação entre as alterações evidenciadas nas várias estruturas e a alteração dos sintomas nos doentes não tem uma relação bem delineada, com menos de metade dos estudos analisados a encontrarem uma correlação entre a clínica e alterações dos volumes, e mesmo quando esta ocorreu, não apresenta uma uniformidade na área envolvida, com diferentes estudos a detetarem relações com áreas diversas.<sup>27</sup>

A meta-análise de Gbyl et al. também demonstrou alteração da difusão média da substância branca nos lobos frontais e temporais, o que leva a supor também que haja um aumento da integridade destas fibras e assim um aumento da conectividade estrutural.<sup>27</sup>

Uma outra meta-análise<sup>49</sup> demonstrou além do crescimento hipocampal, também o aumento de volume bilateral das amígdalas em relação com os tratamentos de ECT.

Foi tida em conta a hipótese que esta alteração do volume cerebral podia ser causada por alterações na condução dos fluidos cerebrais, sendo o edema o causador dos achados observados, no entanto, diversos estudos demonstraram que não há evidencia de edema depois da realização dos tratamentos, não sendo encontradas as imagens típicas em RM (T2-weighted FLAIR).<sup>32,33</sup>

As alterações nos volumes das estruturas parecem ser autolimitadas no tempo, com estudos a demonstrar que após 4 semanas do fim do tratamento já existe uma tendência para a “normalização” do volume das estruturas afetadas<sup>36</sup>, e passados seis meses desde a descontinuação dos tratamentos, o volume do hipocampo retorna a valores iniciais, não havendo mais alterações até 12 meses, mesmo com a manutenção dos resultados clínicos.<sup>33,36</sup>

- Estudos Pré - Clínicos

Como já foi evidenciado os estudos clínicos não conseguem montar uma imagem completa dos mecanismos causadores destas alterações, pelo que só recorrendo a estudos pré-clínicos, em animais, é possível estudar os mecanismos microscópicos da ECT. Em animais é usado um modelo animal da ECT, a Estimulação Electroconvulsiva (ECS do inglês *Electroconvulsive Stimulation*).

Foi demonstrado que durante o curso da ECS existe aumento da proliferação celular na região hipocampal, compreendendo um aumento da neurogênese e o aumento da

proliferação de células da glia.<sup>50-52</sup> A região mais vezes implicada na neurogênese no hipocampo é o giro dentado, sendo que estas novas células se mantêm vivas até pelo menos 3 meses após a finalização dos tratamentos.<sup>53</sup>

O aumento da proliferação celular no hipocampo foi observado em animais logo após a 1ª sessão terapêutica<sup>54,55</sup> e parece ter o seu expoente máximo 3 dias após a realização da 10ª sessão, com uma taxa de neurogênese 1.3 vezes maior que a do grupo de controlo, diminuindo depois de forma gradual, de modo que após 2 semanas do fim dos tratamentos a taxa de proliferação celular é metade da encontrada em sujeitos saudáveis do grupo de controlo.<sup>54</sup> Isto parece evidenciar que as células afetadas têm uma capacidade proliferativa limitada. Estudos relatam que o aumento das células neuronais, que se deu na zona subgranular do hipocampo, está dividido em duas fases: uma primeira, em que existe um aumento da proliferação das células estaminais neuronais, normalmente quiescentes (*Type 1 Stem-like cells*)<sup>53</sup>, e uma segunda em que há um aumento número das células neuronais progenitoras.<sup>55</sup>

Para comprovar que os efeitos evidenciados nos estudos eram realmente causados pela terapêutica feita e não um achado coincidente foi realizado um estudo em que os roedores testados apresentavam artificialmente comprometida a neurogênese, e foi demonstrado que os sujeitos não apresentaram resposta à ECS, não tendo alterações clínicas como os sujeitos sem esta característica.<sup>51</sup>

É também evidenciada uma relação entre o aumento da proliferação celular em ratos em relação com a dose de ECS feita, mostrando que quanto maior a dose (dose ótima estudada de 40mC), maior a proliferação celular no hipocampo, que se mantém mesmo após 1 mês.<sup>56</sup>

Foi também comparado o efeito que a ECT tem na neurogênese com o efeito de antidepressivos típicos. Segi-Nishida et al. relata que o tratamento com ECS aumenta em 2.5-4 vezes mais a proliferação celular, comparado com o aumento de 1.5 vezes verificado no tratamento com antidepressivos, que ao contrário do já descrito para ECS só levam a um aumento da proliferação celular com o tratamento crónico. A causa desta diferença advém do facto que, segundo um estudo, antidepressivos SSRI como a Fluoxetina apenas induzem a proliferação de células progenitoras neuronais, sem afetarem a proliferação de células estaminais.<sup>55</sup>

Por outro lado a ECS também é responsável, além do aumento da proliferação, pelo aumento da sobrevivência e integração dos neurónios, mesmo que estes estejam presentes antes do ato terapêutico, e que a continuação dos tratamentos leva à manutenção dos resultados de sobrevivência e melhorias clínicas.<sup>98</sup>

A neurogênese não parece estar apenas circunscrita ao hipocampo, foi também documentada proliferação neuronal na região do córtex frontal, mais concretamente no

*Novas perspetivas da Neuroplasticidade induzida por ECT no tratamento da depressão*

corpo estriado rosto-medial do cérebro de ratos que responderam aos tratamentos<sup>57</sup>, mostrando que a proliferação celular noutras localizações também pode estar envolvida nos mecanismos de ação do ECT.

Além dos efeitos neuroproliferativos, foram também estudados os efeitos da ECT na própria estrutura celular neuronal. Segundo estudos, modelos animais sujeitos a fatores de stress crónico ou roedores modelos de depressão, apresentam uma maior arborização dendrítica e maior sinaptogénese na amígdala, características que se apresentam mitigadas em sujeitos que receberam uma serie de ECS e se mantém diminuídas durante mais de 1 mês após a finalização dos tratamentos.<sup>58</sup> Por outro lado, são apresentados resultados contrários no hipocampo, em que o aumento da densidade dendrítica é observado após ECS em ratos e que este aumento é acompanhado de uma melhoria dos sintomas.<sup>51,98</sup>

## 4.2 Alterações Moleculares

- *BDNF (Brain-derived Neurotrophic Factor)*

Nos doentes com depressão major parece existir, em relação aos indivíduos saudáveis, uma diminuição da concentração de BDNF<sup>59,60</sup>, sendo que vários estudos demonstram um aumento da concentração do BDNF no sêrum ou plasma dos doentes com patologia do humor após o tratamento com ECT<sup>60-64</sup>. Alguns estudos apontam numa direção contrária, não demonstrando alterações significativas nos níveis de BDNF<sup>65,66,67</sup> e com um estudo a demonstrar diminuição da concentração após ECT (apesar das amostras sanguíneas deste estudo terem sido colhidas 6 horas após o tratamento, o que contrasta com os outros estudos, que esperam entre 1 dia a 1 semana após os tratamentos)<sup>68</sup>.

Estas variações podem ser causadas pelo aumento gradual do BDNF com as sessões de ECT, sendo que foi reportado que a concentração desta molécula atinge o seu pico cerca de 1 mês após a conclusão dos tratamentos.<sup>64</sup>

Dos estudos avaliados apenas um demonstrou que o aumento de BDNF tem uma relação proporcional com a melhoria dos sintomas<sup>61</sup>. A maioria dos estudos que se debruçou sobre esta matéria, não encontraram qualquer relação proporcional entre os dois fatores, apesar de os doentes apresentarem uma boa resposta aos tratamentos.<sup>60,62,64,65,69</sup>

Muitos dos estudos realizados são conduzidos em doentes que realizam concomitantemente terapia antidepressiva convencional e ECT, levantando a questão de que talvez muitos dos efeitos encontrados na elevação da concentração do BDNF possam ser secundários ao uso de antidepressivos orais e não às sessões de ECT. Esta dúvida foi estudada por Haghighi et al., que aponta que o aumento do BDNF é superior em doentes tratados com ECT e um antidepressivo (Citalopram), do que apenas em doentes tratados com antidepressivo oral<sup>62</sup>. Parece haver assim um efeito sinérgico entre as duas terapias.

A alteração da expressão deste fator neurotróficos pela ECT têm início na própria alteração da expressão genética das células, com recurso a fenómenos epigenéticos, como um estudo que demonstrou, que doentes responsivos a ECT apresentam uma menor taxa de metilação do promotor do gene BDNF (especialmente o exão I), em comparação com doentes que não respondem aos tratamentos.<sup>69</sup>

No estudo das alterações moleculares cerebrais envolvidas nos mecanismos da terapia antidepressiva existe uma maior dificuldade no estudo direto em humanos, uma vez que a colheita de dados diretamente do SNC é por vezes impossível, recorrendo-se

a medidas indiretas como as concentrações no s rum ou plasma dos doentes. Deste modo existe uma maior abundância e   dada uma importância vital aos estudos animais nos fatores moleculares envolvidos na Neuroplasticidade.

Em modelos animais   possível constatar as altera es do BDNF diretamente nas estruturas cerebrais dos sujeitos, sendo que vários estudos demonstraram que este se encontrava aumentado no hipocampo nas horas após a realiza o de um de ECD<sup>63,70-76</sup>). Kyeremanteng et al. demonstrou que a altera o do BDNF encontrada no cérebro dos sujeitos não alterava a concentra o de BDNF no s rum.

Além de altera es nas concentra es do BDNF, foi demonstrado naturalmente existir um aumento do pro-BDNF nas horas seguintes   terapêutica, mas também da maquinaria celular associada ao seu processamento como a PC-1 (*Prohormone Convertase 1*), envolvida no processamento intracelular e que aumenta numa fase aguda do tratamento e a t-PA (*Tissue-Plasminogen activator*), responsável pelo processamento extracelular do pro-BDNF, que aumenta numa fase aguda e após várias sessões de ECT<sup>77</sup>. Estas enzimas não se encontraram alteradas com o tratamento com Imipramida.

Um dos artigos verificou se o aumento da concentra o do BDNF era específico do hipocampo, para haver resposta terapêutica e demonstrou que em ratos com redu o induzida artificialmente da expressão do BDNF no hipocampo estes continuavam a apresentar redu o dos sintomas depressivos. No entanto, era quando a expressão do BDNF na área ventral tegmental se encontrava aumentada que havia uma não responsividade aos tratamentos e apenas a redu o da expressão genética BDNF em roedores do resultava numa melhoria significativa dos sintomas nos sujeitos.<sup>78</sup>

Uma revisão sistemática e meta-análise (Polyakova et al.) avaliou os resultados dos vários estudos tanto em humanos como em modelos animais e concluiu que   possível comprovar um aumento da concentra o do mRNA de BDNF e na concentra o desta molécula nos cérebros dos roedores, com especial enfase na região do Giro Dentado e que este aumento era proporcional ao número de sessões realizados antes da colheita dos dados. Também   relatado que a concentra o de mRNA tem uma maior expressão que o aumento da concentra o do fator em si. Por outro lado, os estudos em humanos demonstraram que há um aumento do BDNF no plasma dos sujeitos, mas que este não está presente no s rum (também não verificado em ratos) e que também aumenta proporcionalmente ao número de sessões realizadas. No entanto não se verifica uma rela o entre este aumento plasmático e as melhorias clínicas dos doentes.<sup>79</sup>

- *VEGF (Vascular endothelial growth factor)*

Outra área de interesse no estudo da Neuroplasticidade são as alterações do VEGF, um fator também envolvido na modelação neuronal e as suas variações após os tratamentos electroconvulsivos. Foi demonstrado que existe um aumento do VEGF no sêrum dos doentes, após a conclusão dos tratamentos<sup>80</sup>, apesar de este efeito não parecer ser imediato, com alterações apenas 1 mês após a conclusão dos tratamentos<sup>80</sup>. No entanto este aumento não foi denotado no líquido encéfalo-raquidiano (CSF) no fim das sessões de ECT.

Parece também que este aumento se encontra relacionado com a melhoria dos sintomas, com Minelli et al. (2011) a demonstrar uma relação proporcional entre o aumento e a melhoria dos sintomas na escala MADRS.<sup>80</sup>

Foi também reportado que os doentes com patologia depressiva apresentam antes dos tratamentos uma diminuição do VEGF basal no líquido encéfalo-raquidiano<sup>81,82</sup> e o grau desta diminuição é proporcional ao grau de resposta do doente aos tratamentos.<sup>82</sup>

Foi estudada a influencia dos polimorfismos do promotor do gene do VEGF nas alterações do volume do hipocampo após ECT e demonstrou-se que o polimorfismo de nucleotídeo simples (SPN) rs699947, em que os sujeitos apresentam mais alelos do tipo C (considerado o *wild-type*), têm um maior aumento hipocampal. Há assim um envolvimento do genótipo do VEGF nas alterações estruturais verificadas após este método terapêutico<sup>83</sup>.

Um estudo demonstrou que o VEGF não é alterado pela terapêutica antidepressiva oral, podendo contribuir para as diferenças na eficácia e rapidez entre estes dois tratamentos.<sup>82</sup>

As alterações do VEGF são também estudadas em modelos animais, que demonstram que existe um aumento da concentração deste fator nos cérebros de roedores especialmente em áreas muito frequentemente envolvidas na patologia depressiva (hipocampo e córtex frontal). Além do aumento da expressão do fator neurotrófico, foi reportado o aumento da expressão do recetor para o VEGF (VEGFR-2) no hipocampo dos roedores estudados.<sup>84</sup>

- *Outros fatores neurogênicos*

Um outro fator neurogênico estudado é o NGF (*Nerve Growth Factor*), que se apresenta da mesma forma que o BDNF e o VEGF diminuído nos sujeitos com patologia depressiva, no entanto não foi encontrado um aumento deste fator em resposta aos tratamentos electroconvulsivos no sêrum dos doentes, apesar de estes apresentarem uma boa resposta clínica.<sup>60</sup>

Um estudo demonstra alterações a nível do PEDF (*Pigment epithelium-derived factor*), com um aumento da sua concentração em doentes tratados com ECT. Esta alteração foi também confirmada em modelo animal, para remover outras variáveis (anestesia, relaxantes musculares, antecedentes dos doentes, tratamento prévio com antidepressivos), sendo que esta foi confirmada com expressão do mRNA do fator no hipocampo. No entanto não foi comprovada qualquer relação entre estas alterações e a melhoria dos sintomas.<sup>85</sup>

Foi também relatado um aumento da concentração de mRNA de FGF-2 (*Fibroblast Growth Factor 2*) e VGF em cérebros de roedores após terapia aguda ou crónica com ECS. Estes fatores estão igualmente associados a um papel neurotrófico e neuroprotetor.<sup>55</sup>

Um estudo olhou para as alterações provocadas por esta terapia na expressão da TSP (Trombospondina), que são glicoproteínas cujos subtipos 1 e 2 (TSP-1 e TSP-2) são secretados por astrócitos, estando envolvidos na regulação da sinaptogénese. Foi demonstrado que após uma sessão de ECS houve um aumento do mRNA de TSP-1 e que após várias sessões, a concentração proteica de TSP-1 se encontrava aumentada, juntamente com a de GFPA (*Glial fibrillary acidic protein*), que é um marcador de ativação dos astrócitos. Também demonstrou que este efeito não estava presente em sujeitos tratados com antidepressivos orais.<sup>86</sup>

Otobe et al. demonstrou que apesar de não haver aumento da sinalização apoptótica nos hipocampus de ratos sujeitos a ECS, existe um aumento da formação Atg5–Atg12, responsável por iniciar o processo de autofagia nesta área. A autofagia pode ter uma vital importância na neurosíntese e remodelação dos sistemas do SNC.<sup>75</sup>

Foi também reportado que em modelos animais, o tratamento electroconvulsivo levou a um aumento do miRNA miR-212, fator com importância na regulação do crescimento e a plasticidade dendrítica no SNC, e também associado à atividade de BDNF (mais provavelmente de forma indireta).<sup>73</sup>

O t-PA já reportado como envolvido no processamento do pro-BDNF é também ele essencial individualmente para o mecanismo de ação da ECT, encontrando-se envolvido na ativação do VEGF, no processamento de moléculas essenciais para a proliferação

celular nas estruturas límbicas e no aumento da concentração de Zinco no hipocampo após ECT, o que pode contribuir para a regulação da neuroplasticidade desta zona.<sup>87</sup>

Um estudo denotou alterações no mRNA das proteínas do sistema *Nogo* no hipocampo dos animais sujeitos a ECS. Este sistema está envolvido na retenção de memórias e na neurogênese. Foi detetada uma diminuição de NgR1, sugerido como inibidor da plasticidade estrutural e um concomitante aumento de NgR3 e do BDNF, que promovem o desenvolvimento neuronal.<sup>63</sup>

Um estudo procurou se a ECT tinha influência na GSK-3A (*Glycogen Synthase Kinase 3A*), que é uma molécula envolvida no neurodesenvolvimento e neuroplasticidade, mas esta apenas apresentou um aumento temporário, com a normalização passadas 24 horas, não parecendo que esta tenha um envolvimento direto nos mecanismos de ação da terapia. Pode, no entanto, este aumento agudo ter efeito nas cascatas reguladoras em que esta molécula participa.<sup>88</sup>

## 5. Discussão

- *Alterações estruturais*

Os resultados apresentados neste trabalho que recaem sobre os estudos em humanos apontam para um real crescimento de várias estruturas corticais e subcorticais, com o hipocampo em particular a ter uma maior carga evidencial desta alteração no pós-ECT. A pergunta é então o que poderá dar azo a este crescimento objetivado, e se este é parte do mecanismo de ação da terapêutica ou não passa de um epifenómeno da terapêutica, por exemplo resultante reação tecidual à passagem de corrente elétrica ou à crise epilética.

Estas alterações são interessantes por não estarem dinamizadas de forma uniforme pelo tecido cerebral<sup>36</sup>, parecendo associadas a áreas muitas vezes responsabilizadas pelo desenvolvimento de depressão e parecem estar em linha com estudos que demonstram uma diminuição do volume das várias estruturas, com maior evidência da redução do volume hipocampal, dos doentes depressivos<sup>5,89</sup> e que assim esta terapia parece reverter.

Foi também reportado uma lateralização dos efeitos no hipocampo direito. A razão para esta particularidade mantém-se inserta, mas uma teoria é que pode estar relacionada com a própria patologia depressiva, visto que muitas alterações na função e estrutura do cérebro são reportadas mais frequentemente ao hemisfério direito.<sup>41</sup>

A teoria de que as alterações podiam ser causadas por edema das estruturas também não teve qualquer evidência prática, com vários estudos a não encontrarem sinais imagiológicos deste fenómeno em doentes tratados com ECT.<sup>32,33</sup>

Assim é proposto, que à semelhança do que parece acontecer com a terapêutica farmacológica antidepressiva<sup>90</sup>, a ECT seja responsável por um aumento da proliferação celular no hipocampo, mais concretamente na área subgranular do giro dentado, onde previamente se tinha comprovado a capacidade de neurogénese<sup>91</sup>, havendo assim uma alteração da estrutura microscópica nervosa e que esta seja responsável pelo sucesso da terapêutica.

Vários modelos animais, que aqui foram apresentados, apoiam esta teoria, demonstrando francas evidências de que a ECS aumenta a proliferação celular no hipocampo dos roedores estudados e apontando mesmo que a neurogénese é essencial para a melhoria do quadro em animais<sup>51</sup>. Foi evidenciada que a ECS induzia a atividade de células estaminais, seguida de uma proliferação das células progenitoras neuronais

na região subgranular do hipocampo.<sup>55</sup> Um dos estudos mostrou mesmo a ligação entre a ativação das células estaminais e neurónios recém diferenciados.<sup>53</sup>

A ECT poderá também ser capaz de alterar estruturas em que não parece haver capacidade neurogénica, como o córtex pré-frontal e a amígdala. Nestas áreas não há evidência de neurogénese (a proliferação celular foi apenas reportada na área do corpo estriado rosto-medial e no hipocampo), no entanto esta pode ser causada por alterações das células da glia, na vasculatura. Parece ser a reversão dos efeitos da patologia depressiva, reportados previamente na literatura.<sup>6,92</sup> A gliogénese e angiogénese também parece estar aumentada no hipocampo, podendo contribuir para o aumento do volume desta estrutura e juntamente com os novos neurónios, ser conduzida uma reformulação da estrutura desta tão importante área da regulação do humor.<sup>49</sup>

Estas evidências também podem explicar a tendência de redução do crescimento do hipocampo com o aumento da idade dos doentes, que pode ser causada por uma neurogénese diminuída em doentes mais idosos, apesar de esta proposta ser ainda muito teórica e necessitar de mais estudos para demonstrar a sua real existência.<sup>93</sup>

Foram também apresentadas evidências de que a ECT leva a alterações dos circuitos cerebrais, com um aumento da integridade da substância branca.<sup>48</sup> Como anteriormente tinha sido encontrada uma maior porção de lesões na substância branca de doentes depressivos<sup>94</sup>, pode ser especulada a hipótese de esta terapêutica poder levar, através das suas propriedades neuroplásticas, a uma reorganização dos circuitos neuronais e assim à reformulação das comunicações entre as várias áreas do córtex e sub-córtex.

As alterações no volume hipocampal parecem limitadas no tempo, com vários estudos a reportar um retorno ao volume basal passados alguns meses do término dos tratamentos.<sup>33,36</sup> No entanto os estudos também mostram que as alterações terapêuticas se mantiveram mesmo após a regressão ao volume basal do hipocampo. Uma das teorias propostas para este fenómeno é que a ECT abre uma janela temporal durante a qual há uma reorganização estrutural e sináptica, formando posteriormente uma rede com uma nova configuração e maior estabilidade, podendo assim ocorrer a diminuição da massa das estruturas com a progressão temporal, mas mantendo alterações microscópicas nas redes que conservam os resultados clínicos.<sup>63</sup> Pode também esta regressão ser considerada relevante noutra perspetiva, quando se tem em conta a taxa de recidivas da patologia depressiva relativamente elevada no período de 12 meses após conclusão dos tratamentos<sup>20</sup>. Em modelos animais e humanos foi demonstrado que a continuação dos tratamentos diminuiu a taxa de recidiva dos sintomas.<sup>98</sup>

As evidências encontradas nos modelos animais parecem dar força à teoria neurogênica da ECT, no entanto não devemos extrapolá-las assim tão facilmente para o modelo cerebral humano, uma vez que a complexidade dos modelos animais é muito diferente da dos doentes dos estudos humanos, sendo modelos sem outros fatores ou doenças que alterem o funcionamento do organismo.

O mecanismo de ação em humanos não parece ser tão linear como em roedores, uma vez que as alterações do volume não são muitas das vezes correlacionáveis com a melhoria da clínica<sup>27</sup>, levantando a hipótese de esta relação ser mais complexa e envolver mais áreas do funcionamento cerebral, sendo necessários mais pesquisa em doentes humanos para provar esta relação entre a ECT e a proliferação celular evidenciada em animais.

Outra área com resultados incertos encontra-se na relação da ECT com as alterações de volume das outras áreas cerebrais demonstradas neste trabalho, em que os estudos que incidem sobre estas são ainda poucos para provar qualquer conclusão sobre o seu envolvimento nos mecanismos terapêuticos, pelo que no futuro a atenção poderá ser mais dada ao estudo de outras áreas além do hipocampo. Estas áreas também se apresentam por vezes alteradas em doentes depressivos<sup>5</sup> e mesmo que não sejam responsáveis por alterações neuroproliferativas, podem sofrer mudanças estruturais, na estrutura neuronal ou da estrutura envolvente, que contribuem para o resultado global do tratamento, sendo merecedoras de atenção.

- *Alterações moleculares*

A terapia electroconvulsiva parece levar ao aumento de vários fatores neurotróficos, entre os mais estudados o BDNF e o VEGF. Esta evidência tem a mesma linha de pensamento que vários estudos anteriores que demonstram uma diminuição nos fatores em doentes que sofrem de Depressão.<sup>95</sup>

Parece existir evidência de um aumento do BDNF periférico em humanos após ECT, apesar de haver alguma discrepância entre os vários estudos, mas estas podem ser devidas a variação entre os doentes e as patologias que estes apresentam, variações nas colheitas (sérum versus plasma), horários das colheitas, métodos de quantificação diferentes e a inexistência de uma real relação entre valores periférico e centrais de BDNF, como demonstrado neste trabalho em que apesar de aumentado no SNC de roedores, não se encontrava aumentado no sêrum<sup>70</sup>. Por outro lado, com um resultado

semelhante ao encontrado nas medições do volume cerebral, também não foram encontradas evidências sólidas entre os aumentos do BDNF e as melhorias clínicas dos doentes.

Em estudos pré-clínicos foi demonstrado um aumento da concentração de BDNF, com alterações desde a expressão genética a alterações de enzimas necessárias para a sua ativação. A expressão desta molécula foi maior a nível da concentração de mRNA do que da quantidade proteica. Esta diferença poderá ser explicada pelo aumento do seu turnover, pelo envolvimento deste no processo neurogénico. Foi também demonstrado que esta concentração acontecia especialmente no giro dentado do hipocampo, área previamente discutida como envolvida na proliferação neuronal após ECT.

O BDNF tem sido associado à proliferação celular neuronal, por isso o seu aumento poderia estar relacionado com a, documentada anteriormente, neurogénese e neuroplasticidade, sendo mais um fator que a ECT altera, de modo a reverter as mudanças patológicas no SNC causadas ou causadoras da Depressão. Por outro lado, este também poderá explicar a melhor eficácia da terapêutica elétrica em relação à terapêutica medicamentosa, uma vez que nesta última não há evidência de alteração desta molécula<sup>79</sup>.

O VEGF é de igual forma associado à proliferação neuronal, angiogénese no SNC e proteção neuronal. Foi demonstrado que este sofre aumentos tanto no modelo humano como no modelo animal, onde também ocorreram variações das moléculas da sua cadeia de ação e foram demonstradas variações à resposta terapêutica com alterações da sua expressão genética. Este associa-se assim à teoria neurogénica e neurotrófica em conjunto com o BDNF, podendo no futuro ser um marcador para a resposta a esta terapia. Mais uma vez este também pode contribuir para a superioridade da ECT em relação à terapêutica medicamentosa.

Juntamente com estas duas moléculas mais estudadas, muitos outros fatores e moléculas potencialmente envolvidas na neurogénese foram estudados em anos recentes, com resultados favoráveis que demonstram alterações na regulação destas em modelos animais e humanos. Alguns fatores afetam a expressão genética, outros estão envolvidos na neurogénese, sinaptogénese e ativação de células da glia. No entanto estas evidências requerem de uma confirmação através de mais estudos.

Também foram estudados os efeitos na regulação da apoptose e autofagia, não havendo evidência de um aumento da apoptose no hipocampo dos roedores estudados, mas havendo um aumento da sinalização para a autofagia. Este aumento não parece ser ligado ao aumento da morte celular causado pela terapia<sup>75</sup>, pensando-se que pode significar que este é essencial para a reorganização dos circuitos nervosos no pós-terapia, sendo um adjuvante na limpeza de organelos celulares. Foi também encontrada

uma ligação entre o aumento do BDNF e a autofagia em testes *in vitro*<sup>96</sup>, pelo que todas estes mecanismos parecem assim interligados e no seu todo contribuírem para os efeitos documentados.

A principal limitação dos vários estudos clínicos é o pequeno número de participantes, que muitas vezes podem levar ao aparecimento de erros tipo 2. Por outro lado, muitos estudos incorporam nas suas amostras doentes com patologia depressiva unipolar e bipolar, que podem também levantar dúvidas quanto à força dos resultados, visto que os mecanismos e alterações das duas patologias podem não ser sobreponíveis.

Outro problema com as amostras é que, na maioria destes estudos, os doentes que se apresentam para realização de ECT, estão concomitantemente a fazer terapêutica medicamentosa para a patologia do humor que queremos estudar e terapias pré-ECT (anestesia, relaxante muscular...). Este facto por vezes dificulta a diferenciação entre os efeitos terapêuticos das duas terapias ou sobre o causador das mudanças evidenciadas. É no entanto um problema acima de tudo ético neste tipo de estudos uma vez que não podemos pedir aos doentes para que deixem de fazer a sua terapêutica habitual ou de lhes dar o máximo conforto possível aquando da realização da terapia e assim evitar ao máximo qualquer consequência danosas para os doentes. Foram, mesmo assim, feitos estudos que comparavam terapia com ECT acompanhada de antidepressivos, com a terapia só com antidepressivos, o que nos permite ter uma ideia dos efeitos suplementares desta terapia e pelo menos um estudo usou uma amostra de doentes (muito limitada), que não faziam antidepressivos orais.<sup>34</sup>

Por outro lado, existem várias variações nos desenhos dos estudos, e também variações dos protocolos da terapia ECT (localização dos eléctrodos, diferenças na corrente e duração das crises, número de sessões), na quantificação da severidade e melhorias dos sintomas depressivos (diversas escalas usadas), na medição dos volumes cerebrais (estudos mais antigos ainda usavam medidas manuais em máquinas com pouca resolução), na quantificação dos fatores moleculares (recolhas em horas variadas e com recurso a técnicas diferentes e mesmo em amostras distintas, como o sêrum ou o plasma). Esta heterogeneidade dificulta a realização das meta-análises e a ampliação dos resultados.

Outra limitação dos estudos em humanos relaciona-se com os grupos de controlo, com alguns estudos a não terem um, outros a medirem os tamanhos cerebrais dos controlos apenas na *baseline*, não medindo ao longo da duração do estudo, e outros que poderiam estudar o efeito da ECT falsa em comparação com a ECT verdadeira, visto que há evidencia que esta também leve a alterações da estrutura cerebral<sup>56</sup>.

## 6. Conclusão

Segundo os estudos apresentados, e apesar das limitações evidenciadas, parece existir um real aumento de várias estruturas corticais e subcorticais, com maior concentração de evidências no aumento de volume do hipocampo e amígdala após a ECT.

Apesar desta ligação entre o aumento de volume das estruturas e os efeitos terapêuticos constatados após o tratamento ser ainda algo incerto, existem concomitantemente evidências nos modelos animais que esta poderá ser causada pelo aumento da proliferação celular cerebral, tanto a nível dos neurónios, como das células da glia e vasculatura cerebral.

Além deste aumento da proliferação, o modelo ECT em roedores também resultou na alteração da organização da rede cerebral, englobando alterações na substância branca e nas áreas anteriormente discutidas.

Além destas diferenças na estrutura cerebral também foi evidenciado que a ECT parece ser responsável pela alteração da expressão de diversos marcadores neurotróficos, que podem contribuir para os efeitos estruturais vislumbrados, que assim resultam nos resultados terapêuticos da ECT. Em teoria, parece haver assim uma reorganização de toda a rede cerebral que causa os efeitos tão céleres e robustos, pela qual a ECT é usada em doentes graves e refratários às outras armas terapêuticas.

A pesquisa destes efeitos não poderá ser descontinuada. É ainda necessário responder às várias dúvidas que surgiram com os estudos realizados até hoje, sendo essencial comprovar a relação entre os efeitos documentados nos estudos clínicos e os efeitos dos estudos em animais. No futuro serão necessários estudos que possam provar a real proliferação *in vivo* das células neuronais em humanos. Um modelo experimental poderá passar pelo desenvolvimento de moléculas radiofarmacêuticas com marcadores quantificáveis imagiologicamente, que possibilitem a captação de imagens compatíveis com neuroplasticidade em tempo real, facilitando o estudo da proliferação celular e integração molecular em circuitos cerebrais antes, durante e depois da ECT.

Os estudos futuros também poderão apresentar um follow-up mais longo dos doentes, com o acompanhamento durante vários meses, ao contrário do que acontece com muitos agora, que terminam pouco depois do fim das sessões de ECT, não permitindo retirar conclusões sobre os efeitos mais alargados da terapêutica na estrutura dos cérebros e na quantificação marcadores.

Mais estudos neuropatológicos também podem ser conduzidos, que permitiriam estudar a arquitetura e as alterações cerebrais em doentes submetidos a esta

*Novas perspetivas da Neuroplasticidade induzida por ECT no tratamento da depressão*

terapêutica, quando comparados com doentes saudáveis ou tratados com medicação oral, permitindo assim uma avaliação direta das estruturas.

Foi criado um projeto de colaboração internacional, para tentar colmatar a limitação das pequenas amostras nos estudos realizados no passado, permitindo a inclusão de uma maior quantidade de dados nos estudos, minimizando assim a ocorrência de erros estatísticos. Esta colaboração chama-se *Global ECT-MRI Research Collaboration (GEMRIC)*<sup>97</sup>, dedicando-se ao estudo das alterações estruturais, mas também poderá ser aplicada a estudos moleculares em humanos para assim se conseguir uma melhor representação dos mecanismos envolvidos neste procedimento.

Além das resposta futuras sobre os mecanismos de ação da ECT, todas estas pesquisas poderão contribuir, para o desenvolvimento de marcadores estruturais e moleculares, que poderão melhorar as previsões de uma melhor resposta aos tratamentos, e marcadores que permitirão avaliar a qualidade da resposta dos doentes à ECT, permitindo uma seleção dos doentes que vão beneficiar desta terapia antes destes a iniciarem e melhorando o nosso acompanhamento, permitindo aos profissionais de saúde oferecer o melhor tratamento possível aos doentes que cada vez mais, no futuro, sofrerão de Depressão.

## 7. Referências

1. WHO. (2017, fevereiro). Depression and Other Common Mental Disorders. Retirado de <https://www.who.int/publications/i/item/depression-global-health-estimates>
2. Heo M, Murphy CF, Fontaine KR, Bruce ML, Alexopoulos GS. Population projection of US adults with lifetime experience of depressive disorder by age and sex from year
3. Abbott, Alison. COVID's mental-health toll: how scientists are tracking a surge in depression. *Nature* **590**, 194-195 (2021). doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-00175-z>
4. i3S. (2021, março). COVID-19: Metade dos portugueses apresentam sintomas de depressão. Retirado de <https://noticias.up.pt/covid-19-metade-dos-portugueses-apresentam-sintomas-de-depressao/>
5. 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):3719-3735. doi:10.1002/hbm.20801
6. Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume, and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry.* 2004 Nov;161(11):1957-66. doi: 10.1176/appi.ajp.161.11.1957. PMID: 15514393.
7. Mirescu C, Gould E. Stress, and adult neurogenesis. *Hippocampus.* 2006;16(3):233-8. doi: 10.1002/hipo.20155. PMID: 16411244.
8. McEwen BS. Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Mar;933:265-77. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb05830.x. PMID: 12000027.
9. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:677-736. doi:10.1146/annurev.neuro.24.1.677
10. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature.* 2008 Oct 16;455(7215):894-902. doi: 10.1038/nature07455. PMID: 18923511; PMCID: PMC2721780.
11. Bocchio-Chiavetto L, Bagnardi V, Zanardini R, Molteni R, Nielsen MG, Placentino A, Giovannini C, Rilloso L, Ventriglia M, Riva MA, Gennarelli M. Serum, and plasma BDNF levels in major depression: a replication study and meta-analyses. *World J Biol Psychiatry.* 2010 Sep;11(6):763-73. doi: 10.3109/15622971003611319. PMID: 20334574.
12. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry.* 2006 Jun 15;59(12):1116-27. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.02.013. Epub 2006 Apr 21. PMID: 16631126.

13. Fournier NM, Duman RS. Role of vascular endothelial growth factor in adult hippocampal neurogenesis: implications for the pathophysiology and treatment of depression. *Behav Brain Res.* 2012 Feb 14;227(2):440-9. doi: 10.1016/j.bbr.2011.04.022. Epub 2011 Apr 22. PMID: 21536078; PMCID: PMC3176958.
14. Duman RS, Li N. A neurotrophic hypothesis of depression: role of synaptogenesis in the actions of NMDA receptor antagonists. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2012;367(1601):2475-2484. doi:10.1098/rstb.2011.0357
15. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), Fifth edition.* 2013. National Institute of Mental Health. (Data from 2013 National Survey on Drug Use and Health.)  
www.nimh.nih.gov/health/statistics/prevalence/major-depression-among-adults.shtml
16. OMH. (janeiro de 2003). Electroconvulsive Therapy Review Guidelines retirado de: <https://omh.ny.gov/omhweb/ect/guidelines.htm>
17. Gazdag G, Ungvari GS. Electroconvulsive therapy: 80 years old and still going strong. *World J Psychiatry.* 2019;9(1):1-6. Published 2019 Jan 4. doi:10.5498/wjp.v9.i1.1
18. Ross EL, Zivin K, Maixner DF. Cost-effectiveness of Electroconvulsive Therapy vs Pharmacotherapy/Psychotherapy for Treatment-Resistant Depression in the United States. *JAMA Psychiatry.* 2018;75(7):713-722. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.0768
19. Kellner CH, Fink M, Knapp R, Petrides G, Husain M, Rummans T, Mueller M, Bernstein H, Rasmussen K, O'connor K, Smith G, Rush AJ, Biggs M, McClintock S, Bailine S, Malur C. Relief of expressed suicidal intent by ECT: a consortium for research in ECT study. *Am J Psychiatry.* 2005 May;162(5):977-82. doi: 10.1176/appi.ajp.162.5.977. PMID: 15863801; PMCID: PMC3684568.
20. Jelovac A, Kolshus E, McLoughlin DM. Relapse following successful electroconvulsive therapy for major depression: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38(12):2467-2474. doi:10.1038/npp.2013.149
21. Forman, M. (Director). (1975). *One Flew Over the Cuckoo's Nest* [Film]. Fantasy Films.
22. Rajagopal R, Chakrabarti S, Grover S. Satisfaction with electroconvulsive therapy among patients and their relatives. *J ECT.* 2013 Dec;29(4):283-90. doi: 10.1097/YCT.0b013e318292b010. PMID: 23670027.
23. Porter RJ, Baune BT, Morris G, et al. Cognitive side-effects of electroconvulsive therapy: what are they, how to monitor them and what to tell patients. *BJPsych Open.* 2020;6(3):e40. Published 2020 Apr 17. doi:10.1192/bjo.2020.17

24. Rose D, Fleischmann P, Wykes T, Leese M, Bindman J. Patients' perspectives on electroconvulsive therapy: systematic review. *BMJ*. 2003 Jun 21;326(7403):1363. doi: 10.1136/bmj.326.7403.1363. PMID: 12816822; PMCID: PMC162130.
25. Zheng W, Tong G, Ungvari GS, Ng CH, Chiu HFK, Xiang YQ, Cao XL, Liu ZR, Meng LR, Gazdag G, Xiang YT. Memory Impairment Following Electroconvulsive Therapy in Chinese Patients with Schizophrenia: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Perspect Psychiatr Care*. 2018 Apr;54(2):107-114. doi: 10.1111/ppc.12206. Epub 2017 Jan 30. PMID: 28138965.
26. Tørring N, Sanghani SN, Petrides G, Kellner CH, Østergaard SD. The mortality rate of electroconvulsive therapy: a systematic review and pooled analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2017 May;135(5):388-397. doi: 10.1111/acps.12721. Epub 2017 Mar 23. PMID: 28332236.
27. Gbyl K, Videbech P. Electroconvulsive therapy increases brain volume in major depression: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2018 Sep;138(3):180-195. doi: 10.1111/acps.12884. Epub 2018 Apr 29. PMID: 29707778.
28. Kranaster, L., Janke, C., Mindt, S. *et al.* Protein S-100 and neuron-specific enolase serum levels remain unaffected by electroconvulsive therapy in patients with depression. *J Neural Transm* **121**, 1411–1415 (2014). <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1228-9>
29. Bolwig TG. How does electroconvulsive therapy work? Theories on its mechanism. *Can J Psychiatry*. 2011 Jan;56(1):13-8. doi: 10.1177/070674371105600104. PMID: 21324238.
30. Guloksuz S, Rutten BP, Arts B, van Os J, Kenis G. The immune system and electroconvulsive therapy for depression. *J ECT*. 2014 Jun;30(2):132-7. doi: 10.1097/YCT.000000000000127. PMID: 24755720.
31. Bouckaert F, Sienaert P, Obbels J, Dols A, Vandenbulcke M, Stek M, Bolwig T. ECT: its brain enabling effects: a review of electroconvulsive therapy-induced structural brain plasticity. *J ECT*. 2014 Jun;30(2):143-51. doi: 10.1097/YCT.000000000000129. PMID: 24810772.
32. Nordanskog P, Dahlstrand U, Larsson MR, Larsson EM, Knutsson L, Johanson A. Increase in hippocampal volume after electroconvulsive therapy in patients with depression: a volumetric magnetic resonance imaging study. *J ECT*. 2010 Mar;26(1):62-7. doi: 10.1097/YCT.0b013e3181a95da8. PMID: 20190603.
33. Nordanskog P, Larsson MR, Larsson EM, Johanson A. Hippocampal volume in relation to clinical and cognitive outcome after electroconvulsive therapy in depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;129(4):303-311. doi:10.1111/acps.12150

- 34.** Tendolkar I, van Beek M, van Oostrom I, Mulder M, Janzing J, Voshaar RO, van Eijndhoven P. Electroconvulsive therapy increases hippocampal and amygdala volume in therapy refractory depression: a longitudinal pilot study. *Psychiatry Res.* 2013 Dec 30;214(3):197-203. doi: 10.1016/j.psychresns.2013.09.004. Epub 2013 Oct 3. PMID: 24090511.
- 35.** Abbott CC, Jones T, Lemke NT, Gallegos P, McClintock SM, Mayer AR, Bustillo J, Calhoun VD. Hippocampal structural and functional changes associated with electroconvulsive therapy response. *Transl Psychiatry.* 2014 Nov 18;4(11):e483. doi: 10.1038/tp.2014.124. PMID: 25405780; PMCID: PMC4259994.
- 36.** Jorgensen A, Magnusson P, Hanson LG, Kirkegaard T, Benveniste H, Lee H, Svarer C, Mikkelsen JD, Fink-Jensen A, Knudsen GM, Paulson OB, Bolwig TG, Jorgensen MB. Regional brain volumes, diffusivity, and metabolite changes after electroconvulsive therapy for severe depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2016 Feb;133(2):154-164. doi: 10.1111/acps.12462. Epub 2015 Jul 3. PMID: 26138003.
- 37.** Ota M, Noda T, Sato N, Okazaki M, Ishikawa M, Hattori K, Hori H, Sasayama D, Teraishi T, Sone D, Kunugi H. Effect of electroconvulsive therapy on gray matter volume in major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2015 Nov 1;186:186-91. doi: 10.1016/j.jad.2015.06.051. Epub 2015 Jul 29. PMID: 26247910.
- 38.** Bouckaert F, De Winter FL, Emsell L, Dols A, Rhebergen D, Wampers M, Sunaert S, Stek M, Sienaert P, Vandenbulcke M. Grey matter volume increase following electroconvulsive therapy in patients with late life depression: a longitudinal MRI study. *J Psychiatry Neurosci.* 2016 Mar;41(2):105-14. doi: 10.1503/jpn.140322. PMID: 26395813; PMCID: PMC4764479.
- 39.** Joshi SH, Espinoza RT, Pirnia T, Shi J, Wang Y, Ayers B, Leaver A, Woods RP, Narr KL. Structural Plasticity of the Hippocampus and Amygdala Induced by Electroconvulsive Therapy in Major Depression. *Biol Psychiatry.* 2016 Feb 15;79(4):282-92. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.02.029. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25842202; PMCID: PMC4561035.
- 40.** Thomann PA, Wolf RC, Nolte HM, Hirjak D, Hofer S, Seidl U, Depping MS, Stieltjes B, Maier-Hein K, Sambataro F, Wüstenberg T. Neuromodulation in response to electroconvulsive therapy in schizophrenia and major depression. *Brain Stimul.* 2017 May-Jun;10(3):637-644. doi: 10.1016/j.brs.2017.01.578. Epub 2017 Jan 16. PMID: 28162976.
- 41.** Sartorius A, Demirakca T, Böhringer A, Clemm von Hohenberg C, Aksay SS, Bumb JM, Kranaster L, Nickl-Jockschat T, Grözinger M, Thomann PA, Wolf RC, Zwanzger P, Dannlowski U, Redlich R, Zavorotnyy M, Zöllner R, Methfessel I, Besse M, Zilles D, Ende G. Electroconvulsive therapy induced gray matter increase is not necessarily correlated with clinical data in

depressed patients. *Brain Stimul.* 2019 Mar-Apr;12(2):335-343. doi: 10.1016/j.brs.2018.11.017. Epub 2018 Dec 4. PMID: 30554869.

**42.** Cano M, Lee E, Cardoner N, Martínez-Zalacaín I, Pujol J, Makris N, Henry M, Via E, Hernández-Ribas R, Contreras-Rodríguez O, Menchón JM, Urretavizcaya M, Soriano-Mas C, Campoprodón JA. Brain Volumetric Correlates of Right Unilateral Versus Bitemporal Electroconvulsive Therapy for Treatment-Resistant Depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2019 Spring;31(2):152-158. doi: 10.1176/appi.neuropsych.18080177. Epub 2018 Nov 21. PMID: 30458664; PMCID: PMC7857738.

**43.** Oltedal L, Narr KL, Abbott C, Anand A, Argyelan M, Bartsch H, Dannlowski U, Dols A, van Eijndhoven P, Emsell L, Erchinger VJ, Espinoza R, Hahn T, Hanson LG, Helleman G, Jorgensen MB, Kessler U, Oudega ML, Paulson OB, Redlich R, Sienaert P, Stek ML, Tendolkar I, Vandenbulcke M, Oedegaard KJ, Dale AM. Volume of the Human Hippocampus and Clinical Response Following Electroconvulsive Therapy. *Biol Psychiatry.* 2018 Oct 15;84(8):574-581. doi: 10.1016/j.biopsych.2018.05.017. Epub 2018 May 29. PMID: 30006199; PMCID: PMC6697556.

**44.** Leaver AM, Vasavada M, Kubicki A, Wade B, Loureiro J, Helleman G, Joshi SH, Woods RP, Espinoza R, Narr KL. Hippocampal subregions and networks linked with antidepressant response to electroconvulsive therapy. *Mol Psychiatry.* 2020 Feb 6:10.1038/s41380-020-0666-z. doi: 10.1038/s41380-020-0666-z. Epub ahead of print. PMID: 32029885; PMCID: PMC7415508.

**45.** Nuninga JO, Mandl RCW, Boks MP, Bakker S, Somers M, Heringa SM, Nieuwdorp W, Hoogduin H, Kahn RS, Luijten P, Sommer IEC. Volume increase in the dentate gyrus after electroconvulsive therapy in depressed patients as measured with 7T. *Mol Psychiatry.* 2020 Jul;25(7):1559-1568. doi: 10.1038/s41380-019-0392-6. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30867562.

**46.** Nolan M, Roman E, Nasa A, Levins KJ, O'Hanlon E, O'Keane V, Willian Roddy D. Hippocampal and Amygdalar Volume Changes in Major Depressive Disorder: A Targeted Review and Focus on Stress. *Chronic Stress (Thousand Oaks).* 2020 Sep 22;4:2470547020944553. doi: 10.1177/2470547020944553. PMID: 33015518; PMCID: PMC7513405.

**47.** Yrondi A, Nemmi F, Billoux S, Giron A, Sporer M, Taib S, Salles J, Pierre D, Thalamas C, Rigal E, Danet L, Pariente J, Schmitt L, Arbus C, Péran P. Grey Matter changes in treatment-resistant depression during electroconvulsive therapy. *J Affect Disord.* 2019 Nov 1;258:42-49. doi: 10.1016/j.jad.2019.07.075. Epub 2019 Jul 31. PMID: 31382103.

- 48.** Lyden H, Espinoza RT, Pirnia T, et al. Electroconvulsive therapy mediates neuroplasticity of white matter microstructure in major depression. *Transl Psychiatry*. 2014;4(4):e380. Published 2014 Apr 8. doi:10.1038/tp.2014.21
- 49.** Takamiya A, Chung JK, Liang KC, Graff-Guerrero A, Mimura M, Kishimoto T. Effect of electroconvulsive therapy on hippocampal and amygdala volumes: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2018 Jan;212(1):19-26. doi: 10.1192/bjp.2017.11. PMID: 29433612.
- 50.** Kaae SS, Chen F, Wegener G, Madsen TM, Nyengaard JR. Quantitative hippocampal structural changes following electroconvulsive seizure treatment in a rat model of depression. *Synapse*. 2012 Aug;66(8):667-76. doi: 10.1002/syn.21553. Epub 2012 Mar 27. PMID: 22389166.
- 51.** Schloesser RJ, Orvoen S, Jimenez DV, Hardy NF, Maynard KR, Sukumar M, Manji HK, Gardier AM, David DJ, Martinowich K. Antidepressant-like Effects of Electroconvulsive Seizures Require Adult Neurogenesis in a Neuroendocrine Model of Depression. *Brain Stimul*. 2015 Sep-Oct;8(5):862-7. doi: 10.1016/j.brs.2015.05.011. Epub 2015 Jun 9. PMID: 26138027; PMCID: PMC4567930.
- 52.** O'Donovan S, Kennedy M, Guinan B, O'Mara S, McLoughlin DM. A comparison of brief pulse and ultrabrief pulse electroconvulsive stimulation on rodent brain and behaviour. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012 Apr 27;37(1):147-52. doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.12.012. Epub 2011 Dec 30. PMID: 22230649.
- 53.** Weber T, Baier V, Lentz K, Herrmann E, Krumm B, Sartorius A, Kronenberg G, Bartsch D. Genetic fate mapping of type-1 stem cell-dependent increase in newborn hippocampal neurons after electroconvulsive seizures. *Hippocampus*. 2013 Dec;23(12):1321-30. doi: 10.1002/hipo.22171. Epub 2013 Sep 2. PMID: 23893847.
- 54.** Nakamura K, Ito M, Liu Y, Seki T, Suzuki T, Arai H. Effects of single and repeated electroconvulsive stimulation on hippocampal cell proliferation and spontaneous behaviors in the rat. *Brain Res*. 2013 Jan 23;1491:88-97. doi: 10.1016/j.brainres.2012.10.052. Epub 2012 Nov 2. PMID: 23123207.
- 55.** Segi-Nishida E. Exploration of new molecular mechanisms for antidepressant actions of electroconvulsive seizure. *Biol Pharm Bull*. 2011;34(7):939-44. doi: 10.1248/bpb.34.939. PMID: 21719995.
- 56.** Smitha JS, Roopa R, Sagar BK, Kutty BM, Andrade C. Images in electroconvulsive therapy: ECS dose-dependently increases cell proliferation in the subgranular region of the rat

hippocampus. J ECT. 2014 Sep;30(3):193-4. doi: 10.1097/YCT.000000000000076. PMID: 24901429.

**57.** Inta D, Lima-Ojeda JM, Lau T, Tang W, Dormann C, Sprengel R, Schloss P, Sartorius A, Meyer-Lindenberg A, Gass P. Electroconvulsive therapy induces neurogenesis in frontal rat brain areas. PLoS One. 2013 Jul 26;8(7):e69869. doi: 10.1371/journal.pone.0069869. PMID: 23922833; PMCID: PMC3724733.

**58.** Khaleel N, Ravindranath R, Sagar BK, Andrade C. Images in electroconvulsive therapy: Pilot impressions suggesting that ECT reduces excitatory synapses in the basolateral amygdala. Indian J Psychiatry. 2013 Apr;55(2):204-5. doi: 10.4103/0019-5545.111471. PMID: 23825863; PMCID: PMC3696252.

**59.** Lee BH, Kim YK. The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment. Psychiatry Investig. 2010 Dec;7(4):231-5. doi: 10.4306/pi.2010.7.4.231. Epub 2010 Nov 23. PMID: 21253405; PMCID: PMC3022308.

**60.** Bilgen AE, Bozkurt Zincir S, Zincir S, Ozdemir B, Ak M, Aydemir E, Sener I. Effects of electroconvulsive therapy on serum levels of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in treatment resistant major depression. Brain Res Bull. 2014 May;104:82-7. doi: 10.1016/j.brainresbull.2014.04.005. Epub 2014 Apr 18. PMID: 24747833.

**61.** Hu Y, Yu X, Yang F, Si T, Wang W, Tan Y, Zhou D, Wang H, Chen D. The level of serum brain-derived neurotrophic factor is associated with the therapeutic efficacy of modified electroconvulsive therapy in Chinese patients with depression. J ECT. 2010 Jun;26(2):121-5. doi: 10.1097/YCT.0b013e3181c18bbf. PMID: 19935088.

**62.** Haghighi M, Salehi I, Erfani P, Jahangard L, Bajoghli H, Holsboer-Trachsler E, Brand S. Additional ECT increases BDNF-levels in patients suffering from major depressive disorders compared to patients treated with citalopram only. J Psychiatr Res. 2013 Jul;47(7):908-15. doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.03.006. Epub 2013 Apr 9. PMID: 23583029.

**63.** Nordgren M, Karlsson T, Svensson M, Koczy J, Josephson A, Olson L, Tingström A, Brené S. Orchestrated regulation of Nogo receptors, LOTUS, AMPA receptors and BDNF in an ECT model suggests opening and closure of a window of synaptic plasticity. PLoS One. 2013 Nov 14;8(11):e78778. doi: 10.1371/journal.pone.0078778. PMID: 24244357; PMCID: PMC3828303.

**64.** Vanicek T, Kranz GS, Vyssoki B, Fugger G, Komorowski A, Höflich A, Saumer G, Milovic S, Lanzenberger R, Eckert A, Kasper S, Frey R. Acute and subsequent continuation electroconvulsive therapy elevates serum BDNF levels in patients with major depression. Brain

Stimul. 2019 Jul-Aug;12(4):1041-1050. doi: 10.1016/j.brs.2019.02.015. Epub 2019 Feb 26. PMID: 31000384.

- 65.** Gedge L, Beaudoin A, Lazowski L, du Toit R, Jokic R, Milev R. Effects of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation on serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with depression. *Front Psychiatry*. 2012 Feb 24;3:12. doi: 10.3389/fpsy.2012.00012. PMID: 22375129; PMCID: PMC3285902.
- 66.** Lin CH, Chen MC, Lee WK, Chen CC, Huang CH, Lane HY. Electroconvulsive therapy improves clinical manifestation with plasma BDNF levels unchanged in treatment-resistant depression patients. *Neuropsychobiology*. 2013;68(2):110-5. doi: 10.1159/000352013. Epub 2013 Jul 19. PMID: 23881232.
- 67.** Rapinesi C, Kotzalidis GD, Curto M, Serata D, Ferri VR, Scatena P, Carbonetti P, Napoletano F, Miele J, Scaccianoce S, Del Casale A, Nicoletti F, Angeletti G, Girardi P. Electroconvulsive therapy improves clinical manifestations of treatment-resistant depression without changing serum BDNF levels. *Psychiatry Res*. 2015 Jun 30;227(2-3):171-8. doi: 10.1016/j.psychres.2015.04.009. Epub 2015 Apr 13. PMID: 25910420.
- 68.** Stelzhammer V, Guest PC, Rothermundt M, Sondermann C, Michael N, Schwarz E, Rahmoune H, Bahn S. Electroconvulsive therapy exerts mainly acute molecular changes in serum of major depressive disorder patients. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013 Oct;23(10):1199-207. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.10.012. Epub 2012 Nov 22. PMID: 23183131.
- 69.** Kleimann A, Kotsiari A, Sperling W, Gröschl M, Heberlein A, Kahl KG, Hillemacher T, Bleich S, Kornhuber J, Frieling H. BDNF serum levels and promoter methylation of BDNF exon I, IV and VI in depressed patients receiving electroconvulsive therapy. *J Neural Transm (Vienna)*. 2015 Jun;122(6):925-8. doi: 10.1007/s00702-014-1336-6. Epub 2014 Nov 12. PMID: 25387785.
- 70.** Kyeremanteng C, James J, Mackay J, Merali Z. A study of brain and serum brain-derived neurotrophic factor protein in Wistar and Wistar-Kyoto rat strains after electroconvulsive stimulus. *Pharmacopsychiatry*. 2012 Sep;45(6):244-9. doi: 10.1055/s-0032-1306278. Epub 2012 Mar 27. PMID: 22454252.
- 71.** O'Donovan S, Kennedy M, Guinan B, O'Mara S, McLoughlin DM. A comparison of brief pulse and ultrabrief pulse electroconvulsive stimulation on rodent brain and behaviour. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012 Apr 27;37(1):147-52. doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.12.012. Epub 2011 Dec 30. PMID: 22230649.
- 72.** Segi-Nishida E, Sukeno M, Imoto Y, Kira T, Sakaida M, Tsuchiya S, Sugimoto Y, Okuno Y. Electroconvulsive seizures activate anorexigenic signals in the ventromedial nuclei of the
- Novas perspectivas da Neuroplasticidade induzida por ECT no tratamento da depressão*

- hypothalamus. *Neuropharmacology*. 2013 Aug;71:164-73. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.03.033. Epub 2013 Apr 17. PMID: 23603200.
- 73.** Ryan KM, O'Donovan SM, McLoughlin DM. Electroconvulsive stimulation alters levels of BDNF-associated microRNAs. *Neurosci Lett*. 2013 Aug 9;549:125-9. doi: 10.1016/j.neulet.2013.05.035. Epub 2013 May 27. PMID: 23721784.
- 74.** Dyrvig M, Christiansen SH, Woldbye DP, Lichota J. Temporal gene expression profile after acute electroconvulsive stimulation in the rat. *Gene*. 2014 Apr 10;539(1):8-14. doi: 10.1016/j.gene.2014.01.072. Epub 2014 Feb 8. PMID: 24518690.
- 75.** Otabe H, Nibuya M, Shimazaki K, Toda H, Suzuki G, Nomura S, Shimizu K. Electroconvulsive seizures enhance autophagy signaling in rat hippocampus. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014 Apr 3;50:37-43. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.11.012. Epub 2013 Dec 4. PMID: 24316174.
- 76.** Kyeremanteng C, James J, Mackay J, Merali Z. A study of brain and serum brain-derived neurotrophic factor protein in Wistar and Wistar-Kyoto rat strains after electroconvulsive stimulus. *Pharmacopsychiatry*. 2012 Sep;45(6):244-9. doi: 10.1055/s-0032-1306278. Epub 2012 Mar 27. PMID: 22454252.
- 77.** Segawa M, Morinobu S, Matsumoto T, Fuchikami M, Yamawaki S. Electroconvulsive seizure, but not imipramine, rapidly up-regulates pro-BDNF and t-PA, leading to mature BDNF production, in the rat hippocampus. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013 Mar;16(2):339-50. doi: 10.1017/S1461145712000053. Epub 2012 Feb 6. PMID: 22310305.
- 78.** Taliaz D, Nagaraj V, Haramati S, Chen A, Zangen A. Altered brain-derived neurotrophic factor expression in the ventral tegmental area, but not in the hippocampus, is essential for antidepressant-like effects of electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry*. 2013 Aug 15;74(4):305-12. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.07.025. Epub 2012 Aug 17. PMID: 22906519.
- 79.** Polyakova M, Schroeter ML, Elzinga BM, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Antidepressive Effect of Electroconvulsive Therapy: Systematic Review and Meta-Analyses of the Preclinical and Clinical Literature. *PLoS One*. 2015;10(11):e0141564. Published 2015 Nov 3. doi:10.1371/journal.pone.0141564
- 80.** Minelli A, Zanardini R, Abate M, Bortolomasi M, Gennarelli M, Bocchio-Chiavetto L. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) serum concentration during electroconvulsive therapy (ECT) in treatment resistant depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011 Jul 1;35(5):1322-5. doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.04.013. Epub 2011 May 3. PMID: 21570438.

- 81.** Kranaster L, Blennow K, Zetterberg H, Sartorius A. Reduced vascular endothelial growth factor levels in the cerebrospinal fluid in patients with treatment resistant major depression and the effects of electroconvulsive therapy-A pilot study. *J Affect Disord.* 2019 Jun 15;253:449-453. doi: 10.1016/j.jad.2019.04.080. Epub 2019 Apr 18. PMID: 31103810.
- 82.** Minelli A, Maffioletti E, Bortolomasi M, Conca A, Zanardini R, Rillosi L, Abate M, Giacomuzzi M, Maina G, Gennarelli M, Bocchio-Chiavetto L. Association between baseline serum vascular endothelial growth factor levels and response to electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand.* 2014 Jun;129(6):461-6. doi: 10.1111/acps.12187. Epub 2013 Aug 20. PMID: 23957507.
- 83.** Van Den Bossche MJA, Emsell L, Dols A, Vansteelandt K, De Winter FL, Van den Stock J, Sienaert P, Stek ML, Bouckaert F, Vandenbulcke M. Hippocampal volume change following ECT is mediated by rs699947 in the promotor region of VEGF. *Transl Psychiatry.* 2019 Aug 20;9(1):191. doi: 10.1038/s41398-019-0530-6. PMID: 31431610; PMCID: PMC6702208.
- 84.** Elfving B, Wegener G. Electroconvulsive seizures stimulate the vegf pathway via mTORC1. *Synapse.* 2012 Apr;66(4):340-5. doi: 10.1002/syn.21518. Epub 2011 Dec 29. PMID: 22170591.
- 85.** Ryan KM, Glaviano A, O'Donovan SM, Kolshus E, Dunne R, Kavanagh A, Jelovac A, Noone M, Tucker GM, Dunn MJ, McLoughlin DM. Electroconvulsive therapy modulates plasma pigment epithelium-derived factor in depression: a proteomics study. *Transl Psychiatry.* 2017 Mar 28;7(3):e1073. doi: 10.1038/tp.2017.51. PMID: 28350398; PMCID: PMC5404616.
- 86.** Okada-Tsuchioka M, Segawa M, Kajitani N, Hisaoka-Nakashima K, Shibasaki C, Morinobu S, Takebayashi M. Electroconvulsive seizure induces thrombospondin-1 in the adult rat hippocampus. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014 Jan 3;48:236-44. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.10.001. Epub 2013 Oct 11. PMID: 24121060.
- 87.** Hoirisch-Clapauch S, Mezzasalma MA, Nardi AE. Pivotal role of tissue plasminogen activator in the mechanism of action of electroconvulsive therapy. *J Psychopharmacol.* 2014 Feb;28(2):99-105. doi: 10.1177/0269881113507639. Epub 2013 Oct 9. PMID: 24113086.
- 88.** Basar K, Eren-Kocak E, Ozdemir H, Ertugrul A. Effects of acute and chronic electroconvulsive shocks on glycogen synthase kinase 3 $\beta$  level and phosphorylation in mice. *J ECT.* 2013 Dec;29(4):265-70. doi: 10.1097/YCT.0b013e318290f7ff. PMID: 23807397.
- 89.** Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume, and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry.* 2004 Nov;161(11):1957-66. doi: 10.1176/appi.ajp.161.11.1957. PMID: 15514393.

90. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci*. 2000 Dec 15;20(24):9104-10. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-24-09104.2000. PMID: 11124987; PMCID: PMC6773038.
91. Abbott LC, Nigussie F. Adult neurogenesis in the mammalian dentate gyrus. *Anat Histol Embryol*. 2020 Jan;49(1):3-16. doi: 10.1111/ahe.12496. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31568602.
92. Bowley MP, Drevets WC, Ongür D, Price JL. Low glial numbers in the amygdala in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2002 Sep 1;52(5):404-12. doi: 10.1016/s0006-3223(02)01404-x. PMID: 12242056.
93. Smith LK, White CW 3rd, Villeda SA. The systemic environment: at the interface of aging and adult neurogenesis. *Cell Tissue Res*. 2018 Jan;371(1):105-113. doi: 10.1007/s00441-017-2715-8. Epub 2017 Nov 9. PMID: 29124393; PMCID: PMC5748432.
94. Dalby RB, Chakravarty MM, Ahdidan J, Sørensen L, Frandsen J, Jonsdottir KY, Tehrani E, Rosenberg R, Ostergaard L, Videbech P. Localization of white-matter lesions and effect of vascular risk factors in late-onset major depression. *Psychol Med*. 2010 Aug;40(8):1389-99. doi: 10.1017/S0033291709991656. Epub 2009 Nov 9. PMID: 19895719.
95. Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus BA, Penninx BW, Elzinga BM. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Mol Psychiatry*. 2014 Jul;19(7):791-800. doi: 10.1038/mp.2013.105. Epub 2013 Aug 20. PMID: 23958957.
96. Chen A, Xiong LJ, Tong Y, Mao M. Neuroprotective effect of brain-derived neurotrophic factor mediated by autophagy through the PI3K/Akt/mTOR pathway. *Mol Med Rep*. 2013 Oct;8(4):1011-6. doi: 10.3892/mmr.2013.1628. Epub 2013 Aug 13. PMID: 23942837.
97. Oltedal L, Bartsch H, Sørhaug OJ, et al. The Global ECT-MRI Research Collaboration (GEMRIC): Establishing a multi-site investigation of the neural mechanisms underlying response to electroconvulsive therapy. *Neuroimage Clin*. 2017;14:422-432. Published 2017 Feb 14. doi:10.1016/j.nicl.2017.02.009
98. Jonckheere J, Deloulme JC, Dall'igna G, Chauliac N, Pelluet A, Nguon AS, Lentini C, Brocard J, Denarier E, Brugière S, Couté Y, Heinrich C, Porcher C, Holtzmann J, Andrieux A, Suaud-Chagny MF, Gory-Fauré S. Short- and long-term efficacy of electroconvulsive stimulation in animal models of depression: The essential role of neuronal survival. *Brain Stimul*. 2018 Nov-Dec;11(6):1336-1347. doi: 10.1016/j.brs.2018.08.001. Epub 2018 Aug 15. PMID: 30146428.