



## Uma perspectiva da neurociência sobre a psiquiatria intervencionista

### A neuroscience perspective on interventional psychiatry

Fernando Campos Barbosa<sup>1</sup>

Francis Moreira da Silveira<sup>2</sup>

Pedro Shiozawa<sup>3</sup>

Rodrigo Martins Tadine<sup>4</sup>

Janáina Drawanz Pereira Rezende<sup>5</sup>

Bensson V. Samuel<sup>6</sup>

#### Resumo

**OBJETIVO:** Avaliar as informações disponíveis sobre a Psiquiatria Intervencionista, de forma a apresentar um panorama geral sobre a técnica a partir de informações publicadas na literatura científica sob uma perspectiva neurocientífica. **MÉTODOS:** Nesta revisão bibliográfica (bases de dados, sites e periódicos especializados) foram selecionados estudos descritivos e interpretativos que avaliaram as dimensões: caracterização, tipos de técnicas e aplicação, relacionadas à Psiquiatria Intervencionista. As bases de dados avaliadas foram MEDLINE, PUBMED, SCIENCE DIRECT, SciELO e LILACS. **RESULTADOS:** Nos

<sup>1</sup> Ph.D em Ciências da Saúde, Logos University International (UNILOGOS), 4300, Biscayne Blvd, Miami, FL 33137, Estados Unidos. E-mail: [fernando.integratividade@hotmail.com](mailto:fernando.integratividade@hotmail.com)

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7903-6238>

<sup>2</sup> Ph.D em Ciências da Saúde, Logos University International (UNILOGOS), 4300, Biscayne Blvd, Miami, FL 33137, Estados Unidos. E-mail: [drfrancismsilveira@gmail.com](mailto:drfrancismsilveira@gmail.com) Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-4602-8717>

<sup>3</sup> Doutor em Ciências da Saúde, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Harvard Medical School, Rua Jaguaribe, 155, Vila Buarque, São Paulo – SP. E-mail: [pedroshiozawa@gmail.com.br](mailto:pedroshiozawa@gmail.com.br)

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5349-6669>

<sup>4</sup> Mestre em Saúde Coletiva, Logos University International (UNILOGOS), 4300, Biscayne Blvd, Miami, FL 33137, Estados Unidos. E-mail: [rodrigo.tadine@uol.com.br](mailto:rodrigo.tadine@uol.com.br) Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-2271-2247>

<sup>5</sup> Doutora em Farmacologia, Universidade Federal de São Paulo, R. Sena Madureira, 1500, Vila Clementino, São Paulo - SP, CEP: 04021-001. E-mail: [jdrawanzpereirarezende@gmail.com](mailto:jdrawanzpereirarezende@gmail.com)

Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-2969-0642>

<sup>6</sup> Doutor em Administração de Empresas, Michigan State University (EUA). Michigan Sault Medical Center, 500 Osborn Blvd, Sault Ste. Marie, MI, United States. E-mail: [bensson.samuel@mymichigan.org](mailto:bensson.samuel@mymichigan.org)

Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-3156-6990>

estudos selecionados sobre o tema foram comparadas as técnicas utilizadas atualmente na Psiquiatria Intervencionista, observando-se diferenças de eficácia, risco, velocidade e durabilidade dos efeitos terapêuticos em transtornos psiquiátricos. Além disso, são apresentados mecanismos convergentes que promovem neuromodulação e neuroplasticidade, além dos desafios relacionados à implantação dessa ciência médica. **CONCLUSÃO:** Para a implantação ampliada da Psiquiatria Intervencionista no país serão necessárias intervenções que visem o ensino e especialização da técnica de forma a promover a sua divulgação e implementação em serviços de assistência de saúde mental.

**Palavras-chave:** Psiquiatria Intervencionista. Transtornos Mentais. Neurociência.

### **Abstract**

**OBJECTIVE:** To evaluate the available information on Interventional Psychiatry, in order to present an overview of the technique from information published in the scientific literature from a neuroscience perspective. **METHODS:** In this bibliographic review (databases, websites and specialized journals) we selected descriptive and interpretative studies that evaluated the dimensions: characterization, types of techniques and application, related to Interventional Psychiatry. The databases evaluated were MEDLINE, PUBMED, SCIENCE DIRECT, SciELO and LILACS. **RESULTS:** In the studies selected on the subject, the techniques currently used in Interventional Psychiatry were compared, observing differences in efficacy, risk, speed and durability of the therapeutic effects in psychiatric disorders. In addition, convergent mechanisms that promote neuromodulation and neuroplasticity are presented, as well as the challenges related to the implementation of this medical science. **CONCLUSION:** For the expanded implementation of Interventional Psychiatry in the country, interventions aimed at teaching and specialization of the technique will be necessary to promote its dissemination and implementation in mental health care services.

**Keywords:** Interventionist Psychiatry. Mental Disorders. Neuroscience.

### **Introdução**

A Psiquiatria Intervencionista refere-se à condução de procedimentos que envolvem a administração de energia elétrica ou outras formas de energia focada (por exemplo, magnética, sônica) para alterar a função da rede cerebral de maneira a melhorar os sintomas de transtornos psiquiátricos (Conway e Sackeim, 2022). Frequentemente, as especialidades processuais têm

um escopo de prática em evolução com base em novas tecnologias e novas necessidades clínicas (Trapp e Williams, 2021).

Os fundamentos da psiquiatria intervencionista foram inicialmente estabelecidos em 2014 por Williams et al. na Universidade de Medicina da Carolina do Sul (Brunoni; Valiengo; Gallucci-Neto, 2022). A técnica é utilizada em casos graves de transtornos mentais não responsivos e intolerantes aos tratamentos farmacológicos convencionais (Williams et al., 2014).

Atualmente, há a necessidade de desenvolver intervenções clínicas acima e além da farmacoterapia padrão, que geralmente apresenta tamanhos de efeito pequenos a moderados e efeitos adversos (Brunoni et al. 2022). Embora a farmacoterapia e psicoterapia sejam estratégias terapêuticas eficazes para muitos pacientes com depressão maior, ansiedade, psicose e outros transtornos psiquiátricos, para uma porcentagem significativa não são observados benefícios significativos (Conway e Sackeim, 2022).

Os pacientes resistentes aos tratamentos, particularmente aqueles com depressão, são frequentemente encaminhados para intervenções neuromodulatórias (Williams et al., 2014). As novas tecnologias da Psiquiatria Intervencionista podem ser utilizadas também para sondar o cérebro para fins de diagnóstico, como por exemplo, a estimulação magnética transcraniana neuronavegada pode ser usada para mapear de forma não invasiva a extensão de tumores cerebrais em ambientes pré-operatórios (Brunoni et al. 2022).

As intervenções de estimulação cerebral em uso clínico rotineiro incluem eletroconvulsoterapia (ECT), estimulação magnética transcraniana (TMS), estimulação do nervo vago (VNS) e estimulação cerebral profunda (DBS) (Conway e Sackeim, 2022). Alguns profissionais também incluem a administração de agentes farmacológicos de ação rápida no âmbito da Psiquiatria Intervencionista, como cetamina, escetamina e alucinógenos (Conway e Sackeim, 2022).

A Psiquiatria Intervencionista surge como uma ciência médica que oferece a oportunidade de desenvolver uma experiência de longo prazo no tratamento e acompanhamento de pacientes com transtornos psiquiátricos crônicos não responsivos, que podem ser elegíveis para os tratamentos dessa técnica (Brunoni et al. 2022). Nesse sentido, o objetivo da presente revisão é oferecer um panorama geral sobre esta ciência médica por meio da análise da literatura publicada a respeito do tema.

## Metodologia

Foi realizada uma revisão da literatura nas bases de dados MEDLINE, PUBMED, SCIENCE DIRECT, SciELO e LILACS, utilizando como palavras-chave: Psiquiatria Intervencionista, transtornos mentais, revisão, neurociência; e como *key words*: *Interventional Psychiatry, mental disorders, review, neuroscience*. Foram incluídos os estudos que melhor descreveram o tema abordado. Não foram estabelecidos períodos específicos de publicação nem restrição quanto ao delineamento do estudo, sendo selecionados artigos originais em português, inglês e espanhol.

## Resultados e Discussão

A psiquiatria intervencionista é uma subespecialidade emergente que utiliza neurotecnologias para identificar circuitos cerebrais disfuncionais subjacentes a transtornos psiquiátricos com a aplicação de técnicas de estimulação cerebral para modular esses circuitos (Williams et al., 2014). Esta especialidade clínica é baseada em séculos de pesquisa em neurociência e, nos últimos 50 anos, e principalmente na última década, essas técnicas clássicas foram refinadas, com o desenvolvimento de novos tratamentos para a aplicação em novos alvos terapêuticos (Williams et al., 2014).

Desde a década de 1940, a terapia eletroconvulsiva (ECT) tem sido considerada a intervenção mais eficaz para transtornos de humor grave (Sackeim, 2017), sendo aperfeiçoada ao longo do tempo, com eficácia e taxas de resposta impressionantes (Trapp e Williams, 2021). No entanto, devido à falta de compreensão da fisiopatologia de muitas condições psiquiátricas, combinada com resultados desastrosos da adoção prematura de outros tratamentos processuais, como a lobotomia transorbital, as opções de procedimentos para tratamento psiquiátrico têm sido limitadas. Nos últimos anos, esse cenário está mudando, introduzindo novamente o potencial para terapias processuais no manejo de doenças neuropsiquiátricas (Trapp e Williams, 2021).

Houve uma diminuição dramática no uso de ECT desde que os medicamentos antidepressivos foram introduzidos (Sackeim, 2017). Apesar de décadas de pesquisa, as farmacoterapias e psicoterapias atuais permanecem ineficazes ou intoleráveis para muitos pacientes com transtornos psiquiátricos (Williams et al., 2014).

A psiquiatria intervencionista frequentemente emprega tratamentos sob a égide da “neuromodulação psiquiátrica”, definida como a coleção de terapias de estimulação do sistema nervoso focadas na modulação de circuitos cerebrais disfuncionais para benefício

terapêutico, incluindo o uso de estimulação elétrica, magnética, ultrassônica e fótica (Trapp e Williams, 2021).

A proposta da psiquiatria intervencionista também incorpora frequentemente intervenções farmacológicas baseadas em procedimentos, como terapia de infusão de cetamina e terapias psicodélicas, que também envolvem uma intervenção médica aplicada a uma população de pacientes refratários ao tratamento e requerem familiaridade com o consentimento e monitoramento do procedimento (Trapp e Williams, 2021).

### **3.1 Intervenções de Estimulação Cerebral Utilizadas na Psiquiatria Intervencionista - Eletroconvulsoterapia (ECT)**

A ECT é o tratamento biológico com a história mais longa de uso contínuo em psiquiatria e continua sendo o tratamento “padrão ouro” de distúrbios neuropsiquiátricos específicos (por exemplo, depressão maior e catatonia) (Conway e Sackeim, 2022). Embora a ECT seja o tratamento intervencionista mais invasivo, pois os pacientes sofrem uma convulsão do tipo grande mal sob anestesia geral breve sem intubação, as taxas de complicações médicas graves são muito baixas, com alta taxa de resposta (Berman e Ambrose, 2022).

A prática da ECT foi radicalmente transformada por refinamentos na natureza da estimulação elétrica, incluindo o ajuste da intensidade do estímulo ao limiar de convulsão do paciente individual, abandono da estimulação de onda senoidal em favor de pulsos retangulares e a introdução da estimulação de pulso ultra breve (Conway e Sackeim, 2022). Essas inovações reduziram acentuadamente os efeitos cognitivos adversos agudos e de longo prazo (Conway e Sackeim, 2022).

Os tempos de resposta para ECT variam. Os pacientes podem responder dentro de 5 a 6 tratamentos, mas muitos precisam de um tratamento mais longo, variando de até 6 semanas ou mais para a remissão completa (Berman e Ambrose, 2022).

Em relação à durabilidade, para evitar recaídas durante o primeiro ano após o tratamento, os pacientes com ECT podem precisar se submeter a tratamentos de manutenção com farmacoterapia contínua (Jelovac; Kolshus; McLoughlin, 2013). Essa exigência pode refletir maior gravidade e cronicidade da doença em pacientes que recebem ECT (Berman e Ambrose, 2022).

Está estabelecido que tanto a eficácia quanto os efeitos cognitivos da ECT dependem do caminho da corrente e da densidade da corrente do estímulo elétrico (Conway e Sackeim, 2022). Este conhecimento estimulou o desenvolvimento das mais novas formas de ECT:

terapia de convulsão focal administrada eletricamente e terapia de convulsão magnética, que oferecem direcionamento espacial aprimorado do estímulo indutor de convulsão (Conway e Sackeim, 2022).

### 3.2 Estimulação Magnética Transcraniana (EMT)

A TMS é uma intervenção terapêutica com múltiplas indicações em psiquiatria e neurologia, incluindo a depressão resistente ao tratamento (DRT), o transtorno obsessivo-compulsivo, enxaqueca e a cessação do tabagismo (Conway e Sackeim, 2022). A EMT é o tratamento intervencionista menos invasivo, sem alteração da consciência ou limitação da atividade após o tratamento, trazendo um pequeno risco de convulsão e um risco muito pequeno de perda auditiva em pacientes sem protetor auricular (Berman e Ambrose, 2022).

A EMT induz o fluxo de corrente no tecido neural, principalmente em função da proximidade do tecido à bobina magnética que produz o campo magnético variável no tempo. Acreditava-se que o maior risco de EMT era a indução de convulsões, mas a implementação de diretrizes de segurança que restringem os parâmetros de estimulação tornou essa complicação rara. De fato, além da dor de cabeça transitória e da dor no couro cabeludo no local da estimulação, a EMT é desprovida de efeitos colaterais significantes (Conway e Sackeim, 2022).

Existem algumas técnicas específicas de estimulação, como Deep TMS usando a bobina H1, que mostrou eficácia semelhante, mesmo em populações mais resistentes ao tratamento e o protocolo theta burst intensivo da Stanford Neuromodulation Therapy (SNT). Este último mostrou taxas de resposta mais altas, mas apenas em pequenos ensaios, baseando-se em técnicas de imagem cerebral não disponíveis ou escaláveis para uso clínico geral, não sendo aprovado pela FDA (Berman e Ambrose, 2022). Embora os dados limitados sobre SNT mostrem resultados rápidos, outros protocolos intensivos de rajadas teta não são igualmente rápidos (Berman e Ambrose, 2022).

Um grande impedimento prático para o EMT é que normalmente são necessárias sessões diárias durante várias semanas, e cada sessão pode durar cerca de uma hora. Inovações recentes também estão abordando essa limitação. O uso da estimulação theta burst, que envolve um novo padrão de pulsos EMT, pode reduzir a duração da sessão para alguns minutos. Também foram desenvolvidas formas aceleradas de EMT nas quais várias sessões breves de EMT são dadas diariamente por vários dias. Evidências iniciais sugerem que alguns dias de EMT acelerado podem produzir remissão em uma grande porcentagem de pacientes com DRT gravemente enfermos (Conway e Sackeim, 2022). A EMT do córtex pré-frontal

dorsolateral esquerdo de alta frequência mostrou redução de sintomas de 50% ou mais em aproximadamente 60% dos pacientes (Berman e Ambrose, 2022).

A EMT foi aprovada pela primeira vez pelo FDA (US Federal Drug Administration) para o uso em DRT, e sua eficácia foi amplamente apoiada por ensaios randomizados controlados e estudos observacionais, sendo eficaz em DRT quanto qualquer estratégia de medicação demonstrada em alguns estudos (Conway e Sackeim, 2022). Consequentemente, dada a sua eficácia robusta, perfil favorável de efeitos colaterais e falta de interação com agentes farmacológicos, a EMT está sendo reconsiderada como tratamento de primeira linha para episódios depressivos maiores, incluindo aqueles entre idosos (Conway e Sackeim, 2022). A EMT do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo de alta frequência mostrou redução de sintomas de 50% ou mais em aproximadamente 60% dos pacientes (Berman e Ambrose, 2022).

A estimulação magnética transcraniana convencional é o tratamento intervencionista “mais lento”, requerendo 5 tratamentos por semana durante 6 semanas (Berman e Ambrose, 2022). Entretanto, quando comparada ao ECT e à utilização de cetamina é o mais duradouro dos 3 tratamentos, com efeitos que persistem por até 12 meses sem manutenção e apenas breves séries de reforço para recorrências (Berman e Ambrose, 2022).

### **3.3 Estimulação do Nervo Vago (VNS)**

Consiste na estimulação do 10º nervo craniano ou vago, podendo ser realizada de forma não invasiva com estimulação elétrica transcutânea de determinados locais, como a orelha ou pescoço ou conectando um gerador de pulso implantado cirurgicamente a eletrodos diretamente conectados ao nervo vago cervical esquerdo (Conway e Sackeim, 2022).

A forma cirúrgica da VNS exerce efeitos anticonvulsivantes clinicamente significativos e é amplamente utilizada no tratamento da epilepsia resistente a medicamentos. Essas propriedades anticonvulsivantes e observações de melhora do humor em pacientes com epilepsia tratados com VNS levaram à investigação em DRT (Conway e Sackeim, 2022). Os efeitos antidepressivos do VNS podem levar até um ano para se manifestarem completamente e são observados em cerca de 40-50% dos pacientes implantados. Criticamente, quando a melhora clínica é obtida, a durabilidade do benefício parece especialmente forte, uma força notável em uma população de TRD com alto risco de recaída. No entanto, apesar de receber a aprovação do FDA para uso em DRT altamente resistente (Conway e Sackeim, 2022).

### 3.4 Estimulação Cerebral Profunda (DBS)

A DBS envolve a entrega de pulsos elétricos para regiões específicas do cérebro usando eletrodos elétricos implantados cirurgicamente em núcleos específicos ou tratos de substância branca (Conway e Sackeim, 2022). Tornou-se um procedimento de rotina no tratamento da doença de Parkinson resistente a medicamentos, distonia, tremor essencial e epilepsia, e está sob investigação em uma variedade de outras condições (Conway e Sackeim, 2022).

A estimulação cerebral profunda também recebeu a aprovação do FDA para uso compassivo no transtorno obsessivo-compulsivo. A partir da década de 1990, a DBS foi aplicada em DRT com alvos, incluindo o cingulado subgenua (área 25 de Brodmann), núcleo accumbens, estriado ventral e habênula (Conway e Sackeim, 2022). Resultados sugerem a falta de eficácia a curto prazo, mas observações de longo prazo sugeriram que a DBS pode realmente exercer efeitos antidepressivos duráveis. Trabalhos recentes também enfatizaram a importância de identificar para cada indivíduo os feixes ou redes de substância branca ligados ao posicionamento adequado do eletrodo (Conway e Sackeim, 2022).

### 3.5 Intervenções Farmacológicas Utilizadas na Psiquiatria Intervencionista

A cetamina é um anestésico intravenoso que adquiriu aceitação como tratamento *off-label* para suicídio agudo e DRT, tanto em pacientes internados quanto ambulatoriais (Ihtman et al., 2022). A cetamina é um fármaco que vem sendo utilizado na psiquiatria intervencionista (Berman e Ambrose, 2022), na qual especialistas em anestesia e psiquiatras trabalham em colaboração na maioria dos casos (Ihtman et al., 2022).

Tradicionalmente utilizada como anestésico em humanos e na Medicina Veterinária (Liu et al., 2016), os efeitos no sistema nervoso central provocados pela cetamina ainda se constituem um grande empecilho ao seu uso clínico abrangente. Em concentrações anestésicas, causa efeitos dissociativos que são dependentes da dose, em que os pacientes parecem estar em estado cataléptico, permanecendo com os olhos abertos e mantendo muitos reflexos (Silva et al., 2010). Além disso, a cetamina, como anestésico dissociativo, tem um efeito psicológico único que exhibe propriedades de controle e reforço do humor, com efeito antidepressivo rápido e significativo (Liu et al., 2016).

O valor terapêutico da cetamina para tratar transtornos psiquiátricos enfrenta como grande desafio a indução de efeitos reforçadores e tóxicos significativos. Além de seu potencial de abuso, foi verificado o desencadeamento de toxicidade neurológica e periférica

(Liu et al., 2016). Devido a sua ação dissociativa, a cetamina produz efeitos psicológicos indesejáveis, principalmente no período pós-operatório chamados de reações emergenciais, como pesadelos, experiências extracorpóreas (sensação de flutuar fora do corpo) e alucinações/ilusões (Silva et al., 2010).

A dose recreativa de cetamina é aproximadamente 15% a 20% menor do que a sua dose anestésica. Devido às suas propriedades anestésicas e de reforço, a cetamina tornou-se uma droga de abuso comum em muitas partes do mundo (Liu et al., 2016). Quando usada em doses subanestésicas (0,5-1,5 mg/kg, IV, ou 4-5 mg/kg, IM), a cetamina induz um estado mental “psicodélico”, que embasa seu uso ilícito (Kokane et al., 2020).

O cloridrato de cetamina é um anestésico dissociativo não barbitúrico, com ação antagonista do receptor N-metil-D-aspartato, especificamente dos receptores HCN1 (Rosenbaum et al., 2022). Em estudos de curto prazo foi eficaz para pacientes com DRT e para pacientes com ideação suicida (Wilkinson e Sanacora, 2016). Vários ensaios clínicos demonstraram que, mesmo uma única dose subanestésica, a administração de cetamina intravenosa tem um efeito antidepressivo de ação rápida (Sakurai et al., 2020).

O mecanismo de ação da cetamina é complexo, uma vez que a mesma interage com vários tipos de receptores em diversos locais de ligação, incluindo os receptores de glutamato, tanto NMDA (N-metil-D-aspartato) quanto não-NMDA; opioides; gabaérgicos; serotoninérgicos; além de agir, direta ou indiretamente, sobre as monoaminas (acetilcolina, noradrenalina e dopamina) (Silva et al., 2010). O receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) tem um papel significativo na etiologia da depressão. A cetamina, por meio de sua ação antagonista do NMDA, age rapidamente no controle dos sintomas de depressão e ideação suicida aguda. A cetamina pode aumentar os níveis de glutamato e levar à sinaptogênese e níveis elevados de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (Rosenbaum et al., 2022).

A cetamina demonstrou propriedades antidepressivas de ação rápida quando infundida em doses subanestésicas. Em pequenos ensaios, a cetamina IV mostrou taxas de resposta na faixa de 60% a 70% (Berman e Ambrose, 2022). Embora menos invasiva que a ECT, a cetamina ainda envolve alteração da consciência e exposição a uma droga de abuso. As complicações potenciais mais graves da cetamina observadas com doses usadas em ambientes cirúrgicos ou de UTI ou com abuso de cetamina geralmente não foram observadas com doses utilizadas nos tratamentos psiquiátricos (Berman e Ambrose, 2022). As principais preocupações sobre a segurança e eficácia a longo prazo do tratamento com cetamina derivam principalmente da literatura sobre pacientes com transtorno por uso de cetamina, que relata efeitos adversos importantes, como sintomas psicóticos e dissociativos persistentes, cognição prejudicada e cistite intersticial (Sakurai et al., 2016).

O apelo inicial da cetamina foi a observação de respostas nas primeiras horas após uma infusão, tornando-o um tratamento intervencionista mais rápido, mas muitos pacientes podem precisar de vários tratamentos antes da obtenção de uma resposta, embora seja o menos durável dos tratamentos intervencionistas (Berman e Ambrose, 2022). Frequentemente, há alguma diminuição da resposta após o período de indução e a necessidade de manutenção prolongada (Smith-Apeldoorn et al., 2022). Embora alguns pacientes permaneçam bem por longos períodos após a interrupção da manutenção, existem apenas dados limitados sobre os resultados a longo prazo durante a manutenção contínua ou após a interrupção da cetamina (Berman e Ambrose, 2022).

A cetamina não está aprovada pela FDA para qualquer transtorno mental. Por outro lado, o seu isômero, escetamina, é o primeiro agente psicotrópico não monoamina aprovado pela FDA para adultos com DRT e no Brasil pela ANVISA (McIntyre et al., 2020). A aprovação da escetamina intranasal pela FDA foi baseada em resultados de estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo (McIntyre et al., 2020). O medicamento deve ser administrado exclusivamente em um hospital ou uma clínica especializada e na presença de um profissional da saúde, pois há risco de sérios efeitos adversos resultantes da sedação e dissociação, além do potencial de abuso e uso indevido da droga.

O uso de spray nasal de escetamina pode resultar em melhora mensurável em poucas horas. Em contraste com a cetamina IV, o spray nasal de escetamina foi estudado em um estudo randomizado de manutenção de abstinência. O uso contínuo de spray nasal de escetamina foi superior ao placebo na prevenção de recaídas em pacientes recebendo terapia antidepressiva oral (Berman e Ambrose, 2022).

### **3.6 A visão da Neurociência sobre a Psiquiatria Intervencionista: Neuromodulação e Neuroplasticidade**

A explosão de tecnologia ocorrida nos últimos anos trouxe novas ferramentas capazes de fazer interface com o sistema nervoso. Grande parte dessa tecnologia se concentra no tratamento de condições com alguma evidência de patologia baseada em circuitos ou rede cerebral, como depressão, transtorno obsessivo-compulsivo, dor crônica, distúrbios do movimento, abuso de substâncias e propagação de crises epiléticas (Trapp e Williams, 2021).

Estratégias de tratamento que se valem dos avanços da tecnologia em conjunto à psicoterapia baseadas em neuroplasticidade estão surgindo como uma nova classe de terapias que fornecem ferramentas em um novo nível de tratamento orgânico de doenças neurológicas e psiquiátricas, que prometem conduzir mudanças mais completas e duradouras para

problemas causados por distorções neurológicas (Nahum; Lee; Merzenich, 2013). Resultados da neurociência contemporânea indicam que o cérebro reage a influências ambientais alterando a expressão dos genes, como visualizado nas intervenções conduzidas na psicoterapia, que determinam efeitos mensuráveis no cérebro, demonstrando ser possível a modificação da memória implícita pela intervenção psicoterapêutica (Graeff, 2006).

A possibilidade de interferir com funções cognitivas complexas a longo prazo, como o uso de EMT abre novas estratégias para modificar as relações cérebro-comportamentais. Existem perspectivas das técnicas da Psiquiatria Intervencionista como ferramentas para promover mudanças na atividade cerebral paralelas a melhorias comportamentais, induzindo um rearranjo plástico exógeno de eficácia na rede sináptica estimulada (Rossi e Rossini, 2004). A maioria das evidências vem de estudos sobre áreas sensório-motoras, mas os princípios são provavelmente igualmente aplicáveis a redes que servem a cognição, a emoção e a regulação do humor (Rossi e Rossini, 2004).

Os efeitos da EMT influenciam uma variedade de fatores, incluindo a morfologia neuronal; células da glia; neurogênese; diferenciação e proliferação celular; mecanismos apoptóticos; as concentrações de neuromediadores, ATP e fatores neurotróficos (BDNF); metabolismo da glicose; e a expressão de certos genes. O significado clínico e os efeitos terapêuticos positivos da EMT são provavelmente determinados por várias combinações desses fatores (Chervyakov et al., 2015).

A modulação de regiões cerebrais envolvidas nesses circuitos ou redes demonstrou eficácia terapêutica, resultando em uma infinidade de aplicações clínicas em uma variedade de disciplinas médicas, incluindo psiquiatria, neurologia, neurocirurgia e controle da dor (Trapp e Williams, 2021). Um exemplo são as ações promovidas pela cetamina.

Jawad e colaboradores em 2023 em revisão sistemática verificaram que a cetamina é eficaz em vários domínios, com a evidência mais forte para sua capacidade em reduzir tendências suicidas e prevenção da conclusão do suicídio. As evidências da eficácia da cetamina em outros domínios da sintomatologia depressiva (ou seja, cognição, anedonia, tendência suicida e funcionalidade psicossocial) são fracas, principalmente devido à falta de estudos robustos especificamente projetados para avaliar esses efeitos como resultados primários (Jawad et al., 2023).

A maioria das investigações baseadas em marcadores sanguíneos, neuroimagem e neurofisiológicos indicam a normalização induzida pela cetamina da patogênese do transtorno depressivo maior via plasticidade sináptica e conectividade funcional (Meshkat et al., 2023). Entre os mecanismos neurobiológicos subjacentes às propriedades antidepressivas da cetamina, o remodelamento estrutural dos neurônios pré-frontais e do hipocampo foi proposto

como crítico. O mecanismo sugerido envolve a ativação a jusante dos receptores do ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA), que desencadeiam a plasticidade estrutural dependente do alvo da rapamicina (mTOR) em mamíferos via fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e e neo-síntese de proteínas (Cavalleri et al., 2018).

### 3.7 Desafios para a Divulgação e Implantação da Psiquiatria Intervencionista

Os rápidos avanços tecnológicos em neuroterapêutica nas últimas décadas relegaram os padrões anteriores de treinamento psiquiátrico como inadequados para o gerenciamento e administração bem-sucedidos dessas neurotecnologias emergentes em psiquiatria (Trapp e Williams, 2021

Isso limita o acesso a intervenções oferecidas da Psiquiatria Intervencionista apenas por meio de práticas acadêmicas, em centros de saúde mental que empreguem pessoal especializado ou em clínicas de infusão especializadas, onde serviços psiquiátricos abrangentes não são fornecidos de forma consistente (Vincent et al., 2020). As modalidades avançadas de tratamento e procedimentos exigem experiência além do treinamento fornecido em uma residência psiquiátrica geral. O profissional médico de forma geral, assim como os Psiquiatras intervencionistas, portanto, requerem treinamento técnico avançado, psiquiátrico e médico geral e experiência para serem capazes de fornecer esses tratamentos de maneira segura e eficaz (Nikayin; Taylor; Ostroff, 2021).

É necessário o treinamento especializado para domínio de seu uso e prescrição, o que não costuma ser oferecido na formação médica padrão e, assim, oferecer oportunidades para que outras especialidades médicas e outros profissionais de saúde mental se especializem nesse subcampo (Brunoni et al. 2022). Expandir a Psiquiatria Intervencionista para além da neuromodulação significa incentivar o treinamento sobre as diversas modalidades durante a residência e/ou para médicos e pós-graduandos, o que ampliaria o acesso ao paciente (Vincent et al., 2020).

Citando Brunoni e colaboradores, será de extrema importância o desenvolvimento de habilidades e experiência para a articulação com outras especialidades médicas, como neurologia, neurocirurgia, anestesiologia e medicina interna, que estarão envolvidas em muitas situações clínicas, como avaliação pré-anestésica, indicações e contra-indicações para neuromodulação invasiva, bem como como a necessidade de desenvolver habilidades e experiência para fazer a ligação com o psiquiatra geral para consulta e supervisão.

Ainda há uma limitação de muitos programas de treinamento, perpetuados por marcos de treinamento que fazem recomendações não específicas, sem requisitos de exposição direta

ou treinamento de procedimentos em técnicas intervencionistas (Trapp e Williams, 2021). Além da necessidade de centros acadêmicos de ensino e extensão, são necessários centros de pesquisa para avaliar a eficácia de novos tratamentos e para absorver rapidamente os resultados dos ensaios clínicos e traduzi-los para a prática clínica, em metodologias para fins diagnósticos e terapêuticos (Brunoni et al. 2022).

### Conclusões

A variedade de mecanismos propostos para as técnicas da Psiquiatria Intervencionista explica, à luz da neurociência, uma ampla variedade de efeitos terapêuticos à curto e longo prazo de duração (Chervyakov et al., 2015). A neuroplasticidade evidenciada em especial para a EMT e cetamina são exemplos clássicos.

No que tange às técnicas existentes atualmente aplicadas na Psiquiatria Intervencionista, pode-se apresentar a avaliação comparativa entre eficácia, risco, velocidade e durabilidade conforme abaixo (Berman e Ambrose, 2022):

- Para os pacientes mais preocupados com os riscos do tratamento, a EMT seria a primeira escolha, seguida pela escetamina/cetamina, com a ECT mais abaixo na lista.
- Quando se avalia a velocidade de resposta, a escetamina/cetamina oferece a possibilidade da resposta mais rápida. A ECT também oferece a possibilidade de respostas rápidas, embora menos rápidas do que a escetamina/cetamina. A EMT é geralmente o tratamento menos rápido dos três, mas as formas mais recentes de EMT podem eventualmente competir com a ECT e a escetamina/cetamina na velocidade de resposta.
- Em relação à durabilidade da resposta, a EMT é provavelmente a mais durável, com a ECT menos durável, a menos que haja manutenção, e a cetamina a menos durável, com possível decréscimo na resposta mesmo durante a manutenção.

Existem desafios que precisam ser transpassados para que a Psiquiatria Intervencionista esteja disponível amplamente para a população, como a disponibilidade de tecnologia necessária e equipes de profissionais preparados (Brunoni et al. 2022).

A comunidade médica, outros serviços psiquiátricos e o público leigo devem receber a informação correta sobre esta linha terapêutica para que esteja disponível nos serviços de saúde públicos e privados, sem preconceitos em sua utilização com segurança em centros especializados (Brunoni et al. 2022). Os cuidados de saúde mental não apresentam uma solução única para todos. É importante oferecer diferentes intervenções para garantir que todos os pacientes possam encontrar um caminho para uma plena recuperação.

## Referências

- Berman J, Ambrose AJ. Prioritizing patient preferences: a practical guide for tailoring treatment choices in interventional psychiatry. *J Clin Psychiatry.*; 83(3):22ac14436, 2022.
- Brunoni AR, Valiengo L, Gallucci-Neto J. Interventional Psychiatry: 13 reasons why. *Braz J Psychiatry.*; 44(6):565-566, 2022.
- Cavalleri L, Merlo Pich E, Millan MJ, Chiamulera C, Kunath T, Spano PF, Collo G. Ketamine enhances structural plasticity in mouse mesencephalic and human iPSC-derived dopaminergic neurons via AMPAR-driven BDNF and mTOR signaling. *Mol Psychiatry.*;23(4):812-823, 2018.
- Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinityn DO, Piradov MA. Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation. *Front Hum Neurosci.*;9:303, 2015.
- Conway CR, Sackeim HA. Interventional psychiatry: the revolution has arrived. *Braz J Psychiatry.*;44(6):570-571, 2022.
- Graeff FG. Neurociência e psiquiatria. *Psicol. Clin.*;18(1): 27-33, 2006.
- Ithman M, Sobule R, Kundert C, Campbell A, Ehrhardt E. Ketamine Infusions Administered Solely by Psychiatric Staff. *Mo Med.*; 119(2):164-166, 2022.
- Jawad MY, Di Vincenzo JD, Badulescu S, Teopiz KM, Tabassum A, Ceban F, Mckenzie A, Meshkat S, Rosenblat JD, Ho RC, McIntyre RS. The therapeutic role of ketamine and esketamine in treating psychopathological domains of depression. *Neuropharmacology.*;223:109299, 2023.
- Jelovac A, Kolshus E, McLoughlin DM. Relapse following successful electroconvulsive therapy for major depression: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology.*;38(12):2467-2474, 2013.
- Kokane SS, Armant RJ, Bolaños-Guzmán CA, Perrotti LI. Overlap in the neural circuitry and molecular mechanisms underlying ketamine abuse and its use as an antidepressant. *Behav Brain Res.*; 384:112548, 2020.
- Liu Y, Lin D, Wu B, Zhou W. Ketamine abuse potential and use disorder. *Brain Res Bull.*;126(Pt 1):68-73, 2016.
- McIntyre RS, Rodrigues NB, Lee Y, Lipsitz O, Subramaniapillai M, Gill H, Nasri F, Majeed A, Lui LMW, Senyk O, Phan L, Carvalho IP, Siegel A, Mansur RB, Brietzke E, Kratiuk K, Arekapudi AK, Abrishami A, Chau EH, Szpejda W, Rosenblat JD. The effectiveness of repeated intravenous ketamine on depressive symptoms, suicidal ideation and functional disability in adults with major depressive disorder and bipolar disorder: Results from the Canadian Rapid Treatment Center of Excellence. *J Affect Disord.*;274:903-910, 2020.

- Meshkat S, Ho RC, Cao B, Teopiz KM, Rosenblat JD, Rhee TG, Di Vincenzo JD, Ceban F, Jawad MY, McIntyre RS. Biomarkers of ketamine's antidepressant effect: An umbrella review. *J Affect Disord.*;323:598-606, 2023.
- Nahum M, Lee H, Merzenich MM. Principles of neuroplasticity-based rehabilitation. *Prog Brain Res*; 207:141-71, 2013.
- Nikayin S, Taylor JJ, Ostroff RB. Advanced training in interventional psychiatry. *J Neurol Sci.*;434:120093, 2022.
- Rosenbaum SB, Gupta V, Patel P, Palacios JL. Ketamine. [Updated 2022 Nov 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470357/>. Acesso em: 25 fev 2023.
- Rossi S, Rossini PM. TMS in cognitive plasticity and the potential for rehabilitation. *Trends Cogn Sci.*; 8(6):273-9, 2004.
- Sackeim HA. Modern electroconvulsive therapy: vastly improved yet greatly underused. *JAMA Psychiatry.*;74:779-80, 2017.
- Sakurai H, Jain F, Foster S, Pedrelli P, Mischoulon D, Fava M, Cusin C. Long-term outcome in outpatients with depression treated with acute and maintenance intravenous ketamine: a retrospective chart review. *J Affect Disord.*;276:660-666, 2020.
- Silva FCC, Dantas RT, Citó MCO, Silva MIG, Vasconcelos SMM, Fonteles MMF, Viana GSB, Sousa FCF. Ketamina, da anestesia ao uso abusivo: artigo de revisão. *Rev. Neurocienc.*;18(2):227-237, 2010.
- Smith-Apeldoorn SY, Veraart JK, Spijker J, Kamphuis J, Schoevers RA. Maintenance ketamine treatment for depression: a systematic review of efficacy, safety, and tolerability. *Lancet Psychiatry.*;9(11):907-921, 2022.
- Trapp NT, Williams NR. The Future of Training and Practice in Neuromodulation: An Interventional Psychiatry Perspective. *Front Psychiatry.*;12:734487, 2021.
- Vincent KM, Ryan M, Palmer E, Rosales JL, Lippmann S, El-Mallakh RS. Interventional psychiatry. *Postgrad Med.*;132(7):573-574, 2020.
- Wilkinson ST, Sanacora G. Ketamine: a potential rapid-acting antisuicidal agent? *Depress. Anxiety* 33, 711–717, 2016.
- Williams NR, Taylor JJ, Kerns S, Short EB, Kantor EM, George MS. Interventional psychiatry: why now? *J Clin Psychiatry.*;75(8):895-7, 2014.

Submetido em: 01.03.2023

Aceito em: 04.04.2023