

Terapias somáticas para transtornos psiquiátricos resistentes ao tratamento

Somatic therapies for treatment-resistant psychiatric disorders

Raphael J Braga,¹ Georgios Petrides²

Resumo

Objetivo: O presente artigo é uma revisão do conhecimento atual relativo às terapias somáticas em psiquiatria, com foco em transtornos psiquiátricos resistentes ao tratamento usual. **Método:** Foi realizada uma pesquisa computadorizada da literatura no Medline utilizando as palavras “eletroconvulsoterapia”, “estimulação magnética transcraniana”, “terapia magnética convulsiva”, “estimulação do nervo vago” e “estimulação cerebral profunda”, com todos os termos traduzidos para o idioma inglês. Referências listadas em cada artigo foram também analisadas. **Resultados:** O desenvolvimento de novos tratamentos psiquiátricos não farmacológicos nas últimas décadas renovou o interesse em terapias somáticas. A despeito de a eletroconvulsoterapia continuar a ser o único tratamento somático com eficácia estabelecida, a estimulação magnética transcraniana, a terapia magnética convulsiva, a estimulação do nervo vago e a estimulação cerebral profunda são potencialmente novas modalidades de tratamento psiquiátrico. **Conclusões:** Novas modalidades de tratamento ainda padecem de falta de conhecimento científico adequado. Entretanto, estratégias somáticas ainda representam uma promessa como formas mais eficazes e seguras de tratamento psiquiátrico.

Descritores: Encefalopatia; Eletroconvulsoterapia; Estimulação magnética transcraniana; Nervo vago; Estimulação encefálica profunda

Abstract

Objective: This paper reviews the current knowledge of somatic treatment in psychiatry, with a focus on treatment-resistant psychiatric disorders. **Method:** A computerized search of the literature was conducted on Medline using the words “electroconvulsive therapy”, “transcranial magnetic stimulation”, “vagus nerve stimulation”, “deep brain stimulation” and “magnetic seizure therapy”. References from each paper were also screened. **Results:** The development of new non-pharmacological psychiatric interventions in the past decades has renewed the clinical and research interest in somatic therapies. Although electroconvulsive therapy remains the only somatic treatment with undisputed efficacy, transcranial magnetic stimulation, magnetic seizure therapy, vagus nerve stimulation and deep brain stimulation all offer potential as novel means of psychiatric treatment. **Conclusions:** New treatment modalities still have an insufficient body of data. Notwithstanding, biological strategies continue to hold promise as a safer and more effective approach to psychiatric treatment.

Descriptors: Brain diseases; Electroconvulsive therapy; Transcranial magnetic stimulation; Vagus nerve; Deep brain stimulation

¹ Departamento de Psiquiatria, The Zucker Hillside Hospital, North Shore-LIJ Health System, Glen Oaks, New York, EUA

² Departamento de Psiquiatria, New Jersey Medical School, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Newark, New Jersey, EUA

Correspondência

Raphael J Braga
Department of Psychiatry, The Zucker Hillside Hospital
North Shore—LIJ Health System
75-59 263rd Street, Glen Oaks, NY 11004

Financiamento: Inexistente
Conflito de interesses: Inexistente

Introdução

Novos avanços na farmacoterapia têm tido um notável impacto no curso e no resultado de transtornos psiquiátricos. No entanto, os estudos demonstram consistentemente que uma significativa proporção de pacientes que recebem tratamentos farmacológicos atinge melhora mínima ou nenhuma melhora em seus sintomas. Até hoje, a eletroconvulsoterapia continua sendo o único tratamento não farmacológico com um corpo adequado de evidências que o aponta como um recurso efetivo para pacientes com sintomas refratários à farmacoterapia. No entanto, o crescimento contínuo da literatura sobre a neuromodulação nas últimas décadas levou a um maior interesse na pesquisa de novos tratamentos somáticos, tais como a estimulação do nervo vago (ENV), estimulação magnética transcraniana (EMT), terapia magnética convulsiva (TMC), e a estimulação encefálica profunda (EEP). Ainda que esses métodos sejam relativamente novos, revisaremos neste artigo os dados sobre cada um desses tratamentos.

Terapia eletroconvulsiva

A terapia convulsiva foi introduzida por Von Meduna, em 1934, como tratamento para doenças mentais graves. A técnica requeria a injeção de cânfora ou pentilenotetrazol para induzir uma convulsão generalizada do tipo grande mal, considerada como o componente terapêutico do tratamento. Em 1938, Ugo Cerletti introduziu a terapia eletroconvulsiva (ECT) ao utilizar um estímulo elétrico para produzir a convulsão; uma técnica provada como mais confiável e eficaz do que o uso de meios químicos. Subseqüentemente, a ECT passou por múltiplas modificações e refinamentos que melhoraram a eficácia e a tolerabilidade do tratamento.

A ECT permanece como o único tratamento biológico entre aqueles introduzidos durante a primeira metade do século 20 que ainda é utilizado na prática clínica moderna, ao passo que os tratamentos como a terapia da febre, coma insulínico e lobotomia frontal, introduzidos durante o mesmo período, foram abandonados há muito tempo. A razão principal pela qual a ECT ainda está em uso é devido a sua eficácia insuperável para tratar transtornos mentais graves que não responderam a outras modalidades de tratamento, ou quando são necessárias intervenções rápidas para salvar vidas.

A literatura científica que estabeleceu a eficácia da ECT está entre as mais robustas de todos os tratamentos médicos. A ECT é mais comumente utilizada para o tratamento da depressão maior, tipicamente em pacientes que não respondem à psicoterapia e/ou farmacoterapia. É também eficaz em uma variedade de condições, como episódios bipolares (deprimidos, mistos e maníacos), esquizofrenia e transtornos esquizoafetivos, catatonia, síndrome neuroléptica maligna, psicose puerperal, delírium e alguns transtornos de movimento.

Um estudo multicêntrico recente patrocinado pelo NIMH e realizado pelo grupo CORE ilustra a eficácia de ECT na depressão.¹ Nesse estudo, a eficácia da ECT de manutenção e de farmacoterapia de manutenção (lítio mais nortriptilina) foi comparada em pacientes que responderam a um curso agudo de ECT. Na fase aguda (Fase I), os pacientes com depressão maior unipolar encaminhados para ECT receberam tratamento com ECT bilateral (bifrontotemporal) três vezes por semana. Um total de 531 pacientes foram introduzidos na fase 1 entre maio de 1997 e janeiro de 2004. Destes, 341 (64,2%) entraram em remissão e 137 (25,8%) abandonaram o tratamento. Entre os que completaram o tratamento (n = 394), 87% atingiram a remissão. Entre os pacientes com depressão

maior que tinham características psicóticas e que completaram o estudo, os índices de remissão foram acentuadamente altos, 96%. A análise separada das subamostras mostrou que mais da metade dos pacientes tiveram uma resposta inicial no terceiro tratamento com ECT.² Além disso, a ideação suicida foi um sintoma particularmente sensível à ECT; entre os pacientes que relataram pensamentos suicidas na linha de base, 38,2% não tinham ideação suicida após três tratamentos, e 61,1% ficaram livres de intenção suicida após seis tratamentos.³ Nesta amostra, o histórico de resistência à farmacoterapia não predispsse uma resposta ruim à ECT. No entanto, outros estudos sugerem que um histórico de resistência à medicação está associado a índices de resposta diminuídos à ECT, variando entre 50% e 60%.^{4,5}

Não há estudos recentes controlados com desenhos de pesquisa para avaliar ECT no tratamento de mania, mas os dados disponíveis indicam que é uma opção segura e eficaz.⁶

A eficácia de ECT na esquizofrenia é menos clara. Os resultados de nove estudos controlados duplo-cegos são mistos e difíceis de interpretar.⁷ A maioria dos estudos utilizou um número limitado de sessões de ECT e não incluiu pacientes resistentes ao tratamento. Mesmo assim, entre os seis grupos que utilizaram grupos placebo (simulação de ECT), três mostraram que a combinação de ECT com antipsicóticos é mais eficaz do que antipsicóticos isoladamente, ao passo que os três estudos restantes demonstraram eficácia similar entre os grupos. A possibilidade de que um número mais elevado de sessões de ECT poderia resultar em melhora suplementar nessa população ainda precisa ser determinada.

Em resumo, a ECT é o tratamento disponível mais eficaz para depressão maior e é provavelmente útil na mesma proporção para episódios de transtorno bipolar de todos os tipos. A esquizofrenia é uma indicação menor, mas a ECT poderia ser indicada para pacientes com sintomas resistentes ao tratamento.

Estimulação magnética transcraniana

Os primeiros aparelhos de estimulação magnética transcraniana (EMT) capazes de emitir um pulso a cada três segundos foram desenvolvidos como auxílio diagnóstico para neurologistas. Ao final dos anos 1980, os avanços técnicos nos aparelhos tornaram possível aplicar séries de estímulos múltiplos por segundo. Essa forma de EMT é chamada de EMT repetitiva ou EMTr e pode emitir pulsos de 1 a 20 Hz. O pulso magnético é enviado ao córtex por meio de uma bobina de uso manual de estimulação aplicada diretamente à cabeça do paciente. Os pulsos magnéticos passam livremente através do crânio e induzem uma corrente elétrica no tecido em que é aplicado e que, por sua vez, é capaz de despolarizar neurônios. Tem-se relatado que a EMTr de baixa frequência (≤ 1 Hz) diminui a excitabilidade neuronal, ao passo que a EMTr de alta frequência (10-20 Hz) a aumenta. As sessões duram geralmente 30 minutos e são realizadas cinco vezes por semana. O curso do tratamento varia de duas a quatro semanas. O procedimento não requer anestesia nem a indução de convulsões e não produz desorientação ou efeitos colaterais cognitivos clinicamente aparentes. Os limiares motores são utilizados como parâmetros para determinar a intensidade do estímulo e são definidos como a intensidade mínima requerida para desencadear uma contração em um músculo alvo da mão em 5/10 aplicações. A maior parte dos ensaios clínicos utilizou intensidades entre 80 e 120% do limiar motor. Em um tratamento típico com EMTr, os pacientes podem retornar

a suas atividades diárias imediatamente após a sessão. Ainda que a maioria dos estudos utilize a estimulação de alta frequência (≥ 10 Hz) no córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL) esquerdo, alguns autores têm sugerido que a EMTr de baixa frequência no CPF DL direito tem resultados similares.⁸

1. EMTr para depressão

O primeiro estudo a sugerir a eficácia da EMTr na depressão foi publicado em 1996 por Pascual-Leone et al.⁹ Baseados em dados prévios que sugerem o hipofuncionamento do CPF DL esquerdo, os autores utilizaram EMTr de alta frequência no CPF DL esquerdo em 17 pacientes com depressão resistente ao tratamento, em um desenho cruzado. Após cinco dias em que o tratamento teve como alvo o CPF DL esquerdo, os pacientes, inclusive os que tinham psicose, tiveram diminuições expressivas nos sintomas depressivos, ao passo que a estimulação em outros sítios (i.e. o CPF DL direito, vertex) não teve efeito. Desde esse auspicioso estudo inicial, um grande número de artigos têm sido publicados sobre EMTr e depressão. No entanto, estudos com EMTr são trabalhosos e caros e não é surpreendente que a grande maioria dos estudos relate dados sobre amostras pequenas. Portanto, o poder estatístico das evidências atuais permanece limitado.

Em uma metanálise publicada em 2003, Martin et al. revisaram ensaios clínicos controlados que compararam EMTr verdadeira com simulações, independentemente da colocação ou dos parâmetros de tratamento específicos.¹⁰ Os autores concluíram que os dados de 14 ensaios clínicos sugeriram que a EMTr foi estatisticamente mais eficaz do que a simulação no ponto final do tratamento, com uma pequena diferença padrão média de -0,35 a favor do uso da EMTr. No entanto, essa diferença não se sustentou duas semanas após. Os autores concluíram que os ensaios eram de baixa qualidade e forneceram evidências insuficientes sobre o uso da EMTr na depressão. Outras metanálises realizadas também foram limitadas por uma escassez de estudos de alta qualidade e chegaram a conclusões comparáveis.¹¹⁻¹⁴ Em uma metanálise recente, Herman et al. tentaram enfrentar essa limitação por meio do uso de critérios de inclusão menos rigorosos.¹⁵ Os autores incluíram 33 estudos e concluíram que o grupo da EMTr tinha uma redução média de 33,6% nos escores de depressão, em comparação a 17,4% no grupo de simulação. O tamanho de efeito foi de 0,65 (IC 95% = 0,51-0,79), sugerindo um efeito clínico significativo da EMTr. No entanto, o teste de heterogeneidade foi altamente significativo ($p < 0,0001$), indicando que a variabilidade nos resultados entre os estudos não se devia ao acaso. Isso implica que a variação nos procedimentos de EMTr, como se viu nos diferentes estudos, teve um impacto marcante na eficácia do tratamento. Como as análises de regressão múltipla que incluíam parâmetros de tratamento e características de amostra não produziram resultados significativos, os procedimentos de tratamento ótimos para a EMTr continuam desconhecidos.

2. EMTr versus ECT

Estudos iniciais comparando ECT e EMTr sugerem que os dois tratamentos possuem índices comparáveis de eficácia. Por exemplo, Grunhaus et al. atribuíram aleatoriamente 40 pacientes hospitalizados ao tratamento diário de até quatro semanas de EMTr no CPF DL esquerdo ou ECT unilateral no lado direito com 2,5 vezes o limiar convulsivo.¹⁶ Ambos os tratamentos tiveram eficácia similar entre os pacientes não psicóticos (índice de resposta de aproximadamente 60%). No entanto, a ECT foi expressivamente superior entre os pacientes psicoticamente deprimidos.

Um estudo posterior realizado pelo mesmo grupo utilizou um método similar em 40 pacientes com depressão grave sem características psicóticas.¹⁷ Os resultados iniciais foram reproduzidos, com uma eficácia geral de 58%, não havendo diferença significativa entre os tratamentos. Janicak et al. aleatorizaram pacientes gravemente deprimidos para EMTr ou ECT, sem diferença significativa em termos de eficácia entre os dois tratamentos (EMTr-55%, ECT-64%) nos 22 pacientes.¹⁸ Resultados comparáveis foram encontrados por Pridmore et al., pois a ECT teve uma tendência à superioridade (66,4% de melhora na classificação dos índices de depressão com ECT, em comparação a 55,6% com EMTr).¹⁹ É possível que amostras maiores pudessem ter produzido resultados significativos. No entanto, é notável que esses estudos com menor potência tenham demonstrado uma tendência emergente a favor de ECT, embora não estatisticamente significativa ou significativa somente em medidas isoladas. Da mesma forma, alguns autores²⁰ sugerem que os índices de eficácia de EMTr nesses estudos – redução de cerca de 50% nos escores da Escala de Hamilton para Depressão (HRSD) – são mais altos que outros estudos sobre EMTr, sugerindo um possível viés devido à falta de cegamento. Em um ensaio clínico multicêntrico controlado mais recente, 46 pacientes foram aleatorizados para ECT versus EMTr.²¹ Apesar da dose unilateral direita relativamente baixa e do pequeno número de tratamentos de ECT (média de 6,3), esta foi marcadamente superior a EMTr. Enquanto 59,1% dos pacientes que receberam ECT tiveram remissão, os índices de remissão foram de somente 16,7% entre pacientes tratados com EMTr.

3. EMTr para Mania

Baseados nas observações em indivíduos saudáveis de que a aplicação de EMTr no córtex pré-frontal esquerdo aumentava a tristeza, ao contrário do aumento da alegria advinda da estimulação pré-frontal direita, Grisar et al. testaram a hipótese de que a lateralidade da mania pode ser oposta à da depressão.²² Eles incluíram 16 pacientes em um ensaio clínico controlado, duplo-cego, de 14 dias, comparando EMTr pré-frontal rápida no lado direito com o tratamento no lado esquerdo. Notaram que a EMTr pré-frontal no lado direito teve um efeito significativamente maior que a realizada no lado esquerdo, ocasionando uma redução de 35% nos escores na Escala de Mania de Young. No entanto, um estudo controlado subsequente do mesmo grupo²³ não reproduziu o efeito antimaníaco de EMTr ativa no lado direito versus EMTr simulada no lado direito. Os autores argumentaram que os resultados prévios poderiam ter se devido ao efeito que tem o EMTr no lado esquerdo de piorar a mania, como o faria um antidepressivo. Dois relatos subsequentes encontraram que a EMTr rápida produziu uma redução sustentada nos sintomas maníacos em 17 pacientes bipolares.^{24,25} Infelizmente, devido ao desenho de série de casos aberto desses relatos, não pôde ser claramente estabelecida nenhuma relação causal entre o tratamento com EMTr e a redução de sintomas maníacos.

4. EMTr para esquizofrenia

Estudos de EMTr na esquizofrenia esforçam-se pela localização do melhor alvo cortical. A maioria dos métodos utilizados baseou-se em estudos de neuroimagem que indicam que os sintomas negativos estão associados a uma

atividade reduzida no CPFDL, ao passo que os sintomas positivos estão associados à ativação dos córtices superior direito e esquerdo e do córtex temporo-parietal (CTP) esquerdo. Conseqüentemente, o tratamento dos sintomas negativos requereria EMTr rápida no CPFDL, ao passo que os sintomas positivos requereriam EMTr lenta no CTP. De fato, os ensaios iniciais que utilizaram diferentes métodos não demonstraram qualquer eficácia do tratamento. Um ensaio aberto com 10 indivíduos que avaliou a EMTr rápida em ambos os CPFDL,²⁶ bem como um segundo ensaio que avaliou EMTr lenta no CPFDL esquerdo em 10 pacientes,²⁷ não demonstrou nenhuma melhora nos sintomas positivos ou negativos. No entanto, Cohen et al.²⁸ demonstraram que EMTr rápida no CPFDL esquerdo causou redução significativa nos sintomas negativos em seis indivíduos com esquizofrenia crônica e, similarmente, Sachdev et al.²⁹ descreveram bons resultados nos sintomas negativos com EMTr de alta frequência no CPFDL esquerdo em quatro pacientes que se mantiveram no acompanhamento de um mês.

Os resultados de estudos controlados são conflitantes. O primeiro estudo publicado avaliou a estimulação lenta do CPFDL direito em 35 pacientes com esquizofrenia ou transtornos esquizoafetivos.³⁰ Os pacientes foram aleatorizados para receber estimulação ativa ou simulada. Ao final do estudo, ambos os grupos demonstraram uma melhora leve similar na escala das síndromes positiva e negativa (PANSS), não havendo diferença estatística entre os grupos. A maioria dos estudos subsequentes utilizou EMTr lenta no CTP esquerdo. Os dados sugerem que este método é pelo menos moderadamente eficaz em reduzir alucinações, mas sem impacto na psicopatologia global. Por exemplo, o maior estudo com EMTr em esquizofrenia avaliou a EMTr lenta no CTP esquerdo em 50 indivíduos com alucinações auditivas graves.³¹ Os pacientes foram aleatorizados para receber tratamento ativo ou simulado durante nove dias. No ponto final, uma escala individualizada detectou melhoras significativas nas alucinações com o tratamento ativo, mas não houve diferenças entre os grupos nos escores totais da PANSS. Globalmente, os estudos indicam repetidamente um efeito da EMTr lenta no CTP esquerdo nas alucinações. Um artigo não demonstrou diferenças entre EMTr lenta no CTP esquerdo ou direito, e ambas foram eficazes para alucinações.³² Somente um estudo sobre EMTr no CTP não encontrou nenhuma superioridade sobre a simulação.³³

Foi utilizada EMTr rápida no CPFDL esquerdo em quatro estudos controlados. Enquanto em dois deles o tratamento ativo foi superior para reduzir os escores da BPRS³⁴ ou sintomas negativos,³⁵ nos dois outros, com um total de 38 pacientes, não detectaram quaisquer benefícios significativos em relação à simulação.^{36,37} Finalmente, Schonfeldt-Lecuona et al. utilizaram EMTr estereotaxicamente sobre a área de Broca e sobre o giro temporal superior, mas não foi observada nenhuma redução significativa na gravidade das alucinações.³⁸

Em resumo, a pesquisa até hoje não forneceu evidências inequívocas da eficácia da EMTr como um instrumento de tratamento eficaz no tratamento dos sintomas da esquizofrenia. No entanto, foram observados efeitos terapêuticos promissores para a redução das alucinações quando a EMTr de baixa frequência teve como alvo o CTP. Futuros ensaios clínicos necessariamente deverão abordar as questões relativas ao melhor alvo cortical e os parâmetros de tratamento para atingirem-se resultados mais convincentes.

5. EMTr para outros transtornos psiquiátricos

Zwanzger et al. demonstraram uma redução nos sintomas de pânico com uma expressiva melhora da ansiedade em um estudo de caso de um paciente tratado por duas semanas com EMTr lenta no CPFDL direito.³⁹ Dois outros relatos sugerem que a EMTr pode ser útil na redução dos sintomas de pânico, mas em ambos os casos os pacientes apresentaram-se com depressão comórbida, tornando difícil a interpretação dos resultados.^{40,41} Finalmente, em um estudo duplo-cego recente, a EMTr lenta sobre o CPFDL direito não foi capaz de evitar a resposta de pânico induzida pela infusão do tetrapeptídeo colecistoquinina.

A EMTr foi também avaliada para o tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), mas os resultados foram variados. Greenberg et al. ministraram EMTr em três sítios (pré-frontal lateral direito, pré-frontal lateral esquerdo e médio-occipital - controle).⁴² Nesse ensaio cego, as urgências compulsivas diminuíram significativamente por 8 horas após a EMTr no lobo pré-frontal lateral direito. Subseqüentemente, em um ensaio clínico aberto com 12 indivíduos com TOC, Sachdev et al.⁴³ demonstraram que a EMTr rápida pré-frontal direita ou esquerda resultou em redução em algumas subescalas da *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* (Y-BOCS), ainda que não nos escores totais. No entanto, um estudo duplo-cego subseqüente utilizando EMTr de 1 HZ na área pré-frontal direita não encontrou efeitos significativos em 18 indivíduos com TOC.⁴⁴

Em conclusão, a EMTr despertou considerável interesse como um instrumento potencial para o tratamento dos transtornos psiquiátricos. São descritos efeitos moderados no tratamento de depressão, alguns sintomas de esquizofrenia e possivelmente mania. No entanto, na medida em que questões importantes com relação aos melhores parâmetros de tratamento e ao melhor alvo cortical ainda não foram respondidas, são necessárias mais pesquisas para definir o lugar da EMTr no arsenal do tratamento psiquiátrico.

Estimulação do nervo vago

A estimulação do nervo vago (ENV) está comercialmente disponível para o tratamento de convulsões de início parcial resistentes em epilepsia na Europa desde 1994 e nos Estados Unidos desde 1997. A estimulação é feita por meio de um gerador de pulso implantado no lado esquerdo da caixa torácica. O nervo vago esquerdo próximo da artéria carótida é conectado pelo condutor bipolar do gerador, sendo este ligado a um gerador subcutâneo. O procedimento para a implantação requer duas incisões, e é normalmente feito sob anestesia geral breve. Os parâmetros da estimulação são ajustados com um transdutor de programação que se comunica com o gerador. Os pacientes podem desligar a estimulação quando necessário colocando um ímã sobre o gerador. Os efeitos colaterais mais comuns são alteração da voz, dispnéia e dor no pescoço. O procedimento cirúrgico tem riscos muito baixos de infecção, paralisia das cordas vocais (temporária) e bradicardia ou assistolia.

O interesse no potencial da ENV como um tratamento para depressão nasceu de observações de melhora de humor nos pacientes estudados originalmente para o tratamento de convulsões parciais com a técnica, mesmo quando o tratamento não foi eficaz para a terapia convulsiva. Rush et al. realizaram o primeiro estudo sobre a eficácia da ENV na depressão resistente ao tratamento.⁴⁵ Nesse estudo multicêntrico aberto, 30 pacientes tiveram um aparelho de ENV implantado. Foi

ligado após o final de um “período de recuperação” simples-cego pós-implantação de duas semanas. Os pacientes foram incluídos se não tivessem demonstrado melhora clínica com dois ou mais medicamentos antidepressivos de diferentes classes no episódio depressivo atual e sem história de melhora com psicoterapia. O escore na linha de base na Escala de Depressão de Hamilton foi de $38 \pm 5,5$. Os pacientes foram autorizados a continuar tomando antidepressivos e estabilizadores do humor. Após 10 semanas, o índice de resposta foi de 40%, permanecendo estável após nove meses de acompanhamento (46%). Além disso, foi observado um aumento significativo de 17% a 29% no índice de remissão no acompanhamento. Deve-se observar que somente sete pacientes com histórico de refratariedade à ECT foram incluídos e, destes, somente um demonstrou melhora com ENV. O estudo foi estendido em um relato subsequente, com a adição de 29 pacientes.⁴⁶ Globalmente, 30,5% dos pacientes preencheram os critérios de resposta, i.e. redução de 50% ou mais na Escala de Depressão de Hamilton (HRSD), e somente 15,3% tiveram remissão completa (HRSD ≤ 10). Os autores notaram que uma resposta pobre poderia ser explicada pelo fato de que a amostra adicional caracterizou-se por pacientes com histórico de resistência à ECT, bem como por um número significativamente mais alto de ensaios com antidepressivos sem sucesso durante o episódio atual. Em um estudo de acompanhamento de dois anos, o índice de resposta teve um aumento não significativo de 44,1% em 12 meses, e para 42,4% em 24 meses.⁴⁷

Do mesmo grupo de pesquisa proveio o primeiro estudo aleatorizado em ENV.⁴⁸ Duzentos e trinta e cinco pacientes com depressão unipolar ou bipolar foram aleatorizados para receber ENV adjuvante ou simulação. Após 10 semanas de tratamento, não foi observada nenhuma diferença significativa nos desfechos primários entre o tratamento ativo (diminuição de 15,2% na HRSD) e simulado (redução de 10,0%). Os autores acompanharam a seguir, em um estudo naturalístico, uma subamostra (n = 202) da fase aguda por 12 meses.⁴⁹ O tratamento continuado com a ENV por um ano produziu um índice de resposta de 27,2% e um índice de remissão de 15,8%. Os mesmos pacientes foram então comparados com uma coorte separada de 124 pacientes com depressão resistente ao tratamento, originalmente inseridos em um estudo não publicado.⁵⁰ A comparação entre essas duas coortes similares e não aleatorizadas seguidas de forma naturalística sugeriu que a terapia com ENV adjunta poderia duplicar as chances de resposta em um ano (27% de resposta), em oposição ao tratamento isolado usual (12%).

Tendências atuais: a ENV recebeu aprovação da *Food and Drug Administration* em julho de 2005, como “tratamento adjunto de longo prazo para depressão crônica ou recorrente em pacientes com 18 anos de idade ou mais que estão vivenciando um episódio depressivo maior (EDM) e não tiveram uma resposta adequada a quatro ou mais tratamentos antidepressivos”. No entanto, permanece como um tratamento algo controverso para depressão refratária, especialmente devido à ausência de prova inequívoca de sua eficácia. Além disso, o custo relativamente alto associado ao aparelho, a natureza invasiva do procedimento e a relativa falta de parâmetros claros de tratamento são fortes obstáculos ao uso disseminado da ENV. Portanto, há uma clara necessidade de mais ensaios clínicos controlados de longa duração e com número suficiente de indivíduos.

Estimulação cerebral profunda

Depois que Benabid et al. demonstraram que a estimulação elétrica do cérebro resultou em benefícios clínicos comparáveis àqueles da ablação cirúrgica, a estimulação cerebral profunda (EEP) tornou-se um tratamento estabelecido para transtornos do movimento.⁵¹ Devido à sua ajustabilidade, tem substituído constantemente terapias ablativas. Na EEP, eletrodos com quatro sítios de estimulação cada um são implantados bilateralmente sob orientação estereotáxica. O procedimento é executado sob anestesia local. Um gerador de pulso é implantado na região subcutânea abaixo da clavícula e conectado aos eletrodos por meio de uma extensão. Após a ativação, o estimulador permanece ativo 24 horas por dia e os parâmetros podem ser ajustados, quando necessário, via estimulador telemétrico. A unidade de estimulação na EEP é um pulso em forma de onda retangular. Sua duração, amplitude e frequência são ajustáveis. Os riscos da implantação cirúrgica incluem hemorragia sintomática, infecção e convulsões, que podem ocorrer em cerca de 1% a 4% dos casos. Esses eventos respondem usualmente a um tratamento ou se resolvem sem seqüelas graves.

1. EEP para transtorno obsessivo-compulsivo

O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) parece ser a indicação mais óbvia para EEP em psiquiatria, pois alguns pacientes com doenças refratárias podem beneficiar-se de intervenções estereotáxicas. A melhor hipótese é a de que uma disfunção nos circuitos neurais que conectam o lobo frontal e os gânglios basais está envolvida nos sintomas do TOC.⁵² Considera-se que as fibras dessas alças passem através do braço anterior da cápsula interna.

Em 1999, Nuttin et al. relataram quatro casos de pacientes com TOC grave que foram tratados com EEP nos braços anteriores das cápsulas internas.⁵³ Três pacientes tiveram alguma melhora clínica e não foram observados efeitos colaterais significativos. Os três pacientes foram acompanhados por até 39 meses. Dois pacientes tiveram melhora sustentada dos sintomas, medida pela Y-BOCS. Não foram observados efeitos colaterais nem impacto deletério nas medidas neuropsicológicas. Anderson e Ahmed⁵⁴ relataram um caso bem sucedido de EEP nos braços anteriores da cápsula interna em TOC refratário. Aouizerate et al. relataram tratamento de TOC grave refratário concomitante com depressão maior por meio de EEP.⁵⁵ Neste caso, os autores implantaram os eletrodos no núcleo caudado ventral. A depressão e a ansiedade melhoraram seis meses após o início da estimulação e observou-se a remissão do TOC após um ano, com um aumento progressivo no nível de funcionamento. Não foi observada deterioração neuropsicológica. A evidência adicional sobre a eficácia de EEP em TOC proveio de um estudo cruzado, cego, aleatorizado, de Nuttin et al.⁵⁶ Os autores trataram quatro pacientes com TOC grave por meio de EEP em ambos os braços das cápsulas internas. As avaliações clínicas foram cegas. Três pacientes melhoraram com o tratamento, havendo uma redução de pelo menos 35% nos escores da Y-BOCS. Esses pacientes tiveram piora dos sintomas quando o estimulador foi desligado, retornando os escores ao nível de base.

2. EEP para depressão

Poucos estudos focaram em EEP para o tratamento de depressão. Recentemente, com base em dados que sugerem que uma diminuição na atividade da região do cíngulo subgenual (área 25 de Brodmann – BA25) está associada à

resposta antidepressiva, Mayberg et al. estudaram se a EEP sobre BA25 poderia produzir benefício clínico por meio da redução de sua atividade em seis pacientes com depressão grave resistente à medicação.⁵⁷ Após seis meses de tratamento, quatro pacientes experimentaram redução de 50% ou mais nos escores na HRSD. Os efeitos antidepressivos estiveram associados a uma significativa redução no fluxo sanguíneo cerebral local, bem como a alterações à jusante dos sítios corticais e límbicos, medidas pela tomografia pela emissão de pósitron. Serão necessários ensaios clínicos controlados com amostras maiores a fim de testar a utilidade desta abordagem, que é capaz de ter um alvo focal e estimular cronicamente os circuitos implicados.

Finalmente, Kosel et al. apresentaram um caso de um paciente com depressão refratária ao tratamento e discinesia tardia tratada por 18 meses com EEP bilateral no globo pálido interno.⁵⁸ Ao final do tratamento, o paciente teve uma redução de 42,3% nos escores da HRSD e uma redução de 35% na *Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale*.

O uso de EEP é um instrumento terapêutico promissor para o tratamento de transtornos psiquiátricos selecionados resistentes ao tratamento convencional. Possui vantagens sobre as técnicas de ablação mais invasivas e irreversíveis e representa uma promessa de elaborar os modelos existentes sobre os neurocircuitos da depressão. No entanto, à luz da falta de estudos grandes, com métodos duplo-cegos e definições estritas para condições resistentes ao tratamento, não se chegou ainda a nenhuma conclusão sobre a eficácia da EEP.

Terapia magnética convulsiva (TMC) ou magnetoconvulsoterapia

A TMC é um tratamento experimental que consiste em uma indução de uma convulsão com propósitos terapêuticos utilizando a estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr). A TMC está sendo desenvolvida como uma forma mais focal de terapia convulsiva, proposta como um meio para reduzir os efeitos colaterais da ECT, mantendo possivelmente sua eficácia. O fundamento é que a alternância de campos magnéticos produzidos pela EMTr poderia ser capaz de penetrar o escalpo e o crânio sem resistência, levando a um sítio mais preciso de início da convulsão e a uma maior extensão da estimulação cortical. Isso poderia ser possivelmente uma vantagem sobre a alta impedância observada em ECT. O primeiro paciente a receber TMC foi uma mulher de 20 anos de idade, com um histórico de episódio de três anos de depressão, refratária a múltiplos ensaios clínicos com antidepressivos.⁵⁹ A TMC foi ministrada três vezes por semana, sob o mesmo regime anestésico geral utilizado para ECT. A TMC gerou convulsões tônico-clônicas generalizadas e, após o quarto tratamento, a paciente apresentou redução de 35% no escore da HRSD, sem redução em seu exame mini mental.

Um segundo relato descreveu um paciente com depressão resistente ao tratamento farmacológico que recebeu 12 sessões de TMC.⁶⁰ O paciente experimentou remissão com uma queda de 82% na HRSD₂₄ e com HRSD₂₄ final = 6. Além disso, a TMC esteve associada à recuperação rápida pós-tratamento e à inexistência de efeitos colaterais significativos.

A fim de determinar se a TMC possui um perfil melhor de efeitos colaterais, Lisanby et al. compararam seus efeitos colaterais cognitivos agudos com os da ECT.⁶¹ Dez pacientes hospitalizados diagnosticados com episódio de depressão maior foram incluídos nesse ensaio clínico intra-sujeito aleatorizado cego. Cada paciente recebeu um curso de terapia convulsiva

em que dois dos primeiros quatro tratamentos foram TMC e os restantes foram ECT convencional. Avaliações neuropsicológicas cegas e classificações de efeitos colaterais foram obtidas antes e após cada tratamento. Os tratamentos com TMC foram associados a menos efeitos colaterais e os pacientes recuperaram a orientação mais rapidamente após TMC do que após ECT. Finalmente, algumas medidas neuropsicológicas foram superiores após TMC, especialmente atenção, amnésia retrógrada e fluência categorial.

Infelizmente, não foram publicados mais estudos controlados. Em resumo, a TMC é uma estratégia promissora para o tratamento da depressão, mas seu valor clínico é ainda desconhecido. A maioria das questões relativas ao tratamento, tais como os melhores parâmetros técnicos para o aparelho, sítio de estimulação, dosagem e programação do tratamento ainda estão por ser respondidas.

Conclusão

Enquanto é indiscutível a eficácia da ECT, o lugar dos outros tratamentos biológicos em psiquiatria ainda não é claro. A maioria das modalidades de tratamento ainda possui um corpo insuficiente de dados e questões básicas sobre a melhor técnica e os parâmetros de tratamento ainda têm que ser respondidas. No entanto, as estratégias biológicas continuam representando a promessa de ser uma abordagem mais segura e mais eficaz para o tratamento psiquiátrico.

Referências

1. Kellner CH, Knapp RG, Petrides G, Rummans TA, Husain MM, Rasmussen K, Mueller M, Bernstein HJ, O'Connor K, Smith G, Biggs M, Bailine SH, Malur C, Yim E, McClintock S, Sampson S, Fink M. Continuation electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression: a multisite study from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE). *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(12):1337-44.
2. Husain MM, Rush AJ, Fink M, Knapp R, Petrides G, Rummans T, Biggs MM, O'Connor K, Rasmussen K, Little M, Zhao W, Bernstein HJ, Smith G, Mueller M, McClintock SM, Bailine SH, Kellner CH. Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): a Consortium for Research in ECT (CORE) report. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(4):485-91.
3. 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;162(5):977-82.
4. Prudic J, Haskett RF, Mulsant B, Malone KM, Pettinati HM, Stephens S, Greenberg R, Rifas SL, Sackeim HA. Resistance to antidepressant medications and short-term clinical response to ECT. *Am J Psychiatry*. 1996;153(8):985-92.
5. Prudic J, Sackeim HA, Devanand DP. Medication resistance and clinical response to electroconvulsive therapy. *Psychiatry Res*. 1990;31(3):287-96.
6. Fink M. Treating bipolar affective disorder. ECT is effective. *BMJ*. 2001;322(7282):365-6.
7. Braga RJ, Petrides G. The combined use of electroconvulsive therapy and antipsychotics in patients with schizophrenia. *J ECT*. 2005;21(2):75-83.
8. Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, Koren D, Mecz L, Marmor S, Ben-Shachar D, Feinsod M. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a

- double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(4):315-20.
9. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet*. 1996;348(9022):233-7.
 10. Martin JL, Barbanjo MJ, Schlaepfer TE, Thompson E, Perez V, Kulisevsky J. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2003;182:480-91.
 11. Couturier JL. Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*. 2005;30(2):83-90.
 12. Kozel FA, George MS. Meta-analysis of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat depression. *J Psychiatr Pract*. 2002;8(5):270-5.
 13. Burt T, Lisanby SH, Sackeim HA. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002;5(1):73-103.
 14. Holtzheimer PE, III, Russo J, Avery DH. A meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Psychopharmacol Bull*. 2001;35(4):149-69.
 15. Herrmann LL, Ebmeier KP. Factors modifying the efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a review. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(12):1870-6.
 16. Grunhaus L, Dannon PN, Schreiber S, Dolberg OH, Amiaz R, Ziv R, Lefkifker E. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depressive disorder: an open study. *Biol Psychiatry*. 2000;47(4):314-24.
 17. Grunhaus L, Schreiber S, Dolberg OT, Polak D, Dannon PN. A randomized controlled comparison of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in severe and resistant nonpsychotic major depression. *Biol Psychiatry*. 2003;53(4):324-31.
 18. Janicak PG, Dowd SM, Martis B, Alam D, Beedle D, Krasuski J, Strong MJ, Sharma R, Rosen C, Viana M. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: preliminary results of a randomized trial. *Biol Psychiatry*. 2002;51(8):659-67.
 19. Pridmore S, Bruno R, Turnier-Shea Y, Reid P, Rybak M. Comparison of unlimited numbers of rapid transcranial magnetic stimulation (rTMS) and ECT treatment sessions in major depressive episode. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2000;3(2):129-34.
 20. Mitchell PB, Loo CK. Transcranial magnetic stimulation for depression. *Aust N Z J Psychiatry*. 2006;40(5):406-13.
 21. Eranti S, Mogg A, Pluck G, Landau S, Purvis R, Brown RG, Howard R, Knapp M, Philpot M, Rabe-Hesketh S, Romeo R, Rothwell J, Edwards D, McLoughlin DM. A randomized, controlled trial with 6-month follow-up of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy for severe depression. *Am J Psychiatry*. 2007;164(1):73-81.
 22. Grisaru N, Chudakov B, Yaroslavsky Y, Belmaker RH. Transcranial magnetic stimulation in mania: a controlled study. *Am J Psychiatry*. 1998;155(11):1608-10.
 23. Kaptan A, Yaroslavsky Y, Applebaum J, Belmaker RH, Grisaru N. Right prefrontal TMS versus sham treatment of mania: a controlled study. *Bipolar Disord*. 2003;5(1):36-9.
 24. Michael N, Erfurth A. Treatment of bipolar mania with right prefrontal rapid transcranial magnetic stimulation. *J Affect Disord*. 2004;78(3):253-7.
 25. Saba G, Rocamora JF, Kalalou K, Benadhira R, Plaze M, Lipski H, Januel D. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an add-on therapy in the treatment of mania: a case series of eight patients. *Psychiatry Res*. 2004;128(2):199-202.
 26. Geller V, Grisaru N, Abarbanel JM, Lemberg T, Belmaker RH. Slow magnetic stimulation of prefrontal cortex in depression and schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1997;21(1):105-10.
 27. Feinsod M, Kreinin B, Chistyakov A, Klein E. Preliminary evidence for a beneficial effect of low-frequency, repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression and schizophrenia. *Depress Anxiety*. 1998;7(2):65-8.
 28. Cohen E, Bernardo M, Masana J, Arrufat FJ, Navarro V, Valls S, Boget T, Barrantes N, Catarineu S, Font M, Lomena FJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic negative schizophrenia: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67(1):129-30.
 29. Sachdev P, Loo C, Mitchell P, Malhi G. Transcranial magnetic stimulation for the deficit syndrome of schizophrenia: a pilot investigation. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;59(3):354-7.
 30. Klein E, Kolsky Y, Puyerosky M, Koren D, Chistyakov A, Feinsod M. Right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a double-blind sham-controlled pilot study. *Biol Psychiatry*. 1999;46(10):1451-4.
 31. Hoffman RE, Gueorguieva R, Hawkins KA, Varanko M, Boutros NN, Wu YT, Carroll K, Krystal JH. Temporoparietal transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations: safety, efficacy and moderators in a fifty patient sample. *Biol Psychiatry*. 2005;58(2):97-104.
 32. Lee SH, Kim W, Chung YC, Jung KH, Bahk WM, Jun TY, Kim KS, George MS, Chae JH. A double blind study showing that two weeks of daily repetitive TMS over the left or right temporoparietal cortex reduces symptoms in patients with schizophrenia who are having treatment-refractory auditory hallucinations. *Neurosci Lett*. 2005;376(3):177-81.
 33. Saba G, Verdon CM, Kalalou K, Rocamora JF, Dumortier G, Benadhira R, Stamatiadis L, Vicaut E, Lipski H, Januel D. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of schizophrenic symptoms: a double blind sham controlled study. *J Psychiatr Res*. 2006;40(2):147-52.
 34. Rollnik JD, Huber TJ, Mogk H, Siggelkow S, Kropp S, Dengler R, Emrich HM, Schneider U. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients. *Neuroreport*. 2000;11(18):4013-5.
 35. Hajak G, Marienhagen J, Langguth B, Werner S, Binder H, Eichhammer P. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a combined treatment and neuroimaging study. *Psychol Med*. 2004;34(7):1157-63.
 36. Novak T, Horacek J, Mohr P, Kopecek M, Skrdlantova L, Klirova M, Rodriguez M, Spaniel F, Dockery C, Hoschl C. The double-blind sham-controlled study of high-frequency rTMS (20 Hz) for negative symptoms in schizophrenia: negative results. *Neuro Endocrinol Lett*. 2006;27(1-2):209-13.
 37. Holli MM, Eronen M, Toivonen K, Toivonen P, Marttunen M, Naukkarinen H. Left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2004;30(2):429-34.
 38. Schonfeldt-Lecuona C, Gron G, Walter H, Buchler N, Wunderlich A, Spitzer M, Herwig U. Stereotaxic rTMS for the treatment of auditory hallucinations in schizophrenia. *Neuroreport*. 2004;15(10):1669-73.
 39. Zwanzger P, Minov C, Ella R, Schule C, Baghai T, Moller HJ, Rupprecht R, Padberg F. Transcranial magnetic stimulation for panic. *Am J Psychiatry*. 2002;159(2):315-6.
 40. Sakkas P, Psarros C, Papadimitriou GN, Theleritis CG, Soldatos CR. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in a patient suffering from comorbid depression and panic disorder following a myocardial infarction. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(5):960-2.
 41. Mantovani A, Lisanby SH, Pieraccini F, Ulivelli M, Castrogiovanni P, Rossi S. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the treatment of Panic Disorder (PD) with comorbid major depression. *J Affect Disord*. 2007;102(1-3):277-80.
 42. Greenberg BD, George MS, Martin JD, Benjamin J, Schlaepfer TE, Altemus M, Wassermann EM, Post RM, Murphy DL. Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Am J Psychiatry*. 1997;154(6):867-9.
 43. Sachdev PS, McBride R, Loo CK, Mitchell PB, Malhi GS, Croker VM. Right versus left prefrontal transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: a preliminary investigation. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(12):981-4.
 44. Alonso P, Pujol J, Cardoner N, Benlloch L, Deus J, Menchon JM, Capdevila A, Vallejo J. Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2001;158(7):1143-5.

45. Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, Nahas Z, Haines S, Simpson RK Jr., Goodman R. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry*. 2000;47(4):276-86.
46. Sackeim HA, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Husain MM, Nahas Z, Johnson CR, Seidman S, Giller C, Haines S, Simpson RK Jr., Goodman RR. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology*. 2001;25(5):713-28.
47. Nahas Z, Marangell LB, Husain MM, Rush AJ, Sackeim HA, Lisanby SH, Martinez JM, George MS. Two-year outcome of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of major depressive episodes. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(9):1097-104.
48. Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, George MS, Brannan SK, Davis SM, Howland R, Kling MA, Rittberg BR, Burke WJ, Rapaport MH, Zajecka J, Nierenberg AA, Husain MM, Ginsberg D, Cooke RG. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry*. 2005;58(5):347-54.
49. Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB, George MS, Brannan SK, Davis SM, Lavori P, Howland R, Kling MA, Rittberg B, Carpenter L, Ninan P, Moreno F, Schwartz T, Conway C, Burke M, Barry JJ. Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *Biol Psychiatry*. 2005;58(5):355-63.
50. George MS, Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, Brannan SK, Davis SM, Howland R, Kling MA, Moreno F, Rittberg B, Dunner D, Schwartz T, Carpenter L, Burke M, Ninan P, Goodnick P. A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2005;58(5):364-73.
51. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de RJ. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol*. 1987;50(1-6):344-6.
52. Greenberg BD, Murphy DL, Rasmussen SA. Neuroanatomically based approaches to obsessive-compulsive disorder. Neurosurgery and transcranial magnetic stimulation. *Psychiatr Clin North Am*. 2000;23(3):671-86, xii.
53. Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J, Meyerson B. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet*. 1999;354(9189):1526.
54. Anderson D and Ahmed A. Treatment of patients with intractable obsessive-compulsive disorder with anterior capsular stimulation. Case report. *J Neurosurg*. 2003;98(5):1104-8.
55. Aouizerate B, Cuny E, Martin-Guehl C, Guehl D, Amieva H, Benazzouz A, Fabrigoule C, Allard M, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, Burbaud P. Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression. Case report. *J Neurosurg*. 2004;101(4):682-6.
56. Nuttin BJ, Gabriels LA, Cosyns PR, Meyerson BA, Andriewitch S, Sinaert SG, Maes AF, Dupont PJ, Gybels JM, Gielen F, Demeulemeester HG. Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neurosurgery*. 2003;52(6):1263-72.
57. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwab JM, Kennedy SH. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*. 2005;45(5):651-60.
58. Kosel M, Sturm V, Frick C, Lenartz D, Zeidler G, Brodesser D, Schlaepfer TE. Mood improvement after deep brain stimulation of the internal globus pallidus for tardive dyskinesia in a patient suffering from major depression. *J Psychiatr Res*. 2007;41(9):801-3.
59. Lisanby SH, Schlaepfer TE, Fisch HU, Sackeim HA. Magnetic seizure therapy of major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(3):303-5.
60. Kosel M, Frick C, Lisanby SH, Fisch HU, Schlaepfer TE. Magnetic seizure therapy improves mood in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(11):2045-8.
61. Lisanby SH, Luber B, Schlaepfer TE, Sackeim HA. Safety and feasibility of magnetic seizure therapy (MST) in major depression: randomized within-subject comparison with electroconvulsive therapy. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(10):1852-65.