

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE - UNESC**

**PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE MENTAL**

**JULIO CESAR SILVANO BITTENCOURT**

**MECANISMO DE AÇÃO DA ELETROCONVULSOTERAPIA NA DEPRESSÃO: A  
HIPÓTESE PROLACTINÊMICA**

**CRICIÚMA**

**2012**

**JULIO CESAR SILVANO BITTENCOURT**

**MECANISMO DE AÇÃO DA ELETROCONVULSOTERAPIA NA DEPRESSÃO: A  
HIPÓTESE PROLACTINÊMICA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado para obtenção do grau de especialista no curso de Pós Graduação em Saúde Mental da Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC.

Orientador: Prof. Dr. Emilio Luiz Streck

**CRICIÚMA**

**2012**

**A todos os psicólogos e profissionais da  
saúde.**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, inicialmente, a Deus por me proporcionar a vida e a inteligência para que eu pudesse realizar todas as atividades em minha vida.

Agradeço à minha família, meu pai Jurandir e minha mãe Rosânia, por me instruírem da melhor maneira para que eu chegasse a este marco. Especialmente às minhas tias Gilda e Jacira que foram fundamentais para que eu terminasse esta pós-graduação.

Muito obrigado ao meu orientador, Emilio Streck, que com seu conhecimento me orientou neste campo que, até então, era completamente desconhecido a mim.

Por fim, agradecer aos colegas de curso que contribuíram nas aulas, nos trabalhos e nas discussões, também importantes para que este estudo pudesse iniciar.

**“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana.”**

**Carl Gustav Jung**

## RESUMO

A depressão é uma patologia com pesquisas recentes a respeito do seu tratamento. Não há consenso sobre seu critério de classificação entre o DSM-IV e o CID-10. A eletroconvulsoterapia (ECT) tem se demonstrado uma técnica efetiva para o tratamento antidepressivo, porém seu mecanismo de ação ainda é obscuro. Uma das hipóteses propostas é a da prolactina, onde se observa, após a aplicação da ECT, um rápido e significativo aumento dos níveis séricos de prolactina (PRL). Observou-se pelos artigos estudados que a ECT libera a serotonina e provoca uma inibição na dopamina, o que indica que os picos de PRL são um indicador neurobiológico de que a ECT funcionou.

**Palavras-chave:** Eletroconvulsoterapia. Prolactina. Depressão. Serotonina. Dopamina.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Mecanismo de ação dos medicamentos antidepressivos .....	13
Figura 2 – Número de ensaios clínicos realizados sobre ECT na depressão .....	19
Figura 3 – Diagnóstico dos pacientes submetidos à ECT, segundo o CID-10 .....	19
Figura 4 – Representação da interação hormonal no corpo humano.....	23
Figura 5 – Localização do Hipotálamo e Hipófise .....	24
Figura 6 – Representação da ação dos hormônios na adenohipófise.....	27
Figura 7 – Níveis de PRL antes e após a aplicação da ECT.....	32
Figura 8 – Níveis de PRL administrada com HAL .....	34
Figura 9 – Níveis de PRL administrada com CMI.....	34

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Hormônios da hipófise anterior.....	25
Tabela 2 - Distúrbios de ansiedade na amostra de indivíduos hiperprolactinêmicos	29



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APA	American Psychiatry Association
ECT	Eletroconvulsoterapia
PLR	Prolactina
HAL	Haloperidol
CMI	Clomipramina

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>2 ELETROCONVULSOTERAPIA.....</b>	<b>16</b>
<b>3 HIPOTÁLAMO, HIPÓFISE E ADENOHIPÓFISE.....</b>	<b>23</b>
<b>4 PROLACTINA.....</b>	<b>29</b>
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>36</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>38</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Segundo o DSM-IV-TR (2002) o Transtorno Depressivo maior caracteriza-se por um ou mais episódios depressivos maiores (pelo menos duas semanas de humor deprimido ou perda de interesse, acompanhados por pelo menos quatro sintomas adicionais da depressão). Costuma ser um episódio crônico, recorrente e que traz prejuízos no dia a dia do indivíduo (ANTUNES et al, 2009). A prevalência de depressão na população varia de 3% a 11% (FLECK et al, 2001) e, de uma maneira geral, pode-se considerar que as síndromes depressivas têm como características principais o humor triste e o desânimo. (DALGALARRONDO, 2008 apud Del Pino, 2003)

Entretanto, elas caracterizam-se por uma multiplicidade de sintomas afetivos, instintivos e neurovegetativos, ideativos e cognitivos, relativos à auto valoração, à vontade e à psicomotricidade. Também podem estar presentes, em formas graves de depressão, sintomas psicóticos (delírios e/ou alucinações), marcante alteração psicomotora (geralmente lentificação ou estupor) e fenômenos biológicos (neurais ou neuroendócrinos) associados. (DALGALARRONDO, 2008 p. 307)

Mas o que o DSM-IV-TR chama de Transtorno Depressivo Maior e o CID-10 (2007) chama de episódio depressivo acaba tornando-se um grande “guarda-chuvas” com um grupo heterogêneo de pacientes, onde, segundo alguns autores, seria um dos empecilhos para a pesquisa neurobiológica da depressão. (FLECK et al, 2004). Fleck et al (2004, p. 265) considera que muito se avançou no conhecimento a respeito do tratamento antidepressivo e do conhecimento dos mecanismos da depressão porém “[...] é inegável que muitas lacunas no conhecimento permanecem não preenchidas” .

Com o objetivo de avaliar a participação de neurotransmissores envolvidos na neuroquímica da depressão, pesquisas demonstram que praticamente todos os neurotransmissores já foram estudados e dentre os mais estudados encontram-se a

noradrenalina e a serotonina, apesar de muitos outros eixos e neurotransmissores apresentarem alterações. Dessa forma deduz-se que há uma complexa cadeia de interrelação cerebral no mecanismo de ação da depressão, mas sem deixar claro qual ou quais seriam alterações primárias e qual seriam epifenômenos. (FLECK et al, 2004)

Evidentemente fatores genéticos, biológicos e neuroquímicos têm uma importante relação com as síndromes depressiva, mas é importante ressaltar que, psicologicamente, a depressão tem uma relação fundamental com experiências de perda.

As síndromes e as reações depressivas surgem com muita frequência após perdas significativas: de pessoa muito querida, emprego, moradia, status socioeconômico, ou de algo puramente simbólico. (DALGALARRONDO, 2008, p.309)

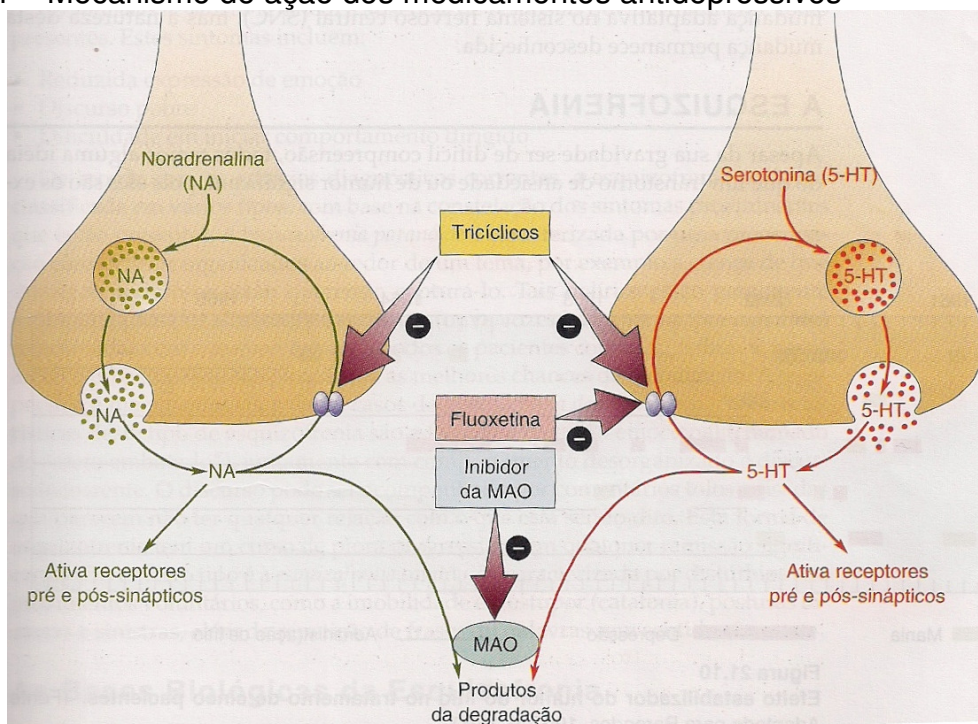
O tratamento da depressão deve ser entendido de forma globalizada, levando em consideração as condições sociais, biológicas e psicológicas, ou seja, afirma Souza (p. 18, 1999) “[...] a terapia deve abranger todos esses pontos e utilizar a psicoterapia, mudanças de estilo de vida e a terapia farmacológica”. Segundo o autor, é importante destacar que não se trata a “depressão” de forma abstrata, mas o paciente deprimido, com suas contextualizações sociais, psicológicas e biológicas. No momento da avaliação psicopatológica é muito importante que o profissional que entrevista o paciente esteja atento a melhor forma de fazê-lo

Por meio de uma entrevista realizada com arte e técnica, o profissional pode obter informações valiosas para o diagnóstico clínico, para o conhecimento da dinâmica afetiva do paciente e, o que pragmaticamente é mais importante, para a intervenção e o planejamento terapêuticos mais adequados. (DALGALARRONDO, 2008, p. 61)

Os antidepressivos têm uma melhora entre 60% e 70% entre os pacientes medicados, enquanto a taxa de placebo é de 30% e os ensaios clínicos não demonstram uma maior eficácia entre os medicamentos, o que não significa que cada paciente responda da mesma forma a cada medicamento (SOUZA, 1999).

Os fármacos mais populares para a remissão dos sintomas na depressão são os tricíclicos (chamados dessa forma devido a sua composição química); os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina, que agem exatamente nos terminais que liberam serotonina; Inibidores seletivos da recaptação da noradrenalina e os inibidores da MAO, que reduzem a degradação enzimática da serotonina e da noradrenalina. Todas essas substâncias elevam os níveis dos neurotransmissores monoaminérgicos no encéfalo, porém sua ação terapêutica demora semanas para surtir os efeitos desejados.(BEAR et al, 2002). A Figura 1 ilustra a forma que cada medicamento age.

Figura 1 – Mecanismo de ação dos medicamentos antidepressivos



Fonte: Bear et al (2002, p. 693)

É muito importante que o paciente deprimido utilize da psicoterapia concomitante ao tratamento farmacológico. Na depressão, o psicoterapeuta busca mudar a visão negativa que o paciente tem de si mesmo. Não há uma base neurobiológica plenamente estabelecida deste tratamento, mas supõe-se que está relacionada com o estabelecimento neocortical cognitivo acerca dos padrões de atividade funcionalmente perturbados. (BEAR et al, 2002)

Apesar das evidências serem limitadas, caso o paciente não responda ao tratamento farmacológico, é recomendado a) o aumento da dose; b) potencialização; c) associação com outros antidepressivos; d) a troca de antidepressivo; e) associação com psicoterapia e f) eletroconvulsoterapia (FLECK, 2001). A terapia eletroconvulsiva é indicada principalmente em pacientes refratários a fármacos antidepressivos (ANTUNES et al, 2009) e é considerada a última alternativa. A terapia com eletrochoque é a mais eficaz, porém, em função dos efeitos colaterais, de necessitar de anestesia geral e pelo estigma social é considerada a última alternativa para o tratamento da depressão.

Mesmo sendo considerada uma técnica de segunda escolha (após a falha do tratamento farmacológico), o uso da ECT não deve ficar restrito a esta condição. (MOSER et al, 2005).

Esta eficácia da ECT observada em inúmeros estudos fez com que pesquisadores prestassem atenção aos mecanismos de ação, o que contribuiu para os entendimentos da neuropatologia da depressão (MARKIANOS, 2002b). Existem muitas teorias sobre o mecanismo de ação da ECT, uma delas é a de que observa-se um aumento significativo de prolactina após a aplicação e acredita-se que possa haver uma relação com a remissão dos sintomas depressivos.

Para a realização deste trabalho, utilizou-se como método a revisão de literatura utilizando artigos das bases de dados pubmed, scielo, google e biblioteca da UNESC, sem delimitação de datas, e utilizando as palavras chaves: "eletroconvulsoterapia", "prolactina", "mecanismo de ação" e "depressão", sem critério de data, com o objetivo de elucidar a ação da prolactina na aplicação da ECT e sua correlação com tratamento antidepressivo.

## 2 ELETROCONVULSOTERAPIA

A eletroconvulsoterapia (ECT) é uma técnica muito utilizada na medicina como alternativa para tratamento de depressão e outros transtornos. É ao único tratamento biológico do século XIX que segue sendo empregado nos dias atuais, utilizado inicialmente em pacientes esquizofrênicos. Historicamente, a ECT foi estigmatizada e entendida, por uma série de motivos, como uma forma de repressão à pacientes psiquiátricos ou até como um instrumento de tortura. (BUSNELLO, 2004; PASTORE et al, 2008)

A carência de conhecimento fisiopatológico e de tratamentos eficazes na psiquiatria do início do século XX era tal, que muitos cientistas passaram a criar métodos dos mais variados, baseados puramente na observação de poucos casos e sem grupo controle. (PASTORE et al, 2008, p. 176)

Ladhaus Joseph Von Meduna foi um dos primeiros a induzir convulsões como método terapêutico, utilizando pela primeira vez em um paciente catatônico em estado de mutismo completo por quase 4 anos. Para induzir a convulsão utilizou uma injeção intramuscular de cânfora e após a quinta injeção o paciente levantou-se e pediu algo para comer. O seu discurso demonstrou-se coerente, apesar de haverem lapsos de memória e ao saber que estava em um asilo por quatro anos, o paciente ficou incrédulo. Apesar de eficaz, a cânfora produzia uma crise convulsiva após 45 minutos da aplicação, o que gerava uma grande angústia no paciente. (BUSNELLO, 2004; GROVER et al, 2005)

Essas questões fizeram com que os médicos Ugo Cerletti e Lucio Bini, em 1938, buscassem uma nova alternativa e que não fosse tão angustiante para o paciente. Dessa forma, utilizando um aparelho primitivo montado por Bini, fizeram a aplicação de choques elétricos subconvulsivos em um paciente, conseguindo gerar



uma crise convulsiva na terceira tentativa, inaugurando um método que, com algumas mudanças, permanece até hoje. A técnica começou a ser aprimorada com o uso de anestésicos gerais e relaxantes musculares, sendo utilizada em diversos hospitais gerais e clínicas psiquiátricas. (BUSNELLO, 2004; SALLEH et al, 2006)

Desde a sua introdução, a ECT passou por inúmeros aperfeiçoamentos técnicos. Entre estes, inclui-se o relaxamento muscular, anestesia de curta duração, pré-oxigenação, uso de estímulo elétrico mais efetivo, posicionamento unilateral dos eletrodos e monitoramento mais completo da convulsão. (MOSEER et al, 2005, p. 302)

O uso da ECT difundiu-se com grande velocidade nas duas primeiras décadas, havendo uma grande aceitação e progressivo avanço e melhoramentos na forma de execução desta técnica, não apenas na Europa e Estados Unidos, mas mundialmente. No Brasil, foi introduzido pela primeira vez em 1942, no Hospital Psiquiátrico São Pedro. (BUSNELLO, 2004)

Com o surgimento de psicofármacos e também do movimento antipsiquiátrico, nas décadas de 60 e 70, houve uma diminuição no uso da ECT. O meio cultural e social, ao invés das pesquisas, é quem ditam as regras da eletroconvulsoterapia ao longo da história.

Hoje, mesmo com indicações precisas para diagnósticos definidos, a realização da ECT ainda está sujeita a esses fatores, o que explica as taxas altamente discrepantes de utilização entre diferentes populações (BUSANELLO et al, 2004, p. 182).

Apesar da distorção histórica ocorrida com a ECT com relação ao seu método, o rigor das avaliações nos ensaios clínicos tem firmado como alternativa terapêutica e a eficácia deste tratamento faz com que sobreviva a polêmica a seu respeito, ainda que com o surgimento dos psicofármacos o seu uso tenha diminuído (PASTORE et al, 2008; BUSANELLO et al, 2004). Há publicações que demonstram

resposta dos pacientes em até 85% dos casos (BUSANELLO et al, 2004). Porém, atualmente, com o advento de novos fármacos, como os inibidores seletivos da recaptção da serotonina, o cenário é diferente de décadas anteriores, onde alguns pacientes eram intolerantes a antidepressivos. Essa realidade contribuiu para que houvesse uma diminuição da demanda da ECT.

Desconhecimento do público e dos profissionais a respeito da natureza do tratamento, as percepções negativas e estigmatizantes sobre a técnica, a falta de consenso sobre o seu uso, a ausência de investimento da indústria farmacêutica e a negligência dos psiquiatras quanto às pesquisas e à informação dos pacientes, são questões que Moser et al (2005) indica como resistência acerca do método, porém não foram encontrados trabalhos científicos que questionassem a eficácia da ECT.

Salleh et al (2006) descreve que a utilização da ECT na década de 70 nos Estados Unidos, foi uma época marcada pela hostilidade do tratamento, cheio de imagens de barbárie, desumanidade e tratamento coercitivo. Atualmente muitos países utilizam a eletroconvulsoterapia como alternativa de tratamento à depressão, mas a preocupação está em que muitos hospitais psiquiátricos ao redor do mundo é utilizada sem a vantagem e a segurança da anestesia ou dos recursos da ECT moderna.

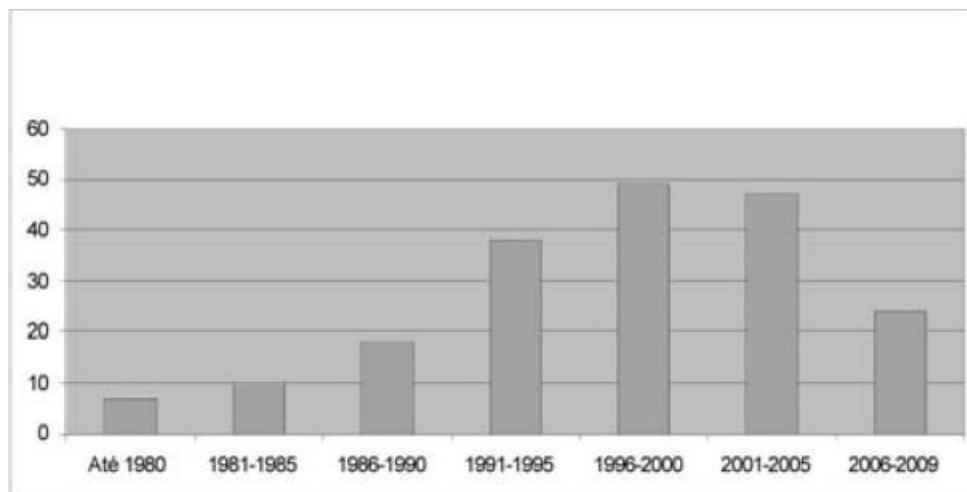
Pastore et al (2008, p.176) descreve com detalhes sobre questões éticas na aplicação desta técnica:

De acordo com a resolução 1640/2002 do Conselho Federal de Medicina (CFM), o uso da ECT deve ser feito, após a avaliação do estado clínico, exclusivamente pelo médico em ambiente hospitalar. É obrigatória a execução da anestesia (Resolução CFM 1363/1993). Conforme os preceitos bioéticos, o paciente ou a família, se necessário, deve preencher o consentimento informado, podendo o médico aplicar a terapia em casos de impossibilidade de obtenção de seu preenchimento. Nesse caso, o mesmo torna-se responsável pelo ato. Não há, no entanto, um protocolo padronizado pelo CFM para o número de aplicações da ECT, estando a

manutenção do tratamento a critério da avaliação do paciente após cada sessão.

A American Psichiatry Association (APA) e a Associação Brasileira de Psiquiatria são as instituições envolvidas com os critérios e indicações do uso desta técnica e por ser um método experimental, baseado na observação clínica, a ECT precisa de parâmetros para ser considerado um método seguro. Dessa forma é importante avaliar o tempo da convulsão, a quantidade de aplicações, o perfil dos pacientes (sexo, idade e diagnóstico), assim como taxa de mortalidade e complicações (PASTORE et al, 2008). Hoje há um número maior de ensaios clínicos randomizados sobre ECT na depressão realizados se comparado com dados até o final da década de 80, como observa-se na figura a seguir.

Figura 2 – Número de ensaios clínicos realizados sobre ECT na depressão encontrados nas bases digitais.



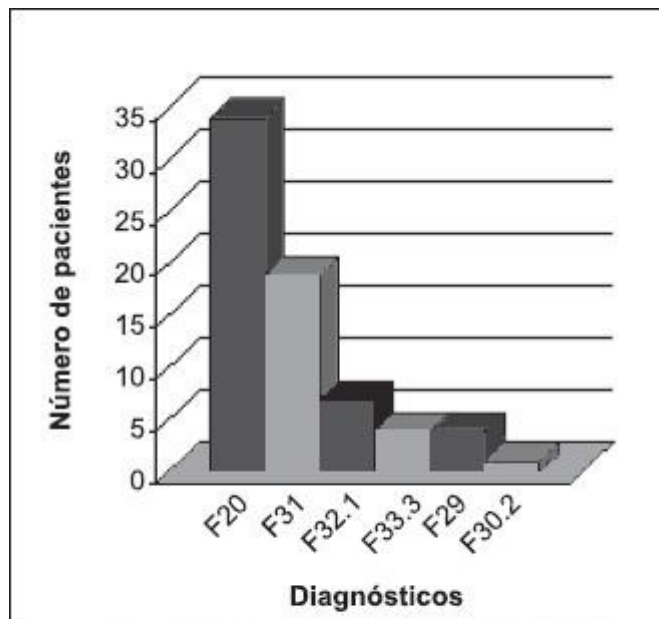
Fonte: Antunes (2009, p. 30)

Basicamente, a ECT consiste em provocar crises convulsivas tônico-clônicas através de uma corrente elétrica no cérebro para fins terapêuticos. A eletroconvulsoterapia é indicada em casos de depressão maior (episódio único ou

recorrente); transtorno afetivo bipolar (episódio depressivo, maníaco ou misto); esquizofrenia não crônica (especialmente quando a sintomatologia afetiva ou catatônica é proeminente); transtorno esquizoafetivo e transtorno esquizofreineforme. Algumas doenças clínicas, como síndrome neuroléptica maligna, doença de Parkinson, epilepsia e discinesia tardia também tem sido tratadas com eficácia pela ECT. Pode-se exemplificar o estudo feito por Pastore et al (2008) observando os diagnósticos em que foi utilizada a ECT como opção de tratamento no Instituto de Psiquiatria do Rio de Janeiro entre 2005 e 2007.

Figura 3 – Diagnóstico dos pacientes submetidos à ECT, segundo o CID-

10



F20 = esquizofrenia; F29 = psicose não-orgânica não especificada; F30.2 = mania com sintomas psicóticos; F31 = transtorno afetivo bipolar; F32.1 = episódio depressivo moderado; F33.3 = transtorno depressivo recorrente, episódio atual grave com sintomas psicóticos.

Fonte: Pastore et al (2008, p. 178)

No caso do Instituto de Psiquiatria do Rio de Janeiro, observa-se que a maioria das aplicações acontecem nos pacientes esquizofrênicos, sendo a

depressão a terceira patologia onde a ECT foi utilizada como alternativa de tratamento.

Em relação a sua eficácia, a ECT é considerada o tratamento mais eficaz para o tratamento da depressão (MOSER et al, 2005; BUSNELLO et al, 2004; GOLAN et al, 1993; PASTORE et al, 2008; MARKIANOS, 2002b; SALLEH et al, 2006)

Nos primeiros anos após o estabelecimento da ECT, relatos de casos e estudos não comprovados apoiavam sua indicação, e, com o rigor epidemiológico surgido a partir de 1970, trabalhos controlados foram realizados, submetendo-a novamente ao crivo científico. Os resultados mais uma vez demonstraram sua eficácia. Uma metanálise demonstrou que, em quadros depressivos, a ECT era superior a todos os demais grupos de comparação. (BUSNELLO et al, 2004, p. 183).

Como contra indicações, ressalta-se que artigos mais consistentes reforçam a impressão de que, mesmo não havendo um conhecimento total, não há nenhuma contra indicação absoluta em relação à eletroconvulsoterapia. Os estudos apontam riscos em relação ao procedimento: lesões intracranianas ou condições associadas o aumento da pressão intracraniana, história de acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio recente com descompensação cardíaca, hipertensão arterial sistêmica grave, presença de fatores de risco para hemorragia intracraniana e qualquer condição associada a um escore de risco 4 ou 5 da American Society of Anesthesiologists. A autora reforça que gravidez não consiste em contra indicação. (MOSER et al 2005; SALLEH et al, 2006)

O efeito adverso mais importante relacionado à ECT é o déficit de memória, que costumam persistir de 1 a 6 meses após o término das sessões, mas o paciente não sofre prejuízo irreversível. Estudos sugerem que a ECT unilateral direita de alta

carga combina a melhor resposta terapêutica com menor prejuízo para o paciente. (MOSER et al, 2005).

Mesmo sendo uma técnica muito efetiva em tratamentos psiquiátricos como a depressão, a ECT possui mecanismos de ação e efeitos neurobiológicos ainda pouco esclarecidos. Sabe-se que a ECT afeta múltiplas áreas do sistema nervoso central (SNC), incluindo neurotransmissores, hormônios, neuropeptídeos e fatores neurotróficos. (ANTUNES et al, 2009)

Existem mais de cinquenta hipóteses propostas para explicar o mecanismo de ação da ECT, porém é necessário repeti-los e verificar a sua veracidade e comprovação em diferentes contextos. Grover et al (2005), apresenta hipóteses psicológicas, neuropsicológicas, evidências na dopamina e na melatonina bem como os possíveis mecanismos intracelulares.

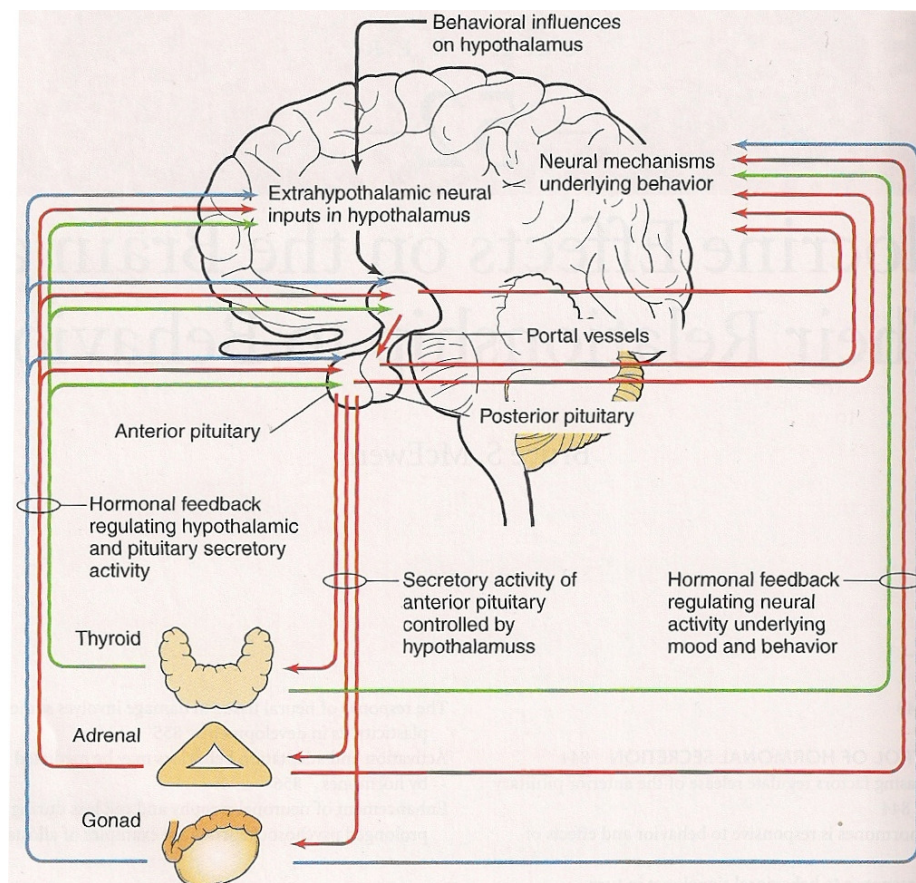
Uma das hipóteses é a ação da prolactina, que após a aplicação da ECT, é liberada de forma aguda. O eixo da tireóide demonstra um rápido aumento do hormônio estimulante da tireóide (TSH) logo após a aplicação do eletrochoque.

### 3 HIPOTÁLAMO, HIPÓFISE E ADENOHIPÓFISE

O cérebro sofre mudanças químicas e de estrutura em resposta ao ambiente. Nesta adaptação o hipotálamo tem uma importante influência na fisiologia do corpo humano com interações entre as regiões responsáveis pelos hormônios da tireóide, pituitário (ou hipófise) e glândula adrenal (ou suprarrenal). (SIEGEL, 2006; BEAR et al, 2002). Esta interação é demonstrada na Figura 4.

O Sistema Nervoso Central (SNC) tem papel fundamental na regulação do sistema endócrino. Da mesma forma, o cérebro é alvo de diversos hormônios que podem alterar o humor e o comportamento. Estudos que integram áreas como psiquiatria, neurologia e endocrinologia têm contribuído para melhorar o manejo e o entendimento da patogênese dos transtornos psiquiátricos, devido à importante relação entre o comportamento e o sistema neurosecretor. (Sant'anna & Quevedo, 2004 p. 83)

Figura 4 – Representação da interação hormonal no corpo humano.

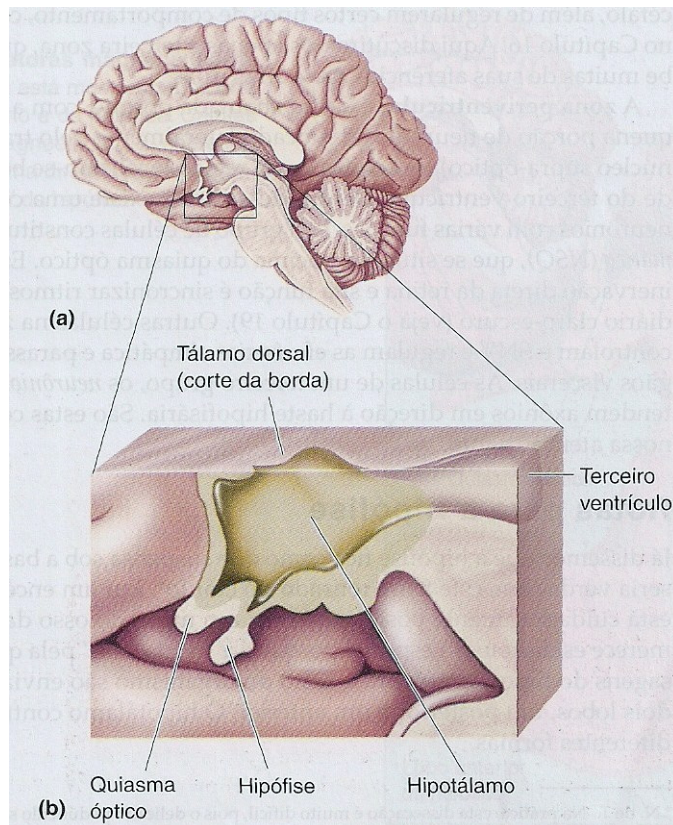


Fonte: Siegel (2006, p. 844)

O hipotálamo é uma pequena parte do cérebro, mas sua importância é inversamente proporcional ao seu tamanho, pois faz parte de muitos circuitos que regulam funções vitais do corpo humano e que se modificam conforme a emoção é afetada: temperatura, pressão arterial, frequência cardíaca, sede e fome. (SANT'ANNA & QUEVEDO, 2004)

Anatomicamente, a hipófise localiza-se posicionada em um nicho do osso da base do crânio. Essa localização demonstra a importância desta glândula, que atua como uma 'porta voz' do hipotálamo encarregando-se de se comunicar com o restante do organismo, onde este controla os dois lobos da hipófise: o anterior (adenohipófise) e o posterior (neurohipófise) (Figura 5). (BEAR et al, 2002; SIEGEL, 2006)

Figura 5 – Localização do Hipotálamo e Hipófise



Fonte: Bear et al (2002, p. 499)



Como pode-se observar na figura, o agrupamento destes núcleos não chegam a 1% da massa cerebral, porém possui grande influência em seu comportamento. (SANT'ANNA & QUEVEDO, 2004; BEAR et al, 2002). O hipotálamo é responsável por controlar a hipófise, dessa forma acaba controlando também todo o sistema endócrino.

Para regular a hipófise, o hipotálamo encarrega-se de realizar esta tarefa indiretamente, através da secreção de hormônios reguladores no sistema hipotalâmico-hipofisário, que chegam até a adenohipófise. Esses hormônios podem tanto estimular quanto inibir a produção e a secreção de hormônios na adenohipófise. (SANT'ANNA & QUEVEDO, 2004)

A hipófise posterior faz parte do encéfalo, já a adenohipófise é uma glândula e tem a função de sintetizar e secretar hormônios que regulam a secreção de outras glândulas, atuando sobre as gônadas, as tireóides, as adrenais e as glândulas mamárias, como mostra a tabela a seguir. (BEAR et al, 2002; SANT'ANNA & QUEVEDO, 2004)

Tabela 1 - Hormônios da hipófise anterior.

Hormônio	Alvo	Ação
Hormônio folículo estimulante (FSH)	Gônadas	Maturação dos óvulos; maturação do esperma
Hormônio luteinizante (LH)	Gônadas	Ovulação; espermatogênese
Hormônio estimulador da tireóide (TSH)	Tireóide	Secreção de tiroxina
Hormônio adrenocorticotrópico (ACTH)	Córtex adrenal	Secreção de cortisol
Hormônio do crescimento (GH)	Todas as células	Estimulação de síntese protéica
Prolactina	Glândulas mamárias	Crescimento das mamas e secreção de leite

Fonte: Bears et al (2002, p. 503)

Os hormônios adeno-hipofisários atuam sobre as gônadas, a tireóide, as adrenais e as glândulas mamárias. Por conseguinte, a adeno-hipófise era descrita como a glândula principal do sistema endócrino. No entanto, o hipotálamo controla a hipófise, tendo, por sua vez, importância ainda maior. Pela ligação vascular entre o hipotálamo e a adeno-hipófise, o primeiro controla o sistema endócrino, secretando hormônios estimuladores ou inibidores da liberação de respectivos hormônios produzidos na adeno-hipófise [...]. (SANT'ANNA & QUEVEDO, 2004, p. 86)

Muitas doenças endocrinológicas estão associadas a alterações de humor, como o hipotireoidismo e doença de Cushing. O sistema límbico age sobre o hipotálamo e este, por sua vez, age sobre a adenohipófise por meio de muitos fatores hipotalâmicos. Dessa forma, a hipófise libera diferentes hormônios que agirão sob diferentes órgãos alvos e estes liberando outros hormônios (FLECK et al, 2004).

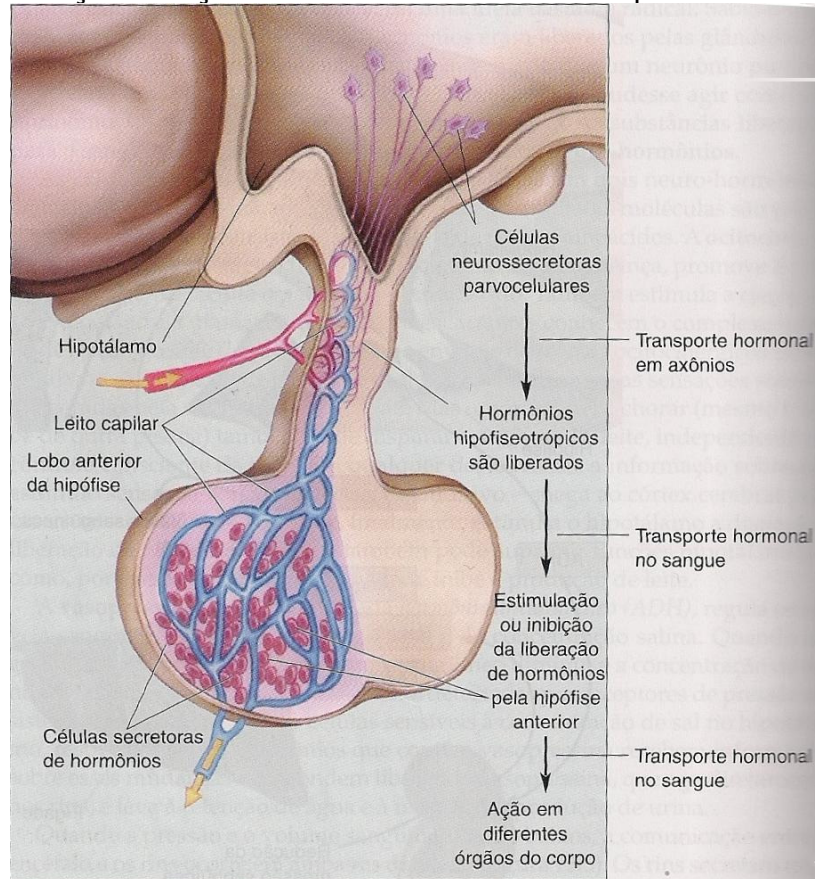
De uma maneira geral, a comunicação hipotálamo/hipófise anterior ocorre através de células neurosecretoras parvocelulares, onde secretam hormônios hipofiseotrópicos em leitos específicos na circulação porta hipotálamo-hipofisária, que chegam na adenohipófise, onde estimulam ou inibem a liberação desses hormônios através de células secretoras.

O lobo anterior está sob o controle de neurônios na área periventricular, chamadas células neurosecretoras parvocelulares. Esses neurônios hipotalâmicos não estendem seus axônios até o lobo anterior; em vez disso, comunicam-se com seus alvos por meio da corrente sanguínea. (BEAR et al, 2002, p. 503)

Prolactina (PRL) é um hormônio pituitário secretado pela adenohipófise, controlada pela influência inibitória dopaminérgica. Numerosos efeitos metabólicos são realizados pela prolactina, mas basicamente tem como efeito a produção de estrogênio/progesterona e a produção de leite (desenvolvimento da glândula mamária e produção das proteínas do leite na durante a gravidez e pós parto) (SANT'ANNA & QUEVEDO, 2004). A atividade serotoninérgica pode estimular a

secreção de prolactina, mas tem um efeito menor em condições normais. (GOLAN et al, 1993; MÉNDEZ et al, 2005). Conforme a Figura 6, observa-se como é a ação desses hormônios a partir do hipotálamo.

Figura 6 – Representação da ação dos hormônios na adenohipófise.



Fonte: Bear et al (2002, p. 504)

A prolactina é o único dos hormônios hipofisários cujo principal mecanismo de controle hipotalâmico é inibitório. Esse controle faz-se por um neurotransmissor, a dopamina, que, por meio do sistema porta hipotalâmico-hipofisário, alcança a hipófise e bloqueia a produção e a liberação da prolactina, ao se ligar nos receptores de membrana dos lactrófios. (NAHAS et al, 2006)

A sucção, o exercício físico, o estresse e o ato sexual são ações consideradas estimulantes para a secreção da prolactina. A dopamina é considerada o principal regulador, entretanto outros neurotransmissores como GABA. Serotonina, histamina e peptídeos como VIP,  $\beta$ -endorfina e neurotensina afetam a sua regulação

e a alteração de qualquer um deles pode causar alterações observadas em transtornos psiquiátricos. Normalmente a produção de prolactina é elevada durante o sono e diminui durante a vigília. (SANT'ANNA & QUEVEDO, 2004)

A prolactina é um hormônio que sua atuação vai além de agir nas glândulas mamárias. Estudos demonstram que muitos transtornos psiquiátricos estão relacionados com a secreção da prolactina, assim como a ação da eletroconvulsoterapia tem demonstrado uma relação direta com este hormônio.

## 4 PROLACTINA

Por muito tempo a prolactina foi considerada como um hormônio exclusivamente hipofisário e sua principal função seria a lactância. Hoje já se sabe que a prolactina não somente está envolvida em inúmeros processos biológicos como é sintetizada e várias partes do corpo, como gônadas, hipotálamo, pâncreas, próstata, rim, intestino, placenta e também no sistema imunológico (monócitos, linfócitos, granulócitos e células NK). Devido a essas características, atualmente, a prolactina não é considerada somente um hormônio, mas também uma citocina. (MÉNDEZ et al, 2005)

Estudos da década de 70 feitos com neurolépticos já demonstravam que a secreção da Prolactina é controlada principalmente pela dopamina, que é responsável pela sua inibição, onde foi observado que o bloqueio do receptor de dopamina induzida por esses medicamentos aumenta a circulação de prolactina no organismo (ÖHMAN et al, 1976). Embora alguns opióides endógenos tem sido considerados responsáveis pelo desencadeamento do aumento da prolactina, alguns estudos tem falhado neste sentido (GOLAN et al, 1993).

A hiperprolactinemia é um distúrbio de hipersecreção hipofisária, comum em mulheres (MAH e WEBSTER, 2002 apud NAHAS et al, 2006) e sua causa está intimamente ligada a o uso de medicamentos inibidores de dopamina como verapamil, heroína e morfina. “A hiperprolactinemia causada por medicamentos é frequentemente sintomática, originando galactorréia, distúrbios menstruais e disfunção sexual” (NAHAS et al, 2009, p. 69).

Estudos demonstram que há uma importante relação entre a hiperprolactinemia e distúrbios psiquiátricos. Pessoas com hiperprolactinemia têm

um histórico significativo de distúrbios psiquiátricos como depressão e ansiedade, como a tabela a seguir demonstra (NAHAS et al, 2006; OLIVEIRA et al, 2000).

Tabela 2 - Distúrbios de ansiedade na amostra de indivíduos hiperprolactinêmicos

Distúrbios	Quantidade
Agorafobia	8
Fobia Social	8
Fobia Simples	6
Ansiedade Generalizada	5
Pânico	2
Hipocondria	1
TOC	1
Outras Ansiedades	5
<b>TOTAL</b>	<b>36</b>

Fonte: Oliveira et al (2000)

Como já descrito, a prolactina exerce uma importante influência em vários processos metabólicos. Os efeitos e a dimensão deste hormônio no comportamento têm sido estudados e ainda são objeto de debate.

Alguns estudos experimentais em animais discutem a influência da ECT no metabolismo monoaminérgico central, que se acredita estar envolvida na patologia química da depressão. Desde 1960, há estudos demonstrando que altos níveis de serotonina estão relacionados a únicas ou múltiplas sessões de ECT e, recentemente, estudos demonstram que as aplicações de ECT estão associadas ao aumento dos receptores pós sinápticos 5-HT<sub>2</sub>, bem como modificações na liberação de noradrenalina e dopamina. (GOLAN et al, 1993).

A aplicação da ECT provoca um rápido aumento no nível de prolactina sérica, observação esta confirmada em estudos em animais e humanos. Foi observado que há um aumento rápido e significativo da prolactina após a indução de convulsão com a aplicação da ECT (GOLAN et al, 1993; MARKIANOS et al, 2002a; Lisanby et al, 1998, WHALLEY et al, 1987). Esse aumento atinge um pico de 15 a 30 minutos e diminui a cada sessão de ECT, o que pode ser relacionado a diminuição

da convulsão conforme seguem as sessões. Essas respostas hormonais não podem ser associadas somente ao estresse, já que há um padrão de aumento nas concentrações hormonais observadas (WHALLEY, 1987)

O aumento da prolactina induzido pela ECT é um importante achado, que pode ser estudado a fim de obter informações sobre as ações nos sistemas neurotransmissores cerebrais, muito provavelmente nos sistemas serotoninérgicos e dopaminérgicos. Este aumento é um reflexo da estimulação cerebral pela eletroconvulsoterapia (MARKIANOS et al, 2002a).

Em um estudo realizado em animais, a ECT administrada em ratos pré-tratados com tiopental causou um aumento de 217% no nível de prolactina sérica (GOLAN et al, 1993). No experimento utilizando o bloqueador dopaminérgico Pimozida sem a aplicação de ECT observou-se um aumento de 280% no nível de prolactina sérica e quando administrada a ECT a média foi de 190%. (GOLAN et al, 1993).

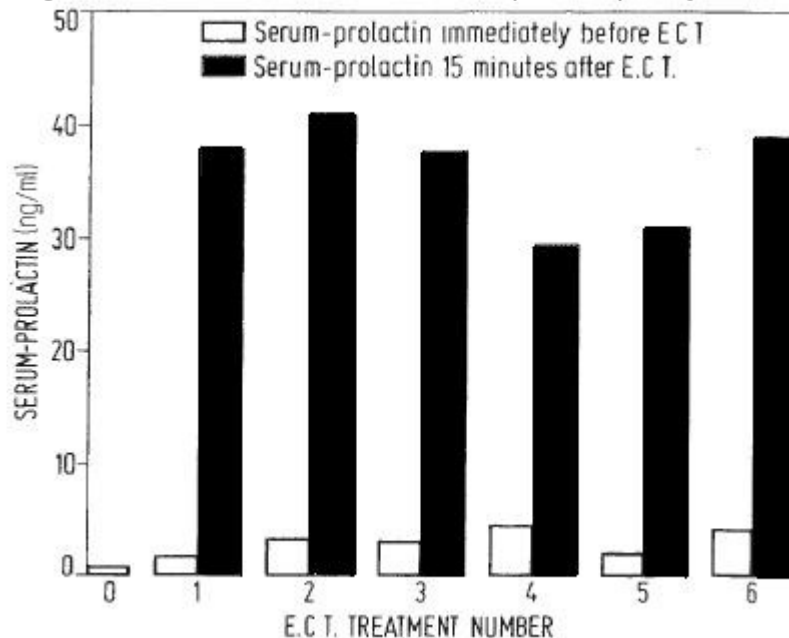
Não há indícios de que fatores como o local do eletrodo e a dosagem elétrica influenciam no resultado final da dosagem da prolactina, ou seja, não há estudos demonstrando que a visão de que a indução de convulsão através de eletrodos diencefálicos são necessários para exercerem efeitos terapêuticos. (LISANBY et al, 1998).

Öhman et al (1976) realizou um estudo com nove pacientes mulheres, todas com histórico de depressão, onde realizou-se a aplicação da ECT para a observação da elevação do nível de prolactina, através de amostras sanguíneas antes da aplicação e 15 min após. Quatro pacientes submetidas a cirurgia ginecológica menor que tinha o mesmo tipo de anestesia intravenosa com o grupo ECT foram estudados como controle. Após a coleta, observou-se que 8 das 9 pacientes estudadas

apresentaram um aumento de 10 à 15 vezes nos níveis de prolactina, atingindo concentrações de 30-60 ng /ml, 15 minutos após a aplicação da ECT, conforme observa-se na figura 4.

Walley (1987) apresenta um estudo com 9 pacientes deprimidos e descreve que, após a aplicação de ECT observou-se um aumento maciço e rápido, entre outros hormônios, nos níveis prolactina e que foram diminuindo conforme a aplicação se repetia.

Figura 7 – Níveis de PRL antes e após a aplicação da ECT.



Fonte: Öhman et al (1976)

O autor descreve que na época em que o estudo foi realizado não haviam explicações para que os picos de prolactina fossem explicados:

We found that age, adjuvant psychotropic drugs, duration of the convulsions, therapeutic response and the number of treatments given had no effect on the prolactin response to ECT. The mechanism of the observed prolactin response to ECT is at present unknown. Perhaps the observed prolactin peak after electric simulation is merely the result of exogenous stress factors,



but the difference in response between the two groups of patients does not accord with this hypothesis (ÖHMAN et al, 1976, p. 937)<sup>1</sup>

A atividade serotoninérgica estimula a secreção da prolactina, mas a diminuição da atividade da serotonina não tem influência neste sentido (GOLAN et al, 1993). Whalley (1987) descreve que as alterações hormonais provocadas pela ECT são acontecem mediante a ativação dos hormônios serotoninérgicos.

Estudos em animais sugerem que sucessivas aplicações de ECT provocam um aumento na atividade dopaminérgica, porém os resultados em humanos ainda são inconclusivos. A libertação de prolactina pela ECT pode ser causada por um aumento transitório na atividade serotoninérgica, e/ou uma inibição transitória da ação dopaminérgica no eixo hipotálamo-hipofisário. (MARKIANOS et al, 2002a).

No estudo com pacientes que utilizavam medicamentos de ativação serotoninérgicos Fenfluramina e o Inibidor seletivo da recaptção de serotonina Clomipramina durante o curso do tratamento com ECT, Markianos et al (2002b) observou o aumento do nível de prolactina apenas com a utilização de Fenfluramina, sugerindo que este medicamento aumenta o nível de serotonina e provavelmente tem ações agonistas do receptor.

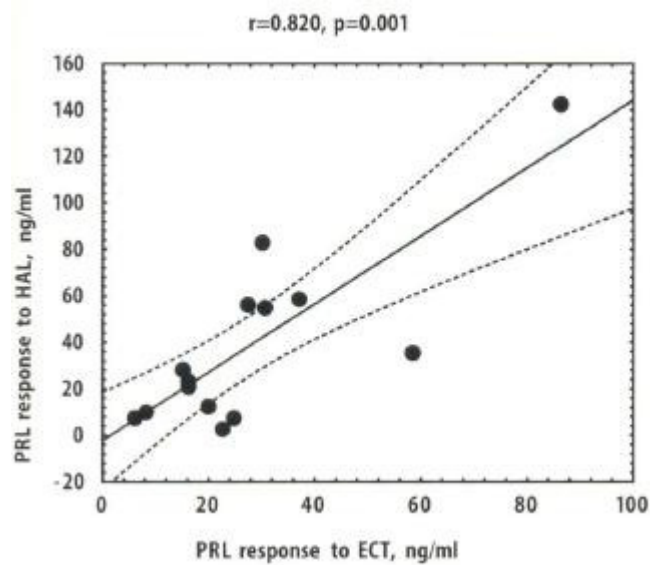
Markianos et al (2002a) realizou um estudo com 15 pacientes depressivos do sexo masculino, com 15 indivíduos no grupo de controle para avaliar a resposta da prolactina com o agente serotoninérgico clomipramina e o agente dopaminérgico haloperidol, após a aplicação da ECT, buscando correlações entre o aumento da prolactina durante a aplicação da eletroconvulsoterapia. Concluiu que há uma

---

<sup>1</sup> Nós descobrimos que a idade, drogas psicotrópicas, duração das convulsões, resposta terapêutica e o número de tratamentos não tiveram nenhum efeito sobre a resposta de prolactina para a ECT. O mecanismo da resposta observada de prolactina para ECT é atualmente desconhecido. Talvez o pico de prolactina observada após simulação elétrica é meramente o resultado de fatores de stress exógenos, mas a diferença na resposta entre os dois grupos de pacientes não está de acordo com esta hipótese.

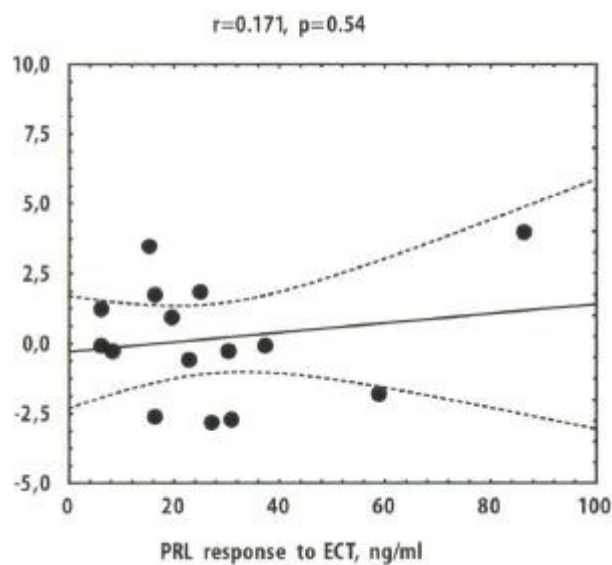
relação entre a alta da prolactina após a aplicação da ECT com a aplicação de haloperidol, que demonstram uma resposta do sistema dopaminérgico central. Nos gráficos a seguir, Markianos et al (2002a) demonstra a relação entre o aumento do nível de prolactina aos medicamentos administrados (haloperidol e clomipramina respectivamente).

Figura 8 – Níveis de PRL administrada com HAL



Fonte: Markianos (2002a)

Figura 9 – Níveis de PRL administrada com CMI



Fonte: Markianos (2002a)

Conforme o autor apresenta, o primeiro gráfico, representando pacientes que utilizaram haloperidol (HAL), apresenta níveis de prolactina significativos, diferentemente dos pacientes da tabela seguinte, que utilizaram clomipramina (CMI), onde o autor considera como resultados não significantes.

## 5 DISCUSSÃO

A psicopatologia da depressão é um tema que apresenta muitas publicações a respeito de seu tratamento, assim como a ECT. Nos trabalhos estudados alguns artigos abordaram apenas o tema da eficácia da ECT (FLECK et al, 2001; MOSER et al, 2005; SOUZA, 1999; SALLEH, 2006), sem apresentar ou sugerir mecanismos de ação desta técnica. É notável que o mecanismo de ação da eletroconvulsoterapia seja ainda obscuro, sem uma explicação próxima do absoluto.

Como foi observado, as publicações encontradas que abordam a hipótese da prolactina na ECT foram escassos. É importante fazer a diferenciação de estados hiperprolactinêmicos, onde há um aumento crônico dos níveis de prolactina (NAHAS et al, 2006), aos picos de prolactina estudados após a aplicação da ECT, onde há um rápido e significativo aumento dos níveis deste hormônio. (MARKIANOS, 2002a; MARKIANOS, 2002b; WHALLEY et al, 1987)

Estudos neuroquímicos da depressão tem demonstrado que o sistema monoaminérgico tem um alteração particular, embora outros sistemas também demonstrem alterações (FLECK et al, 2004). Em relação à hipótese da prolactina durante a aplicação da ECT, nota-se que ocorre uma inibição do sistema dopaminérgico e uma liberação do sistema serotoninérgico. Com isto, pode-se concluir que a ação da ECT, provocando uma liberação do sistema serotoninérgico, contribui para a diminuição dos sintomas depressivos e a inibição do sistema dopaminérgico contribui para o pico do nível de prolactina. Desta forma nota-se que a prolactina é um mecanismo biológico que demonstra que a ECT funcionou e que a ação de remissão de sintomas está mais ligado à ação serotoninérgica. (MARKIANOS, 2002a; MARKIANOS, 2002b)

Da mesma forma que não há indícios de que eletrodos diencefálicos são necessários para causar um efeito terapêutico na ECT, é importante ressaltar que, ao utilizar o mecanismo biológico da ECT como indicador da eficácia em relação ao local dos eletrodos e do estímulo elétrico, Lisanby (1998) não considerou como um indicador útil.

Por fim, é importante iniciar uma desconstrução histórica da eletroconvulsoterapia como tratamento antidepressivo e de outras patologias. De uma maneira geral, observa-se um preconceito em relação a esta técnica como tratamento entre os profissionais de psicologia, bem como nos corredores das universidades. O estudo neurobiológico é muito importante para uma melhor compreensão do indivíduo, seu sofrimento e sua patologia e os cursos de psicologia precisam ampliar o estudo neste campo.

## REFERÊNCIAS

- ANTUNES, Paula Barros et al. **Eletroconvulsoterapia na depressão maior: aspectos atuais.** Rev. Bras. Psiquiatr. 2009, vol.31, suppl.1, pp. S26-S33.
- BEAR, Mark F.; CONNORS, Barry W.; PARADISO, Michael A. **Neurociências: desvendando o sistema nervoso.** Porto Alegre: Artmed, 2002.
- BUSNELLO, João Vicente et al. Eletroconvulsoterapia. In: KAPCZINSKI, Flávio; QUEVEDO, João; IZQUIERDO, Iván Antonio. . **Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos.** 2. ed Porto Alegre: Artmed, 2004
- DSM-IV-TR (2002). **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais.** (tradução) Claudia Dornelles. 4.ed. Texto revisado. São Paulo, Artmed.
- DALGALARRONDO, Paulo. **Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais.** 2.ed Porto Alegre: Artmed, 2008.
- FLECK, Marcelo Pio de Almeida et al. **Diagnóstico e tratamento da depressão.** Projeto Diretrizes – Assoc. Bras. de Psiquiatria. 2001.
- FLECK, Marcelo Pio de Almeida et al. Depressão. In: KAPCZINSKI, Flávio; QUEVEDO, João; IZQUIERDO, Iván Antonio. . **Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos.** 2. ed Porto Alegre: Artmed, 2004
- GOLAN, David; AHARONI, Ariel; HALBREICH, Uriel. **Prolactin Response to electroconvulsive shock in anesthetized rats.** J. Psiquiatr. RS, vol 27, No 3, pp. 235-240, 1993
- GROVER, Sandeep; MATOO, Surendra Kumar; GUPTA, Nitin. **Theories on mechanism of action of electroconvulsive therapy.** German Journal of Psychiatry, 2005
- LISANBY, Sarah H. et al. **Prolactin response to eletroconvulsive therapy : effects of electrode placement and stimulus dosage.** Society of Biological Psychiatry Vol. 43 no 2, pp 146-155, 1998
- MARKIANOS, Manolis; HATZIMANOLIS, John; LYKOURAS, Lefteris. **Relationship between prolactin responses to ECT and dopaminergic and serotonergic responsivity in depressed patients.** Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci, vol 252 no 4, pp 166-171, 2002a.

MARKIANOS, Manolis; HATZIMANOLIS, John; LYKOURAS, Lefteris. **Serotonergic and dopaminergic neuroendocrine responses of male depressive patients before and after a therapeutic ECT course**; Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci, vol 252 no 4, pp 172-176, 2002b.

MENDEZ, Isabel; CARINO, Cecilia; DIAZ, Lorenza. **La prolactina en el sistema inmunológico**: aspectos de síntesis y efectos biológicos. Rev. invest. clín. 2005, vol.57, n.3, pp. 447-456

MOSER, Carolina Meira; LOBATO, Maria Inês; BELMONTE-DE-ABREU, Paulo. **Evidências da eficácia da eletroconvulsoterapia na prática psiquiátrica**. Rev. psiquiatr. Rio Gd. Sul vol.27 no.3 Porto Alegre Set./Dez. 2005

NAHAS, Eliana Aguiar Petri et al. **Estados hiperprolactinêmicos**: inter-relações com o psiquismo. Rev. psiquiatr. clín., 2006, vol.33, n.2, pp. 68-73.

OLIVEIRA, Miriam C. et al. **Hiperprolactinemia e distúrbios psiquiátricos**. Arq. Neuropsiquiatr. Vol 58 no 3, pp. 671-676, 2000.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DA SAÚDE; CENTRO COLABORADOR DA OMS PARA CLASSIFICAÇÃO DE DOENÇAS EM PORTUGUÊS. **CID-10**: Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde. 10.ed. rev. São Paulo: EDUSP, 2007

ÖHMAN, Rolf et al. **Prolactin response to electroconvulsive therapy**. The lancet. Out. 1976

PASTORE, Daniele Lauriano et al. **O uso da eletroconvulsoterapia no instituto de psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro no período de 2005 a 2007**. Rev Psiquiatr, RS, 2008. Vol 30, no 3, pp 175-181

SALLEH, Mohamed Abou; PAPAKOSTAS, Ioannis; ZERVAS, Ioannis and CHRISTODOULOU, George. **Eletroconvulsoterapia**: critérios e recomendações da Associação Mundial de Psiquiatria. Rev. psiquiatr. clín. 2006, vol.33, n.5, pp. 262-267

SANT'ANNA, Márcia Kauer; QUEVEDO, João. Psiconeuroendocrinologia. In: KAPCZINSKI, Flávio; QUEVEDO, João; IZQUIERDO, Iván Antonio. . **Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos**. 2. ed Porto Alegre: Artmed, 2004

SIEGEL, George J. **Basic neurochemistry**: molecular, cellular and medical aspects. 7th ed. Massachussetts: Elsevier, 2006

SOUZA, Fábio Gomes de Matos e. **Tratamento da depressão**. Rev. Bras. Psiquiatr. 1999, vol.21, suppl.1, pp. 18-23

WHALLEY, Lawrence J. et al. **Selective effects of ECT on hypothalamic-pituitary activity**. Psychological Medicine. 1987, vol 17, no 2, pp. 319-328.