

# RELATO DE CASO

por **GUILHERME LOZI ABDO<sup>1,2</sup>**, **LUCIANA SARIN<sup>1</sup>**, **MARCO AURÉLIO ANDRADE<sup>1,2</sup>**, **MARINA O. ROSA<sup>2</sup>**, **JOSÉ ALBERTO DEL PORTO<sup>1</sup>** e **MOACYR ALEXANDRO ROSA<sup>1,2</sup>**

# ARTIGO

## INDUÇÃO DE EPISÓDIO MANÍACO COM SINTOMAS PSICÓTICOS DURANTE TRATAMENTO PARA DEPRESSÃO MAIOR COM ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA DE REPETIÇÃO: RELATO DE CASO E POSSÍVEIS FATORES DE RISCO.

## INDUCTION OF A MANIC EPISODE WITH PSYCHOTIC SYMPTOMS DURING REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION TREATMENT IN A PATIENT WITH MAJOR DEPRESSION: CASE REPORT AND POSSIBLE RISK FACTORS.

### INTRODUÇÃO

**A** Estimulação Magnética Transcraniana de repetição (EMTr) é um eficiente tratamento de estimulação seletiva que tem sido usada principalmente no tratamento de transtornos de humor, especialmente na depressão unipolar. Foi aprovada nos EUA pelo FDA (Food and Drugs Administration) em outubro de 2008 para tratamento de depressão maior sem resposta a pelo menos um antidepressivo<sup>1,2</sup>. Também foi recentemente aprovada no Brasil, por resolução do Conselho Federal de Medicina (1.986/2012), e as indicações estabelecidas foram depressão uni e bipolar, alucinações auditivas na esquizofrenia e planejamento de neurocirurgia. Diversas revisões e meta-análises têm concluído que a EMTr tem efeitos terapêuticos na depressão, com poucos efeitos colaterais quando medidas de segurança são adequadamente empregadas<sup>3,4</sup>. A maior parte dos estudos abertos e controlados utiliza a estimulação de alta frequência (5 a 20 Hz) sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (CPFDLE)<sup>1</sup>. Recente meta-análise concluiu que a EMTr de alta frequência é superior ao placebo e pode ser tão eficaz quanto os antidepressivos disponíveis no mercado atualmente<sup>5</sup>.

Esta nova modalidade de tratamento tem diversas vantagens em relação a outras formas de neuroestimulação, como a maior segurança, baixo índice de efeitos colaterais e a possibilidade de estimular regiões do cérebro de forma mais focal<sup>2</sup>.

Os efeitos colaterais costumam ser leves e transitórios. Os mais comuns são cefaleia, tontura, náusea e dor no local da aplicação<sup>6</sup>. Entre as reações mais graves está a mania induzida. Há relatos na literatura de mania induzida com uso de baixa (< 1 Hz) e alta frequência, porém, a maioria dos casos tinha o diagnóstico de transtorno bipolar previamente<sup>7</sup> e não houve nenhum relato de sintomas psicóticos associados.

Nosso objetivo é relatar a indução de episódio maníaco com sintomas psicóticos durante tratamento para episódio depressivo com estimulação magnética transcraniana de repetição.

### RELATO DE CASO

Relatamos o caso de uma mulher de 39 anos que apresentava sintomas compatíveis com depressão maior (DSM-IV). Referia ser seu primeiro episódio e se queixava de tristeza, diminuição de interesse por suas atividades, fadiga, falta de energia, episódios de irritabilidade, insônia e perda de peso. Havia feito uso de antidepressivos, como paroxetina e citalopram por 6 meses, sem qualquer manifestação de sintomatologia maniforme. Quando procurou nosso serviço para tratamento com EMTr, estava em uso de bupropiona 300 mg ao dia.

As sessões de EMTr foram realizadas com um estimulador magnético Neuro – MS® (Neurosoft, Ivanova, Rússia), o qual é aprovado pela ANVISA para uso clínico no Brasil. Foi estimulado o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, com frequência de 10 Hz por 10 segundos, com intervalo entre as séries de 20 segundos, durante 15 minutos, com intensidade de 100% do limiar motor individual, totalizando 30 séries por dia. A paciente foi submetida a aplicações diárias por duas semanas (total de 10 sessões), apresentando remissão dos sintomas depressivos. Passou a fazer sessões de manutenção, com os mesmos parâmetros. Inicialmente 2 sessões semanais por 4 semanas; Depois 1 sessão por semana por 04 semanas mais 2 sessões quinzenais em seguida. Uma semana após o término das sessões, começou a apresentar humor expansivo, aumento das atividades, inquietação psicomotora, pressão por falar, ideias grandiosas e aceleração do pensamento. Durante entrevista, chamou o médico de padre, disse que se sentia bem e que já havia sido curada. Cantarolava de forma inadequada e dançava na frente do entrevistador. Segundo os familiares, a alteração do comportamento começou de forma gradativa, com idas frequentes da paciente a lojas, chegando a fazer compras exageradas. A bupropiona foi descontinuada e introduzida olanzapina 10 mg ao dia, associada ao lítio, o qual foi titulado até 900 mg ao dia. Após duas semanas, houve remissão dos sintomas maniformes. Não ha-



via relato de história de transtorno bipolar na família.

Discussão: Assim como os antidepressivos e a eletroconvulsoterapia, a EMTr está associada ao risco de virada maníaca, especialmente em portadores de transtorno bipolar<sup>5,8</sup>. Há relatos de mania induzida em EMTr de alta e baixa frequência em pacientes com depressão uni e bipolar após estimulação no córtex prefrontal esquerdo<sup>9</sup>. A maioria dos relatos de caso publicados referentes à mania induzida por EMTr incluiu pacientes com depressão bipolar tratados com alta frequência no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo. Também foi relatado de forma mais frequente história positiva de depressão bipolar e menos frequentemente depressão unipolar<sup>10,11</sup>.

A maior parte dos relatos mostrou um início mais rápido do episódio maníaco, geralmente durante as sessões, enquanto que em nosso caso, os sintomas surgiram poucos dias após a finalização do tratamento. Apesar do uso do antidepressivo, há uma significativa relação temporal entre o tratamento com EMTr e o início dos sintomas maníacos. De forma mais provável, podemos atribuir este episódio como um efeito intrínseco da EMTr, pois nenhum medicamento havia desencadeado tais sintomas previamente. Há relatos que evidenciam a virada maníaca induzida por EMTr sem uso concomitante de antidepressivo<sup>2</sup>. Também parece razoável postular que o uso da bupropiona possa ter contribuído de alguma forma para facilitar o surgimento dos sintomas maníacos. Apesar da sugerida relação causal entre EMTr e mania, a taxa global ao longo de 53 estudos controlados randomizados para depressão parece ser baixa (0,84% de mania para EMTr ativa vs. 0,73% para EMTr placebo) e ainda baixa para taxas de virada em pacientes com transtorno bipolar em uso de estabilizadores de humor (2,3 - 3,45%)<sup>9</sup>.

Os potenciais efeitos colaterais da EMTr devem ser investigados para que possamos ter um tratamento mais eficaz e seguro. Alguns estudos de neuroimagem têm mostrado que a EMTr pode influenciar a atividade de regiões cerebrais mais profundas, como gânglios basais e tálamo, porém, permanece desconhecida a possível estimulação serotoninérgica induzida pela EMTr<sup>1</sup>. Há descrição de síndrome serotoninérgica causada por associação de EMTr e antidepressivo<sup>1</sup>. Portanto, é importante compreender os mecanismos neurobiológicos envolvidos, principalmente a natureza das mudanças induzidas e as regiões cerebrais afetadas neste fenômeno<sup>3</sup>.

Alguns autores sugerem que a extensão da duração do tratamento para mais de 10 sessões aumentaria a eficácia antidepressiva<sup>12-13-14</sup>. Portanto, um paciente submetido a maior número de sessões pode apresentar maior risco para virada maníaca. Em nos-

so caso, as sessões de manutenção podem ter contribuído para a manifestação dos sintomas. Também é preciso compreender se a frequência do estímulo ou sessões, o número de pulsos por sessão e a intensidade e duração do estímulo desempenham algum papel na manifestação dos sintomas maníacos.

A ocorrência de virada maníaca em grupos placebo, em estudos controlados e em outras formas de tratamento, sugere que este fenômeno é pelo menos em parte atribuído ao curso natural do transtorno<sup>12</sup>.

Dessa forma, no que tange ao tratamento com EMTr, devemos pesquisar os mesmos fatores de risco ponderados na clínica ao se introduzir um antidepressivo, como história pessoal e familiar de transtorno bipolar, início precoce do transtorno de humor, ativação com uso de antidepressivo e história de sintomas hipo/maníacos<sup>12</sup>.

Outro possível fator de risco é a rápida resposta às aplicações de EMTr. Alguns relatos apontam remissão completa com poucas sessões e subsequente evolução com sintomas maníacos, evidenciando significativa relação causal. Em contrapartida, um estudo controlado duplo-cego relatou que a indução para mania não ocorreu antes de 3 semanas de aplicações de EMTr<sup>15</sup>. Outro fator a ser considerado é a associação de antidepressivo e EMTr, o que pode facilitar a eclosão do quadro maníaco. Uma revisão mostrou três casos de pacientes com depressão unipolar e nove casos de depressão bipolar que apresentaram virada maníaca recebendo EMTr. Dos doze pacientes relatados, sete faziam uso de antidepressivos como monoterapia ou associados a estabilizadores de humor<sup>12</sup>.

Alguns trabalhos apontam como possível fator de risco para virada maníaca o uso de maior frequência (20 Hz) nas aplicações e maior número de pulsos por dia, concluindo que a diminuição de ambos os parâmetros pode ser um fator preventivo na indução de sintomas maníacos, mesmo em pacientes que apresentaram tais sintomas<sup>8</sup>. Essa observação sugere que a ocorrência da virada não é uma contraindicação absoluta para uso posterior, desde que se considere a diminuição da frequência e menor quantidade total de pulsos ao final do tratamento e a individualização para cada paciente<sup>12</sup>.

Alguns autores propõem que pacientes que possuem mais fatores de risco para virada maníaca mantenham o uso de um estabilizador de humor se submetidos à EMTr, o que pode ser considerado um fator protetor. No entanto, não há estudos que indiquem uma medicação específica na prevenção de uma virada maníaca, desde que não há conhecimento conclusivo sobre a interação entre essas medicações e EMTr<sup>12</sup>.

# RELATO DE CASO

por **GUILHERME LOZI ABDO<sup>1,2</sup>**, **LUCIANA SARIN<sup>1</sup>**, **MARCO AURÉLIO ANDRADE<sup>1,2</sup>**, **MARINA O. ROSA<sup>2</sup>**, **JOSÉ ALBERTO DEL PORTO<sup>1</sup>** e **MOACYR ALEXANDRO ROSA<sup>1,2</sup>**

# ARTIGO

Mais pesquisas são necessárias para melhor compreensão da fisiopatologia da indução maníaca associada à EMTr. Tal fenômeno aponta provavelmente para um evento adverso decorrente da EMTr<sup>2</sup>.

Neste relato, enfatizamos que os clínicos estejam atentos sobre um possível risco de virada maníaca induzida pelas aplicações de EMTr, mesmo em pacientes que não possuem sintomas prévios e história familiar de transtorno bipolar.

*Correspondência:*  
Guilherme Lozi Abdo  
Rua Vergueiro, 1855 - conjunto 46  
CEP: 04101-000  
Vila Mariana - São Paulo, SP

*Não há conflito de interesses*



## Referências

- 1. Rachid F; Golaz J; Bondolfi G; Bertschy G Induction of a mixed depressive episode during rTMS treatment in a patient with refractory major depression. *World J Biol Psychiatry*. 2006; 7:261-4.
- 2. Dolberg OT; Schreiber S; Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation-induced switch into mania: a report of two cases. *Biol Psychiatry*. 2001; 49:468-70.
- 3. Post A; Keck ME. Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry: what do we know about the neurobiological mechanisms? *J Psychiatr Res*. 2001; 35:193-215.
- 4. Huang CC; Su TP; Shan IK. A case report of repetitive transcranial magnetic stimulation-induced mania. *Bipolar Disord*. 2004; 6:444-5.
- 5. Gijssman HJ. Mania after transcranial magnetic stimulation in PTSD. *Am J Psychiatry*. 2005; 162:398; author reply 398-400.
- 6. Schutter DJ. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychological Medicine*. 2009, 39: 65 - 75.
- 7. Xia G, Gajwani P, Muzina DJ, Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ and Calabrese JR. Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression: focus on repetitive transcranial magnetic stimulation. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2008, 11: 119 - 130.
- 8. Hausmann A; Kramer-Reinstadler K; Lechner-Schoner T; Walpoth M; Rupp Cl; Hinterhuber H. Can bilateral prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) induce mania? A case report. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65:1575-6.
- 9. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009; 120:2008-39.
- 10. Michael N; Erfurth A. Treatment of bipolar mania with right prefrontal rapid transcranial magnetic stimulation. *J Affect Disord*. 2004; 78:253-7.
- 11. Erfurth A; Michael N; Mostert C; Arolt V. Euphoric mania and rapid transcranial magnetic stimulation. *Am J Psychiatry*. 2000; 157:835-6.
- 12. Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, Daskalakis ZJ, de Castella A, Kulkarni J. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*. 2003, 60: 1002 - 8.
- 13. Avery DH, Holtzheimer PE, Fawaz W, Russo J, Neumaier J, Dunner DL, Haynor DR, Claypoole KH, Wajdik C, Roy-Byrne P. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biological Psychiatry*. 2006; 59:187-194.
- 14. Loo CK, Mitchell PB, McFarquhar TF, Malhi GS, Sachdev PR. A sham-controlled trial of the efficacy and safety of twice-daily rTMS in major depression *Psychological Medicine*. 2007; 37:341-9
- 15. Dolberg OT, Dannon P N, Schreiber S, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in patients with bipolar depression a double blind, controlled study. *Bipolar Disord*. 2002; 4 (suppl. 1): 94-5.

## TRANSTORNOS DO HUMOR E SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO: UM MODELO DE INTERAÇÃO

## MOOD DISORDERS AND AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM: AN INTERACTION MODEL

**T**entativas de compreender o papel do cérebro na mania e depressão iniciaram de fato somente no final dos anos 1950, com a revolução psicofarmacológica. Novas técnicas possibilitaram caracterizar a função dos neurotransmissores, assim como novas estratégias bioquímicas foram desenvolvidas, mas sempre de forma isolada.

Nos últimos anos ficou clara a necessidade de um modelo do adoecimento mental que represente o ser humano de forma integrada, sistêmica, muito mais que a soma de suas partes<sup>1</sup>. Apesar de ainda dissociado, o estudo dos transtornos mentais tem demonstrado que o quadro clínico é resultado de uma interação complexa, dinâmica, entre a desregulação de sistemas de sinalização e a ativação de mecanismos fisiológicos de feedback existentes, destinados a compensar modificações excessivas. Dessa maneira, a constelação de sintomas, não apenas os de humor, mas também os autonômicos, endócrinos, os determinantes do ritmo sono/vigília e da atividade circadiana, reflete tanto o estágio e a progressão da doença como características individuais peculiares que conferem a heterogeneidade à apresentação clínica. À luz dessa complexidade e propriedades dinâmicas do sistema, são esperadas estratégias de pesquisa que examinem variáveis bioquímicas e endócrinas sujeitas a um alto grau de variabilidade intrínseca, utilizando não somente análises transversais, mas também desenhos longitudinais ao longo do tempo em pacientes individuais<sup>2</sup>.

Além da sintomatologia psiquiátrica, os pacientes bipolares experimentam certas condições médicas gerais em uma taxa maior que o público em geral. Uma parte dessa morbidade está associada aos efeitos adversos dos medicamentos para tratar o transtorno e ao estilo de vida, como por exemplo, a síndrome metabólica. Em outros casos, a etiologia da comorbidade não é inteiramente compreendida.<sup>2</sup>

A doença cardiovascular explica a maior parte da mortalidade observada com a síndrome metabólica. Mesmo quando todos os sintomas da síndrome metabólica são controlados, o transtorno bipolar continua a ser um risco independente para mortalidade

cardiovascular<sup>3</sup>. Em um estudo de longo prazo que acompanhou um grupo de 406 pacientes por mais de 30 anos, a mortalidade por eventos cardiovasculares ficou em segundo lugar, atrás apenas do suicídio, como causa de morte em portadores de transtorno bipolar<sup>3</sup>.

Mecanismos diversos como a maior agregação plaquetária e a inflamação sistêmica foram propostos em pacientes deprimidos<sup>5</sup>, mas a literatura ainda carece de maiores discussões sobre o assunto. Recentemente foi levantada a seguinte questão: "Pode o transtorno bipolar ser considerado como uma doença inflamatória multisistêmica?". Concluíram que a comorbidade cardiovascular no transtorno pode ser visto não apenas como consequência do mau comportamento em relação à saúde ou pelo uso de medicações, mas de fato como uma manifestação de um mesmo processo inflamatório geral<sup>6</sup>.

Talvez a concepção não seja tão recente. A íntima conexão entre o cérebro e o coração foi enunciada por Claude Bernard há mais de 150 anos. A obra do grande fisiologista francês é considerada por alguns como o lançamento das bases para a neurociência moderna. Seu trabalho foi um dos primeiros a investigar sistematicamente as conexões entre os órgãos periféricos, incluindo o coração e o cérebro<sup>7</sup>.

Portanto apresentamos aqui a proposta de um modelo de integração neurovisceral aonde a integração cérebro e coração será representada pela atividade cardíaca. A atividade cardíaca e seu índice mais conhecido como variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é determinada por mecanismos intrínsecos cardíacos e pela atividade conjunta dos nervos simpático e parassimpático (vago) no nodo sinoatrial. Em condições saudáveis ambos os ramos do sistema nervoso autônomo são tonicamente ativos, com atividade simpática associada com a aceleração da frequência cardíaca e atividade parassimpática associados com a desaceleração da frequência cardíaca. Consistente com as observações de Claude Bernard sugere-se então que a atividade cortical module a função cardiovascular. Um extenso corpo de pesquisa tem sido direcionado



## **GUILHERME LUIZ L. WAZEN<sup>1</sup>, MOACIR FERNANDES DE GODOY<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Médico Psiquiatra pela Associação Brasileira de Psiquiatria; Preceptor do Ambulatório de Transtornos do Humor da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (Famerp)

<sup>2</sup> Professor Adjunto no Departamento de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (Famerp)

para identificar as vias pelas quais este controle neural é alcançado. Por exemplo, Benarroch<sup>8</sup> descreveu a rede central autonômica (RCA). A saída da RCA tem conexões com o nodo sinoatrial do coração através do gânglio estrelado e do nervo vago. Importante lembrar que a saída da RCA está sob controle inibitório tônico via neurônios GABAérgicos no núcleo do trato solitário (NTS). O uso da neuroimagem forneceu evidências de que a atividade do córtex pré-frontal está associada com a função vagal. Da mesma forma foi demonstrada que a atividade do córtex pré-frontal ventro medial manifesta-se na análise dos sinais cardíacos enviados pela via vagal eferente<sup>9</sup>. Não seria de se estranhar se logo fizéssemos um link com as citadas regiões cerebrais e suas alterações no transtorno bipolar aonde têm um predomínio da atividade subcortical sobre a cortical, com hiperatividade da amígdala e hipoatividade cortical.

O modelo de integração neurovisceral sustenta que a experiência consciente das emoções requer a transmissão de informação afetiva subcortical para o córtex cerebral, e que as influências “de cima para baixo”(córtex-subcórtex) tem um efeito modulatório sobre os centros subcortical que moldam a natureza da experiência subjetiva. O feedback de “cima para baixo” a partir de estruturas córtex-subcórtex é necessária para a experiência emocional consciente ocorrer. Isto é consistente com o princípio mais geral que a inibição serve para “esculpir” a ação excitatória neural em todos os níveis do neuroeixo para produzir respostas contextuais adequadas às exigências ambientais<sup>7</sup>. Temos aqui, portanto, um modelo inibitório integrado entre coração e cérebro, aonde o comportamento do primeiro serviria como uma variável psicofisiológica do segundo.

Tem sido proposto que o córtex pré-frontal seria levado a um estado “offline” durante uma ameaça, deixando os processos que regulam o comportamento de maneira automatizada. Esta inativação seletiva pré-frontal pode ser adaptativa, facilitando predominantemente comportamentos não volitivos associados a estruturas neurais subcortical como a amígdala para organizar respostas sem atraso a partir do córtex pré-frontal (mais deliberativo e conscientemente orientado). Na sociedade moderna, no entanto, a inibição, a resposta atrasada, e flexibilidade cognitiva são vitais para o ajuste de sucesso e auto-regulação, e dessa forma, a inatividade pré-frontal prolongada pode levar a hipervigilância e perseveração.

De fato concluímos que a regulação dos sistemas fisiológicos é importante para o binômio saúde/doença e esta tem sido associada à função vagal e VFC. Recentemente foram reunidos dados ligando a VFC com a regulação da glicose plasmática, função do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e inflamação sistêmica. Além

disso, grandes estudos epidemiológicos têm mostrado que redução da VFC é um fator de risco para mortalidade e morbidade<sup>9</sup>. Em 2004 a Food and Drug Administration (FDA) aprovou o uso da estimulação do nervo vago (ENV) para o tratamento da Depressão Maior refratária ao tratamento medicamentoso, pegando carona em sua indicação prévia para epilepsia refratária e a melhora nos escores dos sintomas afetivos destes pacientes<sup>10</sup>. As conexões sensoriais do vago projetam-se para várias regiões do cérebro, incluindo o locus ceruleus e outras regiões implicadas na regulação do humor.

Tomados em conjunto há uma crescente evidência para o papel importante que o nervo vago tem na regulação de uma ampla gama de sistemas fisiológicos, assim como na resposta afetiva. Por isso, é proposta a importância da VFC como um provável marcador de desregulação afetiva no transtorno bipolar.

*Endereço para contato:  
Guilherme Luiz Lopes Wazen  
Rua Francisco Gilgloti, 180, apto 22  
CEP: 15091280 São José do Rio Preto - SP  
Email: gwazen@yahoo.com.br*

*Declaro não haver qualquer fonte de financiamento ou conflito de interesse para o artigo acima.*

# COMUNICAÇÃO BREVE

por **GUILHERME LUIZ LÓPES WAZEN**<sup>1</sup>,  
**MOACIR FERNANDES DE GODOY**<sup>2</sup>

# ARTIGO

## Referências

- 1.Câmara FP. Dinâmica não-linear e psiquiatria: a natureza dinâmica das doenças mentais. *Rev Latinoam Psicopat Fund.* 2008; 11: 105-118.
- 2.Goodwin FK, Jamison KR. *Maniac-Depressive Illness.* 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2007.
- 3.Norton B, Whalley, LJ. Mortality of a lithium treated population. *Br J Psychiatry.* 1984; 145: 277-282.
- 4. Angst J, Gamma A, Lewinsohn P. The evolving epidemiology of bipolar disorder. *World Psychiatry.* 2002; 1: 146-148.
- 5.Musselman DL, Tomer A, Manatunga AK, Knight BT, Porter RM, Kasey S, Marzec U, Harker LA, Nemeroff CB. Exaggerated platelet reactivity in major depression. *Am J Psychiatry.* 1996; 153: 1313-1317.
- 6.Leboyer M, Soreca I, Scott J, Frye M, Henry C, Tamouza R, Kupfer DJ. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease?. *J Affect Disord.* 2012; 141: 1-10.
- 7. Thayer JF, Lane RD. Claude Bernard and the heart-brain connection: Further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neuroscience and Behavioral Reviews.* 2009; 33: 81-88.
- 8.Benarroch EE. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clinic Proceedings.* 1993; 68: 988-1001.
- 9.Thayer JF, Ahs F, Fredrikson M, Sollers JJ, Wager TD. A meta-analysis of heart rate variability as a marker of stress and health. *Neuroscience and Behavioral Reviews.* 2012; 36: 747-756.
- 10.Nemeroff CB, Mayberg HS, Krahl SE, McNamara J, Frazer A, Henry TR, George MS, Charney DS, Brannan SK. VNS therapy in treatment-resistant depression: clinical evidence and putative neurobiological mechanisms. *Neuropsychopharmacology.* 2006; 31: 1345-1355.