

Resumo

Introdução

A Perturbação Obsessivo-Compulsiva é uma doença complexa, cujo quadro clínico é caracterizado pela presença de obsessões (pensamentos, imagens ou impulsos intrusivos e repetitivos, inaceitáveis ou indesejados pelo doente e que geram resistência) e compulsões (actos essencialmente repetitivos e estereotipados). A terapêutica médica desta doença tem a componente farmacológica, que se baseia na administração de Inibidores da Recaptação de Serotonina, e na componente psicológica, com Terapia Cognitivo-Comportamental. No entanto, cerca de 10% dos doentes são refractários ao tratamento médico, mesmo utilizando-se um leque variado de estratégias terapêuticas.

Assim, métodos de neurocirurgia e neuromodulação têm sido utilizados na tentativa de resolução destes casos refractários. A Estimulação Cerebral Profunda, utilizada com sucesso no tratamento da Doença de Parkinson e outras patologias neuromotoras surge então como uma possível alternativa na terapêutica da Perturbação Obsessivo-Compulsiva.

Objectivos

O objectivo deste trabalho é fazer uma revisão da Perturbação Obsessivo-Compulsiva, um estudo da Estimulação Cerebral Profunda, e uma análise dos doentes com Perturbação Obsessivo-Compulsiva após terem sido submetidos a esta terapêutica, com uma descrição da neurofisiologia da doença e metodologia aplicada nesta técnica.

Desenvolvimento

Através de diferentes estudos analisando a aplicação de Estimulação Cerebral Profunda em diferentes regiões alvo, localizadas a nível dos circuitos neurológicos os quais se pensa que

estão envolvidos na patogénese da Perturbação Obsessivo-Compulsiva, obteve-se resultados terapêuticos bastante promissores. Os locais mais estudados são o braço anterior da cápsula interna, estriado ventral, nucleus accumbens e núcleo subtalâmico. A melhoria sintomatológica média dos pacientes foi atingida em todos os estudos, nas diferentes regiões alvo. O número de efeitos adversos foi reduzido. O facto de a técnica ser reversível e ajustável ao longo do tempo é também um ponto forte desta. No entanto, um melhor estudo neurofisiológico dos circuitos neurológicos da Perturbação Obsessivo-Compulsiva é necessário para uma compreensão mais aprofundada da patologia, e assim um direccionamento ainda mais eficaz da terapêutica da Estimulação Cerebral Profunda.

Conclusão

O facto de a Estimulação Cerebral Profunda apenas recentemente ter sido aplicada no tratamento da Perturbação Obsessivo-Compulsiva faz com que o número de estudos com amostras alargadas e com diferentes regiões alvo seja ainda reduzido. No entanto, os resultados são promissores, e esta assume-se como uma técnica atractiva na terapêutica da Perturbação Obsessivo-Compulsiva, podendo abrir um novo caminho no tratamento de casos refractários à terapêutica médica, com poucos efeitos adversos.

Abstract

Introduction

Obsessive-Compulsive Disorder is a complex disorder, clinically based on obsessions (repetitive and intrusive thoughts, images or impulses, unwanted by the patient, who creates resistance to them) and compulsions (essentially repetitive and stereotyped acts). Obsessive-Compulsive Disorder's medical therapy has two components: the pharmacological, which is based on Serotonine Reuptake Inhibitors; and the psychological, based on Cognitive Behaviour Therapy. Nevertheless, about 10% of the patients are refractory to the medical therapy, even if treated with a number of other medical strategies.

Meanwhile, neurosurgery and neuromodulation methods have been used on the treatment of those refractory cases. Deep Brain Stimulation has been used with success in the treatment of Parkinson's Disease and other neurologic-motor diseases, and is a possible method of treatment for the Obsessive-Compulsive Disorder patients that don't respond to medical therapy.

Objectives

The objective of this work is to make a review of the Obsessive Compulsive Disorder, a study of the Deep Brain Stimulation, and an analysis of the patients that were submitted to this therapy, added by a description of the neurophysiology of the disease and methods used in this technique.

Results

The analysis of the studies that involved the application of Deep Brain Stimulation on patients with Obsessive-Compulsive Disorder reveals promising results. The most studied targets for

the application of stimulation are the anterior limb of the internal capsule, ventral striatum, nucleus accumbens and subthalamic nucleus.

The symptoms improved in all the studies with different targets, and the number of adverse effects was reduced. The reversibility of the stimulation also strengthens the application of this technique.

On the other hand, there is the need of a better comprehension of the neurophysiology of the circuitries of Obsessive Compulsive Disorder, to achieve even more effective results in the application of Deep Brain Stimulation in the therapy of that disease.

Conclusion

Only recently Deep Brain Stimulation has been applied in the treatment of Obsessive Compulsive Disorder, thereby there are few clinical studies with large samples and different neurological targets. However, the results are promising, and this technique can settle a really effective therapy in the treatment of refractory cases to the medical therapy, with few adverse effects.

Palavras-chave

Estimulação Cerebral Profunda; Perturbação Obsessivo-Compulsiva; Terapia Cognitivo-Comportamental; Inibidores da Recaptação da Serotonina

Keywords

Deep Brain Stimulation; Obsessive-Compulsive Disorder; Cognitive Behaviour Therapy; Serotonine Reuptake Inhibitors

Índice

PERTURBAÇÃO OBSESSIVO-COMPULSIVA	8
Definição	8
Epidemiologia.....	8
Curso da Doença.....	9
Classificação.....	9
Clínica.....	10
Morbilidade da POC	14
Comorbilidades da POC	15
Doenças do Espectro Obsessivo-compulsivo	16
Diagnóstico da POC	17
Diagnóstico Diferencial	21
Etiologia.....	22
Genética	23
Factores Neurobiológicos	23
Factores ambientais /cognitivos.....	24
Patologia da POC.....	24
Modelo Neuropsicológico da POC	24
Modelo Neuroquímico da POC	26
Modelo Neuroanatômico da POC	28
TRATAMENTO MÉDICO DA POC	34
Terapêutica Cognitivo-Comportamental	35
História.....	35
Modelos comportamental e cognitivo.....	35
Terapêutica Combinada – TCC	36

Terapêutica Farmacológica.....	38
História.....	38
Tratamento	38
Terapêutica Psicológica, Farmacológica, ou ambas?	40
Tratamento de casos refractários	41
Técnicas para ultrapassar	43
NEUROCIRURGIA NA POC	46
História	46
Critérios para indicação para Neurocirurgia na POC	47
Estratégias cirúrgicas para a POC	47
Revisão neuroanatômica da POC	48
Abordagens cirúrgicas lesionais	48
Cingulotomia.....	48
Capsulotomia	49
Leucotomia Límbica	50
Procedimentos de neuromodelação	51
Terapia Electroconvulsiva	51
Estimulação Magnética Transcraniana (EMT)	51
ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA.....	53
Introdução.....	53
História	53
Aplicações Clínicas da ECP	54
Alvos terapêuticos	54
Neurofisiologia da ECP	55
Libertação de neurotransmissores na ECP.....	57
Critérios para ECP nos pacientes.....	58

Neuroimagem	59
A Imagem Funcional na ECP	60
Procedimento Cirúrgico.....	61
Resultados.....	62
Efeitos adversos da ECP.....	72
COMENTÁRIO FINAL	76
BIBLIOGRAFIA.....	80

PERTURBAÇÃO OBSESSIVO-COMPULSIVA

Definição

A Perturbação Obsessivo-Compulsiva (POC) é uma doença neuropsiquiátrica cujas características essenciais são, segundo a *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition* (DSM-IV), a presença de obsessões ou compulsões, severas o suficiente para ocasionar a perda de tempo (mais de uma hora por dia) ou causar ansiedade marcada ou dano significativo ao doente, sendo que em algum ponto durante o curso da doença, o doente reconheceu as obsessões ou compulsões como excessivas e ilógicas.

As obsessões são caracterizadas como pensamentos, impulsos e imagens recorrentes e persistentes, que são presenciados como intrusivos e inapropriados e que causam stress e ansiedade marcados. Por outro lado, as compulsões são comportamentos repetitivos ou actos mentais, cujo objectivo é a prevenção ou redução da ansiedade e do stress do doente. (DSM-IV 2000)

No entanto, apesar da classificação DSM-IV requisitar apenas a presença de obsessões ou compulsões no paciente, o mais comum é este experimentar ambas, sendo que um estudo realizado por Foa e Kozak (1995) revelou que a percentagem de doentes com POC a reportar obsessões e compulsões era de 96% dos 411 pacientes inquiridos então. (Storch, Abramowitz et al. 2008)

Epidemiologia

A POC tem uma prevalência ao longo da vida do doente de 2 a 3% na população geral.

O mais comum é esta iniciar-se em adolescentes ou adultos jovens. No entanto não é invulgar o aparecimento de sintomas também em crianças, sendo que estudos reportaram uma prevalência de 1-2% em crianças e adolescentes. (Gilbert and Maalouf 2008)

A idade de aparecimento da sintomatologia é mais precoce no sexo masculino (6-15 anos) que nas mulheres (20-29 anos), mas na idade adulta a prevalência da doença é sensivelmente a mesma nos dois sexos. (Jenike 2004)

Curso da Doença

A POC é uma doença com um início de sintomas gradual na maioria dos casos, embora alguns casos tenham um aparecimento agudo. (DSM-IV 2000) Aproximadamente 70% dos doentes apresenta um curso contínuo dos sintomas, sendo que 23% apresenta um curso *waxing and waning* da sintomatologia, flutuando em termos de severidade ao longo da vida do doente. (Fenske and Schwenk 2009) Caso não seja tratada, pode causar grande debilidade, tendo como consequências hospitalizações frequentes e por vezes o suicídio. (Bear, Fitzgerald et al. 2010)

Classificação

A DSM – IV classifica a POC como um distúrbio de ansiedade, agrupando-a com outras doenças como Fobia Social e Específica, Distúrbio de Pânico e Agorafobia, Stress Pós-Traumático e Distúrbio de Ansiedade Generalizada.

Actualmente no entanto esta classificação é motivo de considerável debate. Alguns críticos apontam causas como a presença de comportamento repetitivo como o sintoma primário na POC, e a presença de obsessões e compulsões que são estranhas, intrusivas e repetitivas e que não estão presentes nas outras patologias agrupadas como distúrbios de ansiedade.

Assim sendo, alguns autores defendem uma nova categoria diagnóstica, que seja incorporada na 5ª edição da DSM, e que esteja mais próxima da POC tanto a nível de apresentação clínica, como a nível neurobiológico e de resposta a tratamento. (Storch, Abramowitz et al. 2008)

Clínica

Como descrito anteriormente, a Perturbação Obsessivo-Compulsiva é uma condição psiquiátrica caracterizada pela presença de obsessões, compulsões, ou ambas. (Marazziti and Consoli 2010) Este último caso é o mais frequente. (Hollander, Abramowitz et al. 2008)

As obsessões são reconhecidas pelo doente como ego-distónicas (provocadoras de ansiedade, afastadas do carácter do individuo, e não pretendidas). Estas não podem ser confundidas com preocupações excessivas nem com ruminções, conforme resumidamente se apresenta no quadro 1. (Hollander, Abramowitz et al. 2008)

	Obsessões	Preocupações excessivas	Ruminações
Conteúdo	Pensamentos, impulsos ou imagens. Inapropriados e intrusivos, provocando ansiedade	Verbal. Problemas da vida real	Ideias pessimistas e generalizadas relativas ao doente e ao mundo. Ego-sintónico
Reactividade psicofisiológica	Frequente	Pouco usual	Pouco usual

Resposta de neutralização	Frequente	Não	Não
----------------------------------	-----------	-----	-----

Quadro 1, (Hollander, Abramowitz et al. 2008)

As compulsões, actos mentais ou comportamentos repetitivos estereotipados que seguem regras rígidas, são frequentemente aplicadas para neutralizar a ansiedade provocada pelas obsessões. Estas não são agradáveis ao doente e não resultam na execução de qualquer tarefa útil. Além disso, o alívio da ansiedade é apenas temporário. (Heyman, Mataix-Cols et al. 2006)

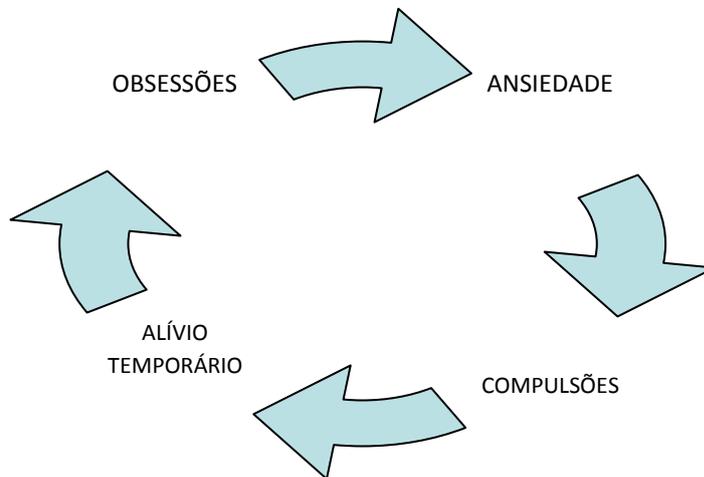


Figura 1 - Ciclo Sintomatológico da POC, (Heyman, Mataix-Cols et al. 2006)

- Na POC, as obsessões mais comuns são:
 - - Medo de causar dano a alguém, ou a si próprio;
 - - Medo de contaminação;
 - - Necessidade de simetria e exactidão;
 - - Obsessões sexuais e religiosas;
 - - Medo de comportamentos inapropriados

- - Medo de errar
- Enquanto as compulsões mais comuns são:
 - Comportamentais:
 - - Limpeza
 - - Lavagem das mãos
 - - Verificação
 - - Ordenação e arrumação
 - - Hoarding*
 - - Reasseguramento
 - Actos mentais:
 - - Contar
 - - Repetir palavras silenciosamente
 - - Ruminações
 - - “Neutralizar” pensamentos

* O hoarding é uma dimensão da POC que envolve o armazenamento ou colecção de itens em quantidades excessivas e um medo em se desprender desses objectos. (Hollander, Abramowitz et al. 2008)

(Heyman, Mataix-Cols et al. 2006)

Assim sendo, subtipos de POC baseados no tipo de obsessões e compulsões foram identificados por vários estudos analíticos. Estes foram mais consistentes para alguns subtipos do que para outros, mas há uma convergência que sugere a existência de aproximadamente cinco subtipos. (Starcevic and Brakoulias 2008)

Subtipos de POC		
Obsessões		Compulsões
I	Contaminação	Lavagem/Limpeza
II	Dúvida	Verificação
III	Puras (frequentemente de natureza sexual, religiosa, agressiva, ou somática)	
IV	Simetria	Ordenação e arrumação *
V	Hoarding	Hoarding

*Por vezes estes sintomas acompanham-se por obsessões relacionadas com exactidão/perfeccionismo, compulsões envolvendo repetição e contagem, e “lentidão obsessiva”

Quadro 2, (Starcevic and Brakoulias 2008)

No entanto, esta classificação não é rígida, sendo que muitos pacientes exibem obsessões e compulsões de diferentes subtipos. Um estudo revelou que 72% dos doentes com POC apresentavam mais do que uma obsessão e que 58% tinham mais do que uma compulsão.

Apesar disto, certas obsessões e compulsões dominam frequentemente o quadro clínico quando múltiplos subtipos de POC coexistem, e ao longo do tempo os pacientes tendem a manter os sintomas dentro do mesmo subtipo. (Starcevic and Brakoulias 2008)

Há um considerável período de tempo entre o aparecimento dos primeiros sintomas da doença e o diagnóstico correcto da mesma. Um estudo epidemiológico quantificou esse período numa média de 17 anos. Tal intervalo deve-se essencialmente a dois factores: o facto de o doente não expor a natureza dos seus pensamentos a outrem, devido à vergonha e medo de ser reconhecido como acarretando uma patologia psiquiátrica, com o estigma social associado; e também o facto de muitas vezes o clínico não estar preparado para reconhecer e classificar a sintomatologia da doença. (Marazziti and Consoli 2010)

Morbilidade da POC

No paciente com POC, a sua interação social com o meio, desempenho laboral, saúde mental e relacionamentos familiares encontram-se frequentemente prejudicados devido à patologia.

A nível de interação social, um estudo revelou que 40% dos pacientes adultos com POC nunca se casaram, enquanto que 25% destes encontravam-se a residir com os seus pais. A nível laboral, outro estudo efetuado nos EUA em 1996 demonstrou que 22% dos doentes com esta perturbação se encontravam desempregados face ao desemprego de 6% da população geral em 1996. Finalmente, um estudo revelou também que 38% dos pacientes com POC achavam-se incapazes de desempenhar eficazmente um trabalho. (Hollander, Abramowitz et al. 2008)

A nível de saúde mental, a coocorrência de outras patologias psiquiátricas é frequente, como é descrito no capítulo **Comorbilidades da POC**.

A nível familiar, a presença na família de um paciente com POC afecta também os outros membros. Um estudo de 1995 revela-nos o grau de acomodação efectuado pelos cônjugues ou pais de pacientes com POC, durante o mês anterior à execução desse estudo. Os dados são reveladores. Modificações à rotina familiar (35.3%), horário laboral (20.6%), actividades de lazer (52.9%), e evitamento de objectos, locais e pessoas (41.2%) foram efectuadas durante esse mês pelos familiares. Além do mais, 60 a 88% dos pacientes com POC podem envolver os seus familiares na execução dos rituais.

Isso traduz-se num compromisso das relações sociais (74%) e sentimentos depressivos (84%) por parte dos membros da família do doente. (Hollander, Abramowitz et al. 2008)

Comorbilidades da POC

A presença de outras patologias do eixo I da classificação DSM-IV (distúrbios clínicos, incluindo doenças mentais major, distúrbios de aprendizagem e abuso de substâncias) concomitantemente à POC é comum, sendo que um estudo longitudinal apontou para a incidência de pelo menos uma das patologias acima apontadas em mais de 90% dos pacientes com POC ao longo da vida do doente. (Fenske and Schwenk 2009)

A comorbilidade associada à POC mais diagnosticada é indubitavelmente a Depressão Major. Distúrbio de Pânico, Fobia social, fobias específicas, e abuso de substâncias são também comuns. (Fenske and Schwenk 2009) O quadro 3 mostra a frequência das condições.

Condição	Frequência
Depressão Major	50-60%
Fobia Específica	22%

Fobia Social	18%
Distúrbio alimentar	17%
Dependência de álcool	14%
Distúrbio de Pânico	12%
Síndrome de Tourette	7%
Esquizofrenia	14%

Quadro 3, (Heyman, Mataix-Cols et al. 2006)

Nos pacientes com POC é frequente a ocorrência de ideação suicida (mais de metade dos doentes experienciam-na) e mesmo de tentativa de suicídio (cerca de 15%). (Fenske and Schwenk 2009)

Concluindo, o tratamento das comorbilidades associadas e a monitorização do risco de suicídio são partes importantes do tratamento do doente com POC.

Doenças do Espectro Obsessivo-compulsivo

Certos investigadores defendem que algumas patologias, pela semelhança que possuem com a POC, devem ser classificadas como Doenças do Espectro Obsessivo-Compulsivo (DEOC). Este facto está a gerar discussão numa potencial nova classificação da POC na DSM-V, como referido anteriormente. (Storch, Abramowitz et al. 2008) Estas semelhanças traduzem-se a nível sintomático (p.e. comportamentos repetitivos), neurobiológicos e de tratamento farmacológico. (Hollander, Abramowitz et al. 2008)

As Doenças do Espectro Obsessivo-Compulsivo agrupam-se em três categorias, como referido no quadro 4.

Doenças do Espectro Obsessivo-compulsivo	
Grupo de Doenças do Espectro	Exemplos
Distúrbios Da Imagem e Experiência Corporal	Distúrbio Dismórfico Corporal, Anorexia Nervosa, Hipocôndria
Distúrbios de Controlo de Impulsos	Compulsão Sexual, Tricotilomania, Jogo Patológico
Distúrbios Neuropsiquiátricos	Síndrome de Tourette, Coreia de Sydenham, Autismo

Quadro 4, (Hollander, Abramowitz et al. 2008)

As semelhanças a nível de clínica entre as DEOC e a POC variam, dependendo da patologia em causa. No entanto, a presença de comportamento repetitivo é comum a todas estas patologias. A nível neurobiológico, existe também uma sobreposição, sendo que cada uma das condições pertencentes ao grupo acima descrito manifesta elevada comorbilidade com a POC. O tratamento, tanto a nível psicoterapêutico (Terapia Cognitivo-Comportamental, principalmente Exposição com Prevenção da Resposta) como farmacológico (Inibidores da Recaptação da Serotonina), também é na sua base semelhante, com graus de sucesso diferentes. (Storch, Abramowitz et al. 2008)

Diagnóstico da POC

O diagnóstico da POC é essencialmente clínico. Os critérios de diagnóstico para a POC da DSM-IV estão colocados no quadro abaixo. Embora os pacientes com POC apresentem

insight (crítica), e reconheçam que o seu comportamento é desajustado e ilógico, (Jenike 2004) é muitas vezes complicado que estes acedam a reportar a sua sintomatologia, pelo embaraço que esta lhes causa. (Fenske and Schwenk 2009) Em casos mais graves, em que o *insight* esteja reduzido, os doentes podem até achar que as suas obsessões são justificadas, estando estes casos especificados nos critérios da DSM-IV como “POC com *insight* reduzido”. (Jenike 2004) Como referido anteriormente, é longo o período entre o aparecimento de sintomatologia e a execução do diagnóstico correcto nos doentes com POC. Assim sendo, os clínicos devem estar alerta para a possibilidade de POC em pacientes que revelem queixas generalizadas de ansiedade ou depressão. (Fenske and Schwenk 2009) Sinais dermatológicos devido à limpeza excessiva de mãos podem ser observados por vezes e constituem uma pista para o médico. (DSM-IV 2000)

Crítérios diagnósticos para Perturbação Obsessivo-Compulsiva	
A – Existência de Obsessões ou Compulsões	
Obsessões tal como definidas por (1), (2), (3) e (4)	
(1)	Pensamentos, impulsos ou imagens recorrentes e persistentes, que são experienciadas em alguma altura do distúrbio, como intrusivos e inapropriados e causam marcada ansiedade ou perturbação.
(2)	Os pensamentos, impulsos ou imagens não constituem simples preocupações excessivas acerca de problemas da vida real.
(3)	O individuo tenta ignorar ou suprimir tais pensamentos, impulsos ou imagens ou neutraliza-los através de outros pensamentos ou acções.

(4)	O indivíduo reconhece que os pensamentos, impulsos ou imagens obsessivas, são um produto da sua própria mente (não imposto do exterior, como na inserção do pensamento).
Compulsões tal como definidas em: (1) e (2)	
(1)	Comportamentos repetitivos (por exemplo, lavagens, verificação, ordenação) ou actos mentais (por exemplo, rezar, contar, repetir palavras em silêncio) que o indivíduo se sente compelido a desempenhar, em resposta a uma obsessão ou de acordo com o cumprimento de regras que devem ser rigidamente aplicadas.
(2)	Os comportamentos ou actos mentais visam prevenir ou reduzir a angústia ou prevenir alguma situação ou um acontecimento temidos. No entanto, estes comportamentos ou actos mentais não estão ligados de forma realista com o que se propõem neutralizar ou prevenir ou são claramente excessivos.
B.	Em alguma altura, durante a evolução do distúrbio, o indivíduo reconhece que as obsessões ou compulsões são excessivas ou não razoáveis. (nota: não aplicável a crianças).
C.	As obsessões ou compulsões causam marcada angústia, uma perda considerável de tempo (mais de uma hora por dia) ou interferem de modo significativo com as actividades quotidianas do indivíduo, o seu funcionamento profissional ou as suas actividades sociais.
D.	Se estiver presente um outro distúrbio do Eixo 1, o conteúdo das obsessões ou compulsões não está restrito a ele (por exemplo, preocupação com a comida, na presença de um Distúrbio do Comportamento Alimentar; puxar o cabelo, no caso da

	Tricotilomania; preocupações com a aparência no Distúrbio Dismórfico Corporal; preocupações com as drogas na presença de um Distúrbio por Abuso de Substâncias; preocupação com doenças na presença de Hipocondria; preocupações com impulsos ou fantasias sexuais na presença de uma Parafilia ou rumações de culpa, na presença de uma Depressão Major.
E.	O distúrbio não é devido aos efeitos fisiológicos directos de uma substância ou de uma condição médica geral.
Especificar se:	
Com crítica (<i>insight</i>) deficiente: se durante a maior parte do episódio actual, o individuo não reconhecer que as obsessões ou compulsões são excessivas ou não razoáveis.	

Quadro 5, (DSM-IV 2000)

Face à relutância do paciente em reconhecer a sua sintomatologia, a *National Institute for Health and Clinical Excellence* do Reino Unido recomendou um questionário rápido e conciso, com 6 pergunta directas, derivado do Questionário de Zohar-Fineberg, que ajudará o clínico na execução do diagnóstico de POC.

Questionário Rápido para a Perturbação Obsessivo-Compulsiva
1 – Toma banho ou limpa-se muitas vezes?
2 – Verifica as coisas muitas vezes?

3 – Há algum pensamento que persiste em aborrecê-lo e do qual gostaria de ver-se livre mas não consegue?
4 – Demora muito tempo a terminar as suas actividades diárias?
5 – Preocupa-se acerca da ordem ou simetria?
6 – Estes problemas afectam-no?

Quadro 6, (Heyman, Mataix-Cols et al. 2006)

Quando o diagnóstico é feito, a utilização de instrumentos estandardizados é útil para se definir o perfil sintomatológico, estimar a severidade e morbidade e monitorizar a resposta ao tratamento da POC. A Escala Yale-Brown (Y-BOCS) é actualmente o instrumento mais utilizado e validado para tal. (Heyman, Mataix-Cols et al. 2006) Trata-se de um questionário contendo 10 itens, 5 avaliando as obsessões, e outros 5 avaliando as compulsões, sendo que cada um desses itens é cotado numa escala de 5 pontos, de 0 a 4. A pontuação final varia de 0 a 40 pontos. Este questionário é aplicado por um clínico numa entrevista ao doente.

Diagnóstico Diferencial

Há uma série de patologias que podem ser confundidas, e em alguns casos sobrepor-se, à POC, sendo que este último aspecto é demonstrado pela elevada taxa de comorbilidade que as patologias abaixo descritas têm com a POC.

Na Depressão Major, é usual o paciente experienciar ruminções, que são ideias pessimistas e generalizadas relativas ao doente e ao mundo, ego-sintónicas (ver **Clínica da POC**), mas que no entanto são muitas vezes confundidas com sintomas obsessivos. No Distúrbio de Ansiedade Generalizada, o doente sente preocupações excessivas sobre circunstâncias da vida real, que não podem ser confundidas com obsessões pois estas tipicamente não envolvem

problemas da vida real. O Distúrbio de Ansiedade Devido a uma Condição Geral e o Distúrbio de Ansiedade induzido por substâncias diferenciam-se pelo facto de as obsessões ou compulsões serem consequências fisiológicas de uma condição médica específica, ou do abuso de drogas, álcool ou exposição a toxinas.

Caso o conteúdo dos pensamentos ou actividades esteja relacionado exclusivamente com outro distúrbio mental, segundo a DSM-IV, o diagnóstico é efectuado especificamente segundo esse conteúdo. Por exemplo, no caso de preocupações com a aparência, com um objecto ou situação temidos, com doenças ou com a má-interpretação dos sintomas corporais, ou a remoção de cabelos, o diagnóstico descai respectivamente em Distúrbio Dismórfico Corporal, Fobia Especifica ou Social, Hipocondria, e Tricotilomania.

Os pensamentos delirantes ruminativos ou comportamentos esterotipados bizarros encontrados na Esquizofrenia distinguem-se das obsessões e compulsões da POC por não serem ego-distónicos, nem se sujeitarem ao teste da realidade. (DSM-IV 2000)

Distúrbios de Tiques (como o Síndrome de Tourette) devem ser distinguidos de compulsões, pois os primeiros são involuntários e, embora possam aliviar o desconforto sentido pelo doente, não costumam estar ligados a uma obsessão. (Gilbert and Maalouf 2008)

Por fim, actividades como o “comer em excesso” associado a Distúrbios alimentares, comportamento sexual inapropriado associado a Parafilias, o Jogo Patológico ou abuso de substâncias como drogas ou álcool, não podem ser confundidas com compulsões pelo prazer que usualmente a pessoa experimenta dessa actividade. (DSM-IV 2000)

Etiologia

Desconhece-se ainda a causa exacta da POC. Factores cognitivos, comportamentais, genéticos e neurobiológicos já foram implicados. (Soomro 2004) No entanto, a causa mais provável

será uma combinação de factores biológicos/genéticos e factores ambientais/cognitivos. Aqui serão expostos argumentos que defendem algumas das etiologias.

Genética

A POC pode ter uma base genética. A concordância desta patologia é maior entre gémeos monozigóticos (80-87%) do que entre gémeos dizigóticos (47-50%), e a prevalência está aumentada entre familiares de primeiro grau de pacientes com POC quando comparada com parentes de sujeitos do grupo controle. (Jenike 2004)

Factores Neurobiológicos

Estudos de Neuroimagem demonstram alterações regionais de actividade cerebral entre pacientes com POC e sujeitos controle, sendo que essa actividade anormal normaliza após tratamento com sucesso.

Raramente, um dano cerebral causado por encefalite, infecção estreptocócica (PANDAS, em crianças, descrito abaixo), lesão estriada ou traumatismo craniano precede o desenvolvimento de POC. (Jenike 2004)

PANDAS – Distúrbio Neuropsiquiátrico Autoimune Pediátrico associado a infecção Estreptocócica

O PANDAS caracteriza-se pelo aparecimento episódico de sintomatologia aguda de POC/Distúrbio de Tiques, numa idade pré-pubertária, que se segue a uma infecção causada por *Streptococcus* Beta-Hemolíticos do Grupo A. (Storch, Bjorgvinsson et al. 2010)

A sintomatologia tem um curso episódico, e com uma relação temporal entre a infecção e o aparecimento de sintomatologia (Greisberg and McKay 2003) com a maioria dos doentes a sofrer uma ou mais recorrências dos sintomas. (Storch, Bjorgvinsson et al. 2010)

Asbahar, et al. após um estudo com quatro crianças, sugeriram que a presença de POC em doentes com PANDAS se segue a repetidas infecções por *Streptococcus*, sendo que em nenhuma das crianças estudadas a sintomatologia obsessivo-compulsiva surgiu senão após uma segunda infecção. (Greisberg and McKay 2003)

Factores Ambientais/Cognitivos

Dr. Abramowitz, do Departamento de Psicologia e Psiquiatria da Universidade da Carolina do Norte, EUA, defende que embora acreditando que haja uma predisposição genética para ansiedade, o ambiente e aprendizagem são fulcrais para a expressão dos sintomas de POC. Assim sendo, os pacientes com POC adquirem uma forma de pensar (estilo cognitivo ou núcleo de crenças), através de, por exemplo, observação directa, experiências pessoais ou transmissão de informações, que modifica as sua interpretação de pensamentos e situações. (Hollander, Abramowitz et al. 2008)

Patologia da POC

Modelo Neuropsicológico da POC

Existem características cognitivas que são comuns aos pacientes com POC. Dúvida crónica, perfeccionismo e responsabilidade excessiva são traços cognitivos encontrados em quase todos os doentes, deformando as suas interpretações de pensamentos e situações (Hollander, Abramowitz et al. 2008) e compelindo-o a executar compulsões. Estes factos são considerados centrais à conceptualização cognitivo-comportamental da POC. (Greisberg and McKay 2003)

A génese desses traços pode ser baseada em défices cognitivos. Assim sendo, S. Greisberg e D. McKay (2003) elaboraram uma revisão de estudos neuropsicológicos da POC que chegou às seguintes conclusões:

Um estudo de Christensen et al. (1992), comparou 18 indivíduos com POC não-deprimidos com o mesmo número de controlo em termos de inteligência, habilidades verbal e visual-espacial, memórias verbal e não-verbal, e funcionamento executivo. A nível de inteligência, não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos. As diferenças mais notórias foram encontradas a nível de memória não-verbal, com uma performance mais pobre nos doentes com POC; e a nível de tarefas em que a velocidade era importante na execução das mesmas. Observou-se também que os indivíduos apresentavam menos atenção e confiança nas suas respostas neste estudo.

Martinot et al. (1990) examinaram 16 pacientes com POC e compararam-nos a 8 controlos, testando-os com uma bateria de testes. Estes descobriram que o grupo de pacientes com POC exibia significativamente mais tempo de controlo mental nas respostas, em tarefas como contagem de 20 para 1 reversamente, contagem de 1 a 40 em adição seriada de 3s e recitação de dias da semana em ordem reversa. Observou-se também dificuldades na atenção.

Nelson et al (1993) investigaram a atenção em indivíduos com POC, utilizando testes de atenção visual e tarefas de conflito linguístico-espacial. Observou-se um maior tempo de reacção nos testes mais difíceis, que pode ser no entanto consistente com uma menor performance nas tarefas que envolvem velocidade motora observada noutros estudos.

Cohen et al. (1996) observaram alterações na memória visual e construção visual em doentes com POC quando comparados com controlos normais.

Schmidtke et al. (1998) testaram as funções do lobo frontal – fluência (produção de palavras e desenhos), atenção, *set-shifting* – capacidade de viragem cognitiva, controlo de interferências, pensamento abstracto, memória verbal e tempo de reacção – em pacientes com

POC e compararam-nos com controlos normais. As diferenças mais significativas observadas foram a nível de fluência, atenção, pensamento abstracto e flexibilidade.

Observam-se também nos doentes com POC défices a nível de memória. No entanto, esses défices parecem estar menos relacionados com a memória em si, e mais com o grau de organização necessário para a execução da tarefa. Assim sendo, quando as tarefas pedidas não eram claramente definidas, o que obrigava aos doentes uma combinação de memória e organização da informação, era notória uma maior dificuldade por parte destes. Este facto pode ser um importante contributo para um dos traços cognitivos existente em vários dos pacientes com POC, a dúvida.

Assim sendo, observa-se através das conclusões de vários estudos a existência de vários défices neuropsicológicos nos pacientes com POC. Défices no funcionamento executivo são aparentes, como consequência do envolvimento de áreas cerebrais específicas nesta doença, como o lobo frontal. Conjugando-se a observação da dificuldade dos pacientes em utilizar estratégias organizacionais em conjunto com memória de curto e longo prazos, estes factores fazem com que o doente sinta dúvidas. Essas dúvidas reforçam um comportamento de verificação, com vista a aliviar o indivíduo das primeiras. Este processo organizacional, aliado a eventos ambientais que criam uma apreensão ansiosa dos factos, fazem com que os comportamentos ritualizados ocorram no paciente, com vista a ultrapassar esse défice. (Greisberg and McKay 2003)

Modelo Neuroquímico da POC

Modelo serotoninérgico

A hipótese de o sistema serotoninérgico estar implicado na fisiopatologia da POC surgiu com a descoberta das propriedades anti-obsessivas dos Inibidores Selectivos da Recaptação de

Serotonina (ISRS's) e do inibidor da recaptção de Serotonina (IRS), clomipramina; enquanto que as outras classes de medicamentos psicotrpicos normalmente utilizados para o tratamento de distrbios de ansiedade e humor no afetavam substancialmente a sintomatologia da POC.

Os ISRS's bloqueiam a acção da proteina transportadora de Serotonina, que e responsvel pela recaptção da serotonina libertada aps um potencial de acção, fazendo com que haja um aumento da concentrao de serotonina intrasinaptica, facilitando assim a neurotransmissao serotoninrgica. (Goddard, Shekhar et al. 2008)

Os corpos celulares dos neurnios que constituem o sistema serotoninrgico esto restrictos a ncleos celulares que se localizam na linha mdia do tronco cerebral. No entanto, os seus neurnios inervam praticamente todas as reas do SNC. (Brady, Siegel et al. 2006).

Este padro organizativo sugere que o sistema serotoninrgico possui funes mais coordenadoras e moduladoras do propriamente efectoras. (Macedo e Pocinho 2000)

Estudos genéticos tm procurado uma associao entre a codificao e expresso do gene promotor da proteina transportadora de serotonina (5-HTT) e a patognese da POC, sendo que foi encontrado um polimorfismo na regio promotora do gene 5-HTT, 5-HTTLPR, que regula a expresso desta proteina. No entanto, os estudos que associam este polimorfismo a presena de POC no tm sido conclusivos.

Estudos neuroimagingolgicos tm sido conduzidos tambm com vista a traar um mapa da densidade da proteina 5-HTT em certas regioes cerebrais. Um estudo utilizando a SPECT β -CIT para esta avaliao, revelou uma reduao anormal na disponibilidade da proteina transportadora de serotonina a nvel do talamo/hipotalamo, mesencfalo e tronco cerebral, em pacientes com POC sem medicao. Outro estudo revelou, tambm atravs de SPECT β -CIT,

uma normalização da disponibilidade da 5-HTT a nível do tálamo, mesencéfalo e tronco cerebral em pacientes após um ano de terapêutica com citalopram, um ISRS.

Há também evidências que sugerem a interferência dos subtipos de receptores de 5-HT na patogénese da POC. Agentes com propriedades antagonistas ao receptor pós-sináptico 5-HT_{2A} como a risperidona e a mirtazapina têm propriedades anti-obsessivas. No entanto, o agonismo ao receptor 5-HT_{2C} provocou a redução de sintomatologia compulsiva em modelos animais, noutra estudo. Isto demonstra-nos as diferentes propriedades consoante o subtipo de receptor serotoninérgico, na sintomatologia da POC. (Goddard, Shekhar et al. 2008)

Outros Neurotransmissores

Outros sistemas neuroquímicos que interferem com a serotonina, como os sistemas dopaminérgicos e glutamatérgicos, estão a ser implicados também na fisiopatologia e tratamento da POC, como comprovam estudos que testam os efeitos do antagonismo destes sistemas, com resultados ilustrativos na redução de sintomatologia da POC. (Goddard, Shekhar et al. 2008)

Modelo Neuroanatômico da POC

O desenvolvimento de técnicas de estudo imagiológico funcional foi fundamental para se compreender diferenças regionais de metabolismo em diversas áreas cerebrais entre pacientes com POC e indivíduos normais. As três técnicas mais utilizadas são a Tomografia de Emissão de Positrões (PET), muitas vezes em combinação com o marcador fluorodeoxiglucose, a ressonância magnética funcional (RMNf) e a Tomografia computadorizada com emissão única de fotões (SPECT).

Estes estudos de imagem funcional revelam, nos pacientes com POC, um aumento da actividade metabólica a nível do córtex orbito-frontal, cíngulo anterior e núcleo caudado. O

núcleo caudado, juntamente com o putamen, forma o corpo estriado, constituinte do sistema de gânglios basais. Também a nível do circuito cortico-basal, se denotou um aumento da actividade metabólica nos doentes com POC em repouso, uma acentuação dessa quando os sintomas de POC eram estimulados, e uma diminuição quando a terapêutica estava a ter sucesso.

Estudos volumétricos, com recurso morfometria baseada em voxel, revelaram também padrões de densidade anormalmente aumentados a nível do córtex orbito-frontal. (Lipsman, Neimat et al. 2007)

O córtex orbitofrontal, o giro cingulado anterior e o núcleo caudado estão envolvidos em actividades neuronais que fortalecem a sua ligação à sintomatologia da POC. Todas estas estruturas estão implicadas na avaliação de estímulos como positivos (gratificantes) e negativos (punição). Estão também ligados a aspectos da função executiva. E há estudos que sugerem que os circuitos cortico-basais formam um sistema neuronal importante na aquisição e desempenho de hábitos, e na aquisição de comportamentos estereotipados.

O córtex orbito-frontal está relacionado com o planeamento comportamental e a tomada de decisões baseada numa estimativa das consequências positivas ou negativas de acções particulares.

Em estudos efectuados em modelos animais, nomeadamente no macaco, os neurónios do córtex orbito-frontal estavam envolvidos na modulação da relação motivacional de um dado estímulo, e nas preferências recompensantes do animal. Assim, em resposta a um dado estímulo ou contexto, respostas somáticas são activadas (principalmente respostas autónomas), que ficam depois associadas a esse estímulo. Num caso de lesão orbito-frontal, esta reactivação somática torna-se excessiva, levando à repetição de comportamentos. Este

mecanismo – *somatic marker hypothesis* – para a POC é proposto pelo português António Damásio e seus colegas.

O córtex cingulado anterior e córtex prefrontal medial adjacente estão interligados com o córtex orbitofrontal e estruturas do sistema límbico e estão implicados no comportamento afectivo e também na motivação.

Assim sendo, como parte de uma rede cortical, o córtex orbitofrontal e o córtex cingulado anterior podem estar fortemente envolvidos nos processos de valorização emocional de estímulos e na selecção de respostas comportamentais baseada nas expectativas associadas à experiência e consequências percebidas pelo individuo, sendo componentes fulcrais do processo de planeamento. (Graybiel and Rauch 2000)

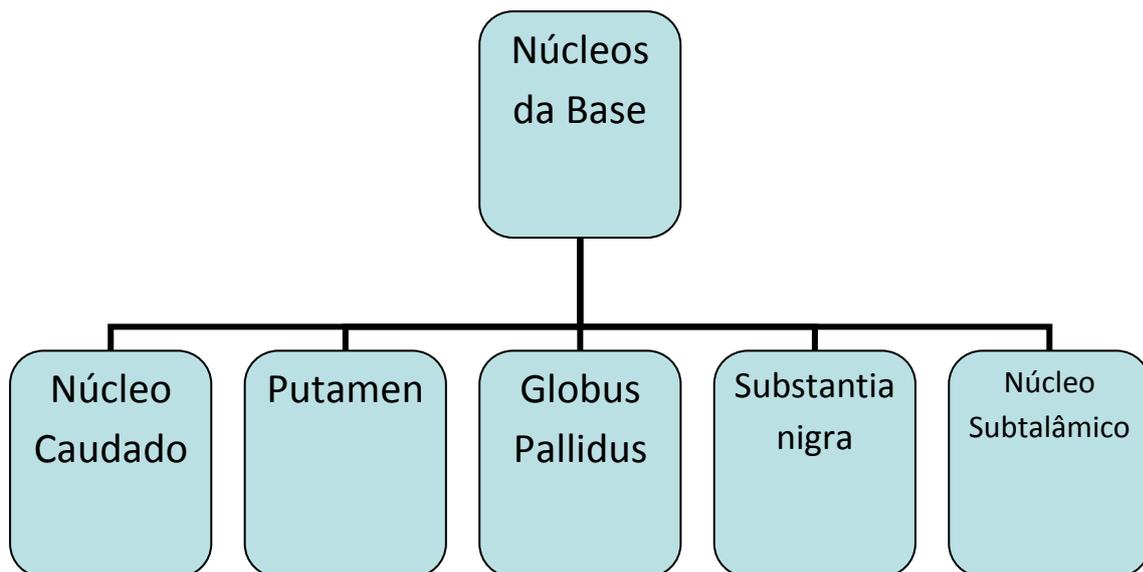


Figura 2 – Gânglios da base Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 11th ed. Saunders; 2006

Os gânglios da base e o neocórtex estão conectados por circuitos circulares paralelos. (Graybiel and Rauch 2000) Os circuitos basais estão conceptualizados como circuitos cortico-estriado-palido-talamico-corticais (CEPTC). Observa-se então um padrão de projecções que

se iniciam a nível de áreas corticais motoras, associativas ou límbicas, e que acessam sub-regiões específicas de sub-regiões de núcleos subcorticais individuais formando assim circuitos motores, associativos e límbicos.

Assim sendo, várias regiões corticais enviam projecções neuronais para o estriado, consistindo do putamen, núcleo caudado e nucleus accumbens. Projecções neuronais que saem do estriado modulam então a actividade dos territórios subjacentes, neste circuito, que são os segmentos interno e externo do globus pallidus (GPi e GPe), e a substantia nigra pars reticulata (SNr). Estas estruturas têm territórios motores, cognitivo-associativos e límbicos, consoante os circuitos que os atravessam, e assim as funções que suportam. A actividade do globus pallidus é condicionada pelo núcleo subtalâmico (NST). A partir da porção interna do globus pallidus e a substantia nigra pars reticulata, os neurónios projectam-se para o tálamo, onde seguidamente são projectados para as diferentes áreas corticais para completar assim o circuito circular CEPTC.

Os gânglios basais exercem controlo sobre uma acção através de vias antagonistas entre si, que são a “via directa” (do córtex para o estriado, GPi, tálamo e de novamente para o córtex), e a “via indirecta” (do córtex para o estriado, GPe, de volta para o GPi, tálamo e córtex). (Lipsman, Neimat et al. 2007) Dentro do estriado, faz-se uma escolha, ou para permitir uma acção (através da via directa), ou para suprimir uma acção (via indirecta). (Mackay 2006) Por exemplo, uma disfunção dos circuitos basais leva a que as funções motoras estejam danificadas nos casos de doenças hipocinéticas como a doença de Parkinson (Graybiel and Rauch 2000) onde existe uma grande dificuldade na iniciação de movimentos, (Mackay 2006) ou então nas doenças hipercinéticas, como a Coreia de Huntington, (Graybiel and Rauch 2000) onde a mais pequena série de impulsos nervosos desencadeia inconscientemente o movimento.

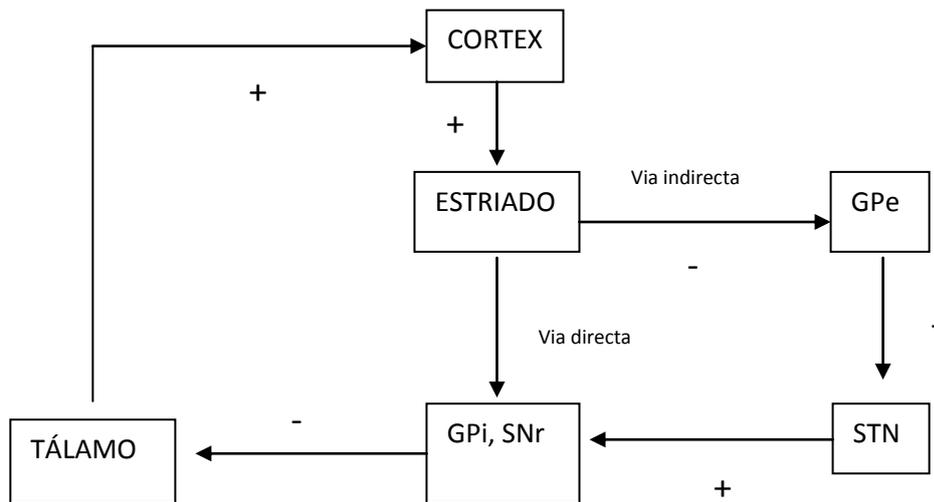


Figura 3 – Vias “directa” e “indirecta” (Lipsman, Neimat et al. 2007)

Assim sendo, por analogia, tem sido sugerido que disfunções nos circuitos cortico-basais podem ocorrer também em outros distúrbios neuropsiquiátricos, tais como a POC. Diferentes circuitos cortico-basais têm diferentes funções especializadas, dependendo das áreas corticais que participam nesses circuitos. Estudos demonstram também que o controlo fronto-estriado do sistema límbico, mediado através de informação para a amígdala, pode estar também diminuído na POC, sendo responsável por certos aspectos clínicos desta patologia. (Lipsman, Neimat et al. 2007) Assim sendo, o conhecimento da organização do sistema límbico é importantíssimo para a neuropatologia da doença. (Bear, Fitzgerald et al. 2010) Baseados nesta informação, pode se construir um modelo neuroanatômico para a POC.

Não parece provável que a patogénese da POC recaia sobre um único defeito anatomo/fisiológico, mas sim que a causa seja uma desregulação de múltiplos circuitos neuronais. Assim, estudos sugerem um modelo patogénico de circuitos múltiplos, em que haja uma desregulação de circuitos basais/limbico-estriados que modulam a actividade neuronal do córtex orbito-frontal e cingulado anterior, bem como dos núcleos talâmicos medial, dorsomedial e anterior.

O modelo de circuitos múltiplos compreende três circuitos que estão fortemente interligados entre si. O primeiro desses circuitos envolve um circuito de feedback positivo que integra o córtex orbito-frontal e o núcleo dorsomedial do tálamo por via do braço anterior da cápsula 1 interna. Esta projecção cortico-talâmica é excitatória. (Kopell, Greenberg et al. 2004) Pensa-se que a segunda componente deste circuito, talâmico-cortical, seja excitatória também.

O segundo circuito deste modelo envolve o córtex orbitofrontal/prefrontal/cingulado anterior, a porção ventral do caudado, o pallidum (globus pallidus internus+substantia nigra pars reticulata) e as porções dorso-medial e ventral anterior do tálamo. (Bear, Fitzgerald et al. 2010) Pensa-se que a componente estriado-pálido-talâmica do circuito, que é quase exclusivamente inibitória, se constitua como um modelador para o circuito orbitofrontal-talâmico excitatório descrito anteriormente.

Finalmente, o terceiro constituinte deste modelo é o circuito de Papez, envolvido no sistema límbico. O facto de a sintomatologia obsessivo-compulsiva ter um grande impacto no estado emocional do doente, e na grande ansiedade sentida por este, apoia uma ligação com este circuito. (Kopell, Greenberg et al. 2004) Este circuito está simplifadamente exposto na figura 4.

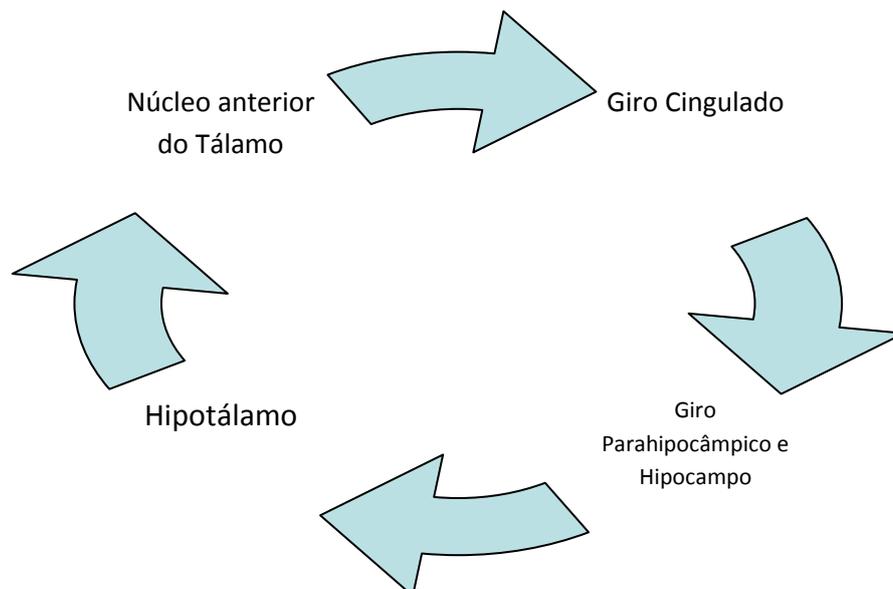


Figura 4 – Circuito de Papez, (Bear, Fitzgerald et al. 2010)

Há numerosas conexões para o circuito de Papez através do córtex orbitofrontal e do núcleo talâmico dorsomedial, tal como várias projecções do córtex cingulado anterior para a região do nucleus accumbens do estriado, que comprovam a ligação entre os circuitos enunciados anteriormente. Assim, estas conexões reforçam a componente de ansiedade/emocional da POC.

Assim sendo, a sintomatologia da POC ocorre quando um circuito de feedback positivo anormal ocorresse na via neuronal excitatória frontotalâmica (1º circuito mencionado), e não fosse adequadamente inibido/modelado pela actividade estriado-palido-talâmica (2º circuito). Isso acontece quando a actividade estriado-palido-talâmica se encontra diminuída por um desajuste entre as vias directa/indirecta do circuito, ou então quando o córtex orbitofrontal tem uma actividade anormalmente aumentada.

Concluindo, segundo este modelo, o aumento do circuito modelatório ou a diminuição do circuito excitatório terão como consequência uma melhoria sintomatológica da POC. Também uma modelação do circuito de Papez irá retirar alguma da componente emocional que a sintomatologia provoca no doente. (Kopell, Greenberg et al. 2004)

TRATAMENTO MÉDICO DA POC

O tratamento médico da POC inclui a terapêutica comportamental (na qual está incluída a Exposição com Prevenção de Resposta), terapêutica cognitiva (na qual os pensamentos maladaptativos como elevado sentido de risco, responsabilidade excessiva e dúvida são desafiados), e a terapêutica farmacológica.

No entanto, a combinação da terapêutica cognitivo-comportamental com a utilização de fármacos é a abordagem mais efectiva na maioria dos doentes com POC. (Jenike 2004)

Terapêutica Cognitivo-Comportamental

História

Até ao final dos anos 1960, prevalecia a teoria da escola Freudiana que defendia que a sintomatologia da POC era resultado da expressão de conflitos inconscientes durante a fase de “sadismo anal” do desenvolvimento psicosexual. Assim, o tratamento proposto então era a psicanálise ou a psicoterapia analítica, que em termos práticos produziam resultados pouco satisfatórios na eliminação dos sintomas. (Cordioli 2008) Assim sendo, a POC era vista até então como uma patologia refractária ao tratamento. (Huppert and Franklin 2005)

No entanto, o trabalho de Meyer em 1966, tratando com sucesso dois pacientes com POC utilizando a técnica de Exposição com Prevenção de Resposta (EPR), (Cordioli 2008) conjuntamente com subsequentes avaliações sistemáticas de técnicas e procedimentos de outros autores trouxe um optimismo para o facto de técnicas específicas psicossociais, principalmente a técnica exposta anteriormente, poderem reduzir a sintomatologia da POC. (Huppert and Franklin 2005)

Outro avanço para o tratamento no campo da POC foi a introdução das ideias e técnicas cognitivas, baseadas na pesquisa da psicopatologia e fenomenologia da POC.

Modelos comportamental e cognitivo

A teoria comportamental, onde se inspira a técnica de EPR, defende que a patogénese da POC se baseia num modelo de dois estágios – condicionamento clássico e condicionamento operante.

Assim, através de um condicionamento clássico, um estímulo neutro (pensamento, número, cor), que se associa repetidamente a um estímulo não-condicionado (medo, ansiedade),

adquire as propriedades desse último estímulo. Depois, novas respostas são aprendidas (evitamento, desempenho de rituais), reduzindo a ansiedade gerada pelo estímulo anteriormente neutro através de um condicionamento operante, que por essa razão, faz com que o doente as mantenha. (Cordioli 2008)

Assim sendo, a terapêutica comportamental baseia-se essencialmente em exercícios de exposição dos pacientes com POC utilizados para testar as suas crenças (p.e. tocar numa porta de uma casa de banho com a mão para provar que a sua crença sobre ficar contaminado com uma doença mortal é falsa). A EPR é uma técnica que se baseia neste modelo.

O modelo cognitivo defende que pensamentos intrusivos não desejados (tais como pensamentos sexuais, agressivos), universais a toda a população, são interpretados pelos indivíduos com POC como tendo implicações catastróficas, pelos quais estes são responsáveis. As compulsões são conceptualizadas como comportamentos utilizados pelos doentes para prevenir ou desfazer o dano provocado pelos seus pensamentos, ou para reduzir a sua responsabilização nos estragos efectuados. (Abramowitz, Taylor et al. 2005)

As terapias cognitivas têm como objectivo identificar e modificar o núcleo de crenças e pensamentos distorcidos do doente, responsáveis pela manutenção do pensamento obsessivo. (Clark 2005)

Terapêutica Combinada – TCC

A EPR é considerado o tratamento psicológico mais eficaz na abordagem à POC. (Marazziti and Consoli 2010) No entanto, a integração de técnicas cognitivas e a discussão sistemática dos traços cognitivos patológicos com o doente é mais eficaz que unicamente a EPR. (Huppert and Franklin 2005) Assim sendo, a Terapêutica Cognitivo-Comportamental, com

Exposição e Prevenção de Resposta, é o método de psicoterapia mais utilizado. (Fenske and Schwenk 2009)

Na EPR, os doentes são ensinados a confrontar situações provocadoras de medo, relacionado com as suas obsessões, e a evitar executar as compulsões em resposta. A confrontação com as situações temidas pode ser directa ou imaginada. O paciente é exposto às situações com evitamento da resposta compulsiva até os níveis de ansiedade associada se dissiparem.

A TCC começa com a elaboração por parte do paciente de uma lista completa das suas obsessões, compulsões, e situações que evita. Esta lista obedece a uma hierarquia que parte da situação que provoca menos ansiedade para a que provoca mais ansiedade. Seguidamente, o doente é exposto repetidamente a um estímulo que provoque ansiedade moderada até que esta se dissipe (habituação), passando-se para a situação “acima” na hierarquia feita anteriormente pelo doente. Terapia cognitiva com vista à correcção dos pensamentos e crenças disfuncionais é executada. No final de cada sessão, é feito o estabelecimento e discussão de objectivos e “trabalho de casa” para a sessão seguinte. (Jenike 2004) e (Cordioli 2008)

O tratamento compreende geralmente 3 a 6 meses de sessões semanais que duram aproximadamente uma hora. À medida que os sintomas diminuem, o intervalo entre as sessões pode aumentar. O objectivo da terapêutica é a completa eliminação da sintomatologia. (Cordioli 2008)

Segundo a *American Psychiatric Association*, a TCC é a primeira linha de tratamento para a maioria dos casos de POC. Estudos envolvendo 10 a 20 sessões de tratamento demonstraram que os sintomas de POC melhoraram em 85% dos pacientes imediatamente após o tratamento, sendo que 55% dos doentes reportaram uma melhoria sintomatológica superior a 50%. (Jenike 2004)

Terapêutica Farmacológica

História

No último terço do século 20, constituíram-se grandes avanços a nível de terapêutica farmacológica da POC. Em termos de farmacoterapia, o primeiro medicamento a ser utilizado com sucesso, e cuja aplicação é bastante utilizada até hoje, foi a clomipramina, um antidepressivo tricíclico, há mais de quarenta anos.

Nos anos 1970, vários estudos demonstraram as acções anti-obsessiva e anti-compulsiva da clomipramina, mesmo quando o quadro depressivo se encontrava excluído. Esses estudos demonstraram também um possível envolvimento do sistema serotoninérgico na fisiopatologia da POC, que levou à demonstração da acção terapêutica dos Inibidores Selectivos da Recaptação de Serotonina. Estes e a clomipramina constituem a terapêutica farmacológica de 1ª linha actualmente. (Kellner 2010)

Tratamento

Embora a clomipramina, um antidepressivo tricíclico com potente efeito serotoninérgico, que bloqueia não só a recaptação de serotonina como também de noradrenalina e dopamina, tivesse sido durante muitos anos o tratamento farmacológico de primeira linha para a POC, os seus efeitos adversos fizeram com que os ISRS tomassem o seu lugar. (Kaplan and Hollander 2003)

Os ISRS's utilizados para o tratamento da POC são a fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, ertralina, citalopram e escitalopram, embora estes dois não tenham sido aprovados pela *U.S. Food and Drug Administration* para o tratamento da patologia. (Fenske and Schwenk 2009)

Os estudos efectuados até agora demonstram uma eficácia semelhante em todos os fármacos citados anteriormente no tratamento da POC, mas um paciente pode responder apenas a um ou dois desses fármacos. (Jenike 2004)

No quadro 7, será enunciada uma descrição dos efeitos e doses dos fármacos utilizados na terapêutica de primeira linha da POC.

Fármacos de 1ª linha na POC	Tempo de semivida (horas)	Dose inicial (mg/dia)	Dose-alvo (mg/dia)	Dose máxima (mg/dia)
Fluoxetina	24-72	20	40-60	80
Sertralina	24-26	50	200	200
Paroxetina	21-24	20	40-60	60
Fluvoxamina	15-26	50	200	300
Citalopram	33-35	20	40-60	80
Escitalopram	30-33	10	20	40
Clomipramina	17-28	25-50	150-250	250

Quadro 7, (Jenike 2004), (Fenske and Schwenk 2009) e (Goddard, Shekhar et al. 2008)

A dose farmacológica necessária para obter melhoria sintomatológica na POC deve ser superior à dose recomendada para outras patologias como depressão major e outros distúrbios de ansiedade. (Jenike 2004) A dose deve ser aumentada durante 4-6 semanas até se atingir a dose máxima, ou então até surgirem efeitos adversos. Por vezes, doses superiores às máximas são utilizadas, com cuidadosa monitorização. O paciente deve continuar a terapêutica durante 8 a 12 semanas, sendo que nesse período, no mínimo durante 4 a 6 semanas a dose máxima é

aplicada. Algum grau de melhoria a nível de sintomatologia é atingido normalmente ao fim de pelo menos 4 a 6 semanas, sendo que nalguns casos demora mais de 10/12 semanas.

Se a terapêutica médica tiver sucesso, deve ser continuada por um ou dois anos. Caso se pretenda descontinuar a terapêutica médica, a dosagem deverá ser diminuída ao longo de meses até à descontinuação estar completa. Alguns pacientes necessitam de terapêutica médica para o resto da vida.

Entre 60 a 70 % dos doentes experimentaram algum grau de melhoria com o tratamento com fármacos de primeira linha. (Fenske and Schwenk 2009)

Os ISRS's são mais bem tolerados pelos doentes que a clomipramina. Entre os efeitos adversos desta incluem-se tonturas, sedação, boca seca, ganho de peso e cardiotoxicidade. (Kaplan and Hollander 2003) No caso dos ISRS's, doses superiores à dose máxima recomendada podem causar síndrome serotoninérgico, com sinais de ansiedade, tremores, taquicardia e sudorese.

Numerosos estudos demonstraram que os pacientes com POC beneficiam do tratamento farmacológico a longo-prazo, sendo que há um elevado número de recaídas em caso de descontinuação da terapêutica ou mudança para um placebo, (Heyman, Mataix-Cols et al. 2006) superior às taxas de recaída em pacientes que são tratados com TCC. (Jenike 2004)

Terapêutica Psicológica, Farmacológica, ou ambas?

Uma meta-análise comparando o tratamento em regime de monoterapia com TCC, fluoxetina e clomipramina demonstrou que os 3 tratamentos eram eficazes na terapêutica da POC, sem superioridade significativa de nenhum deles. (Cottraux, Bouvard et al. 2005) A orientação

terapêutica da *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) recomenda a terapêutica cognitivo-comportamental como tratamento de 1ª linha para crianças e adolescentes, devido aos efeitos adversos dos ISRS's. Nos pacientes adultos, tanto a terapia com fármacos como a TCC pode ser oferecida primeiro. (Heyman, Mataix-Cols et al. 2006)

No entanto, estudos demonstraram que a terapêutica combinada (terapia farmacológica com TCC) produzia mais efeitos no tratamento da POC que os regimes de monoterapia. Num estudo, em que pacientes eram tratados com doses terapêuticas de ISRS's há pelo menos 12 semanas, a adição de TCC com EPR num grupo de pacientes versus a adição de terapêutica de stress noutra grupo demonstrou uma diminuição de sintomatologia superior a 25% substancialmente maior no primeiro grupo ao fim de 8 semanas. (Kellner 2010)

Outro estudo realizado por Couttraux et al. (1993), demonstrou que a combinação terapêutica de fluvoxamina e EPR, comparada com EPR com placebo, produzia melhores resultados a nível dos rituais ao fim de 3 meses e melhorias a nível de depressão ao fim de 6 meses nos pacientes com POC tratados com o primeiro regime terapêutico. (Cottraux, Bouvard et al. 2005)

No entanto, vários outros estudos revelam que não há nenhum benefício adicional no tratamento com terapêutica combinada, (Heyman, Mataix-Cols et al. 2006) portanto esta está reservada para casos severos ou casos em que os pacientes não revelem melhorias com monoterapia farmacológica ou psicológica.

Tratamento de casos refractários

Estudos revelam que, pelo menos 30% dos doentes com POC não respondem à terapêutica médica convencional. (Ferraio, Diniz et al. 2007) Considera-se que um doente é refractário ao

tratamento quando não demonstra uma resposta adequada aos ensaios estandardizados com pelo menos 2 ISRS's e clomipramina. (Walsh and McDougle 2004)

As respostas à terapêutica dos pacientes com POC são estratificadas com base principalmente na escala de Y-BOCS.

Estágio de resposta	Estágio	Descrição
I	Recuperação	Sem patologia; <8 na escala de Y-BOCS
II	Remissão	<16 na escala de Y-BOCS
III	Resposta completa	≥35% de redução na escala de Y-BOCS
IV	Resposta Parcial	>25% mas <35% de redução na escala de Y-BOCS
V	Sem resposta	<25% de resposta na escala de Y-BOCS
VI	Relapso	Retorno dos sintomas (≥25% Y-BOCS) após 3 ou mais meses de tratamento “adequado”
VII	Refractariedade	Sem mudança ou agravamento da sintomatologia após tratamento

Quadro 8, (Hollander, Abramowitz et al. 2008)

Os factores que prevêm uma resposta pobre aos tratamentos convencionais estão enunciados no quadro 9.

Predictores de má resposta ao tratamento na POC
Aparecimento precoce.
Conteúdo da sintomatologia obsessivo-compulsiva: Hoarding, Sexual, Religiosa.
<i>Sensorial Phenomena.</i>
<i>Insight</i> reduzido.
Presença de tiques.
Curso contínuo e duração prolongada.
Comorbilidades: Distúrbios de personalidade esquizotípico, borderline e paranoide.

Quadro 9, (Ferrao, Diniz et al. 2007) e (Mussa 2008)

Técnicas para ultrapassar

Loading

O aumento das doses dos fármacos serotoninérgicos é uma alternativa no tratamento a casos refractários. Estudos demonstram que o aumento das doses de sertralina de 200 mg/dia para 250-400 mg/dia; e de 20 mg/dia para 50 mg/dia de escitalopram em diferentes grupos de pacientes produziram melhorias na sintomatologia destes. (Kellner 2010)

Modificação na via de administração farmacológica

A terapêutica com clomipramina por via intravenosa demonstrou já em diversos estudos ser mais eficaz que a clomipramina por via oral. Isto deve-se ao facto de a clomipramina por via IV atingir concentrações plasmáticas 4 a 14 vezes mais altas do que as obtidas por via oral. (Koran, Sallee et al. 1997) A administração intravenosa de citalopram também já demonstrou ser eficiente num estudo aberto. (Ferrao, Diniz et al. 2007)

Troca de agentes serotoninérgicos de 1ª linha

Embora a troca de um fármaco de 1ª linha para outro seja aconselhável, em termos de efeitos práticos, os resultados são ainda controversos. A troca mais efectiva no tratamento da POC é a de um ISRS para a clomipramina. (Kellner 2010)

Troca para outros agentes farmacológicos

→ Inibidores da Recaptação da Serotonina-Noradrenalina (IRSN's)

Alguns dos pacientes que não respondem ao tratamento com Inibidores da Recaptação da Serotonina podem responder melhor com uma terapêutica com IRSN's, por serem agentes que atingem múltiplos sistemas neuronais.

O agente mais estudado para este fim é a venlafaxina. Alguns estudos suportam esta medida, sendo que pelo diferente mecanismo de acção desse fármaco, pode haver uma resposta superior do paciente, principalmente no caso deste não responder à terapêutica de 1ª linha. (Mussa 2008)

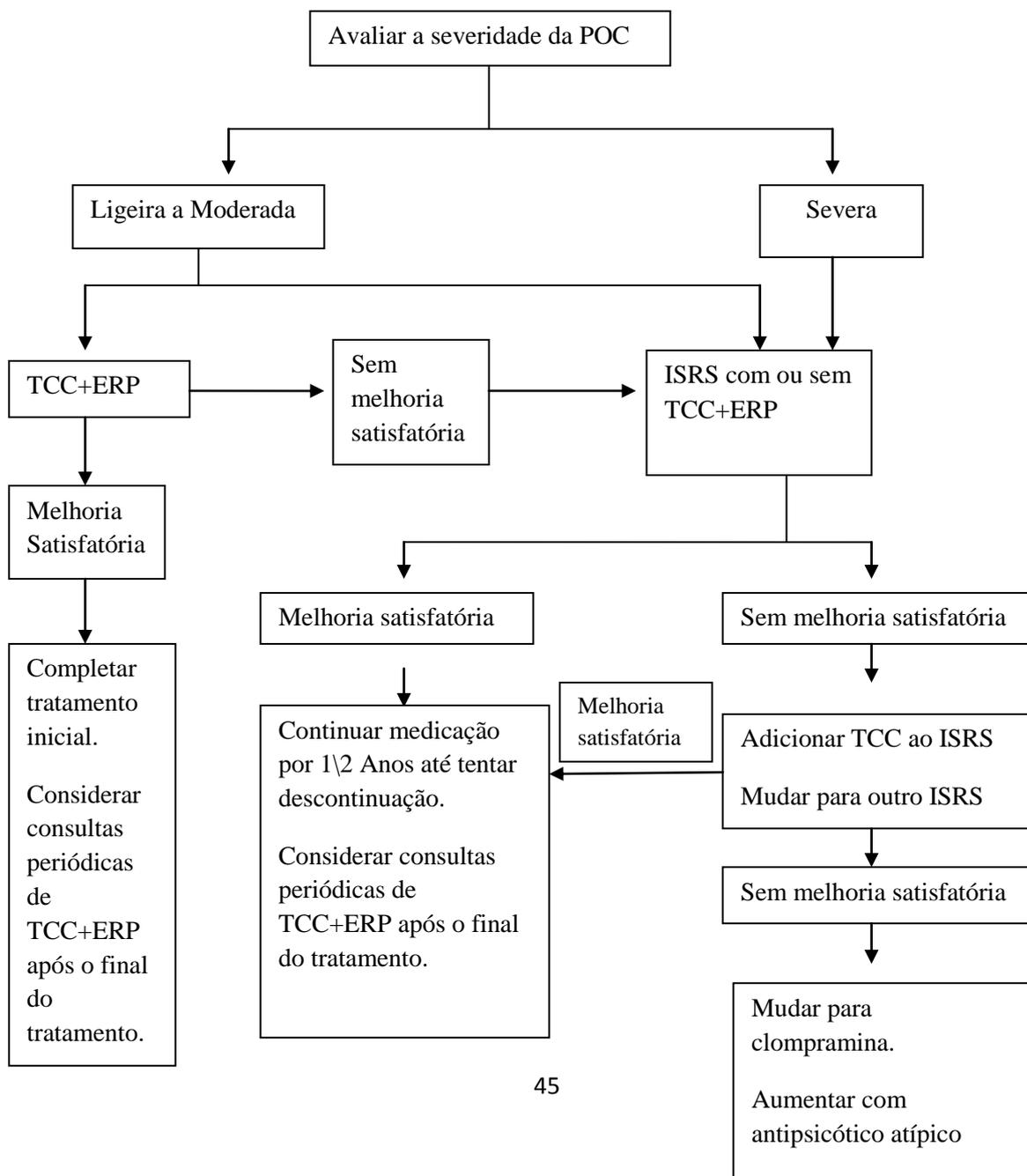
Potenciação com agentes anti-psicóticos

A combinação dos agentes antipsicóticos risperidona, haloperidol, olanzapina ou quetiapina com um IRS demonstrou ser mais eficaz no na terapêutica de POC em pacientes refractários

que a monoterapia. Ao fim do tratamento combinado de IRS's e anti-psicóticos, estudos demonstraram que um terço dos pacientes refractários apresentou melhorias significativas na sintomatologia. (Kellner 2010)

Potenciação com Psicoterapia

Como já foi referido anteriormente, a combinação da terapia farmacológica com TCC e ERP é útil nos casos refractários à monoterapia. Assim sendo, será exposto um algoritmo de tratamento médico da POC.



NEUROCIRURGIA NA POC

Cerca de 10% dos pacientes com POC desenvolvem uma forma severa da doença, não respondendo à terapia médica ou psicológica. Os riscos nestes doentes são significativos, devido à sua perda de funcionamento psicossocial e ocupacional, bem como o seu risco alarmante de cometer suicídio. (Bear, Fitzgerald et al. 2010)

Assim, para a resolução destes casos, ou pelo menos o alívio sintomático destes, técnicas cirúrgicas são aplicadas.

História

A aplicação de técnicas cirúrgicas no tratamento de distúrbios psiquiátricos sempre gerou controvérsia ao longo dos tempos. A aplicação indiscriminada da leucotomia pré-frontal, descoberta em 1936 pelo português Egas Moniz, principalmente pelos seus pares norte-americanos (Freeman e colegas), gerou elevadas taxas de morbilidade e mortalidade nos doentes sujeitos a essa técnica. A descoberta do antipsicótico e sedativo clorpromazina e o desencanto social e mediático (vide *“One Flew Over The Cuckoo’s Nest”* de 1975, Milos Forman) que acompanhou o uso indiscriminado da psicocirurgia levou a que esta tenha sido praticamente abandonada em finais dos anos 1960. (Bear, Fitzgerald et al. 2010)

As últimas duas décadas trouxeram um renascer das aplicações de técnicas neurocirúrgicas no tratamento de distúrbios psiquiátricos. Tal deveu-se principalmente a dois factores: a refractariedade de muitos doentes aos tratamentos médicos e psicoterapêuticos, e também ao facto de com a introdução de modernas técnicas esterotáxicas, haja uma grande redução dos

efeitos adversos e complicações associados anteriormente à psicocirurgia. (Lopes, de Mathis et al. 2004)

Crítérios para indicação para Neurocirurgia na POC

Os estudos mais recentes incluem estes critérios, para a execução de neurocirurgia num paciente com POC:

POC como entidade nosológica principal, com duração mínima de 5 anos e;	
→	Utilização prévia de pelo menos 3 diferentes IRS (incluindo obrigatoriamente clomipramina); e 2 agentes de potenciação (p.e. outros antidepressivos, ou neurolépticos) na dose máxima prescrita/tolerada, durante um período mínimo de 12 semanas);
→	Um mínimo de 20 horas de Terapêutica Cognitivo-Comportamental;
→	Melhoria sintomática inferior a 25% na escala Y-BOCS
Os critérios de exclusão não são uniformes, mas por vezes doenças neurológicas, retardamento mental, e ocasionalmente alguns Distúrbios de Personalidade (p.e. Distúrbio de Personalidade Paranóide) são excluídos.	

Quadro 10, (Lopes, de Mathis et al. 2004)

Estratégias cirúrgicas para a POC

As abordagens cirúrgicas no tratamento da POC podem ser divididas em procedimentos lesionais – capsulotomia anterior, cingulotomia anterior, tactotomia subcaudada (já não é praticada e portanto não será mencionada, (Kopell, Greenberg et al. 2004) e leucotomia límbica; e de neuromodulação – estimulação magnética transcraniana e estimulação cerebral

profunda. Nos procedimentos lesionais há uma dada área de tecido cerebral que é destruída, sendo por isso procedimentos irreversíveis.

Revisão neuroanatômica da POC

Como já foi dito anteriormente, os neurocircuitos que interligam áreas corticais (córtex orbitofrontal, cíngulado), gânglios da base (principalmente o núcleo caudado), e o tálamo dorso-medial são importantes na fisiopatologia da POC. Assim, a base da neurocirurgia para o tratamento da POC é a selecção de um ou mais pontos dos circuitos que interligam estas estruturas. (Lopes, de Mathis et al. 2004)

Abordagens cirúrgicas lesionais

Actualmente, apenas a cíngulotomia, capsulotomia e a leucotomia límbica são aplicadas no tratamento da POC. Todos estes procedimentos utilizam a lesão de uma área cerebral específica como mecanismo de neuromodelação.

Cíngulotomia

É a intervenção neurocirúrgica mais utilizada no tratamento de distúrbios psiquiátricos nos EUA. (Kopell, Greenberg et al. 2004)

O procedimento envolve a colocação de eléctrodos bilateralmente com craniotomia que, através de métodos de estereotaxia, produzir uma lesão por radiofrequência no córtex cíngulado anterior. (Ferrao, Diniz et al. 2007)

A lesão é efectuada tipicamente a 2-2.5 cm da extremidade dos cornos frontais, 7 mm lateralmente à linha média, e 1 mm sobre o pavimento do 4º ventrículo, bilateralmente. (Kopell, Greenberg et al. 2004)

Um estudo retrospectivo demonstrou que 30 a 33% dos pacientes com POC submetidos a este procedimento experienciaram uma melhoria sintomática superior a 35% na escala de Y-BOCS. Outro estudo demonstrou um aumento médio de 48% na mesma escala em 17 pacientes refractários a terapêutica médica seguidos durante 24 meses.

É um procedimento seguro. Das 800 cingulotomias procedidas no Massachusetts General Hospital, ao longo de 40 anos, não houve registos de mortes e apenas se reportaram 2 casos de infecção. (Lipsman, Neimat et al. 2007)

Em termos de efeitos adversos, estudos analisando 297 pacientes submetidos a esta cirurgia, reportaram 11 casos de crises convulsivas, 8 casos com convulsões transitórias e 8 casos com retenção urinária. Em termos de cognição, este estudo reportou um caso de deficit de memória. Destes 297 pacientes estudados, 7 cometeram suicídio posteriormente. (Ferrao, Diniz et al. 2007)

Capsulotomia

Existem duas formas de se executar este procedimento: através do uso de radiofrequência, ou então através da utilização de radiação gama para se proceder a lesão – Cirurgia *Gamma-Knife*. Ambas as técnicas utilizam a estereotaxia.

No caso da primeira técnica, o procedimento é semelhante ao da cingulotomia, descrito atrás. No caso da cirurgia *Gamma-Knife*, esta não requer a craniotomia. Raios gama intersectados criam a energia suficiente para criar uma lesão a nível do tecido neuronal pretendido.

Tradicionalmente, em ambos os casos, a área neuronal onde se centrava a intervenção situava-se entre o terço anterior e o terço médio do braço anterior da cápsula interna, aproximadamente ao nível do foramen de Monro. Actualmente, estudos apontam para um alvo diferente nesta intervenção, a nível da metade ventral da capsula interna anterior.

A capsulotomia anterior interrompe as fibras que partem do córtex orbitofrontal e cortex cingulado anterior para os núcleos talâmicos anterior, medial e dorsomedial. (Kopell, Greenberg et al. 2004)

Um estudo envolvendo 15 pacientes com POC submetidos a capsulotomia reportou uma melhoria média de 33% na sintomatologia através da escala de Y-BOCS. (Bear, Fitzgerald et al. 2010) Um outro estudo que integrava pacientes a quem se tinha procedido capsulotomia por Gamma-Knife, indicou uma taxa de resposta de 27% em doentes submetidos a uma lesão bilateral única, e de 62% de taxa de resposta em doentes submetidos a dois pares de lesões bilaterais. (Kopell, Greenberg et al. 2004)

Os efeitos adversos mais reportados na capsulotomia através de radiofrequência foram cefaleias, confusão, incontinência urinária, ganho de peso e letargia, embora estes sintomas tenham sido transitórios. Num estudo com 200 pacientes submetidos a esta cirurgia, não foram reportadas alterações cognitivas ou de comportamento. Na cirurgia Gamma-Knife, num estudo efectuado com 31 pacientes, 3 apresentaram enfartes a nível do caudado, pequenos e assintomáticos. Um dos pacientes apresentava um ligeiro síndrome frontal, caracterizado por apatia e “amotivation”. (Kopell, Greenberg et al. 2004)

Leucotomia Límbica

Este procedimento cirúrgico visa interrupção das fibras em duas áreas separadas, uma envolvendo o circuito frontotalâmico e a outro envolvendo o circuito de Papez. A operação consiste em 3 lesões, criogénicas ou por radiofrequência, no quadrante inferior medial de cada lobo frontal; e 2 lesões em cada cingulo. Assim, esta é uma combinação entre dos procedimentos correspondentes à cingulotomia e a tractomia subcaudada. (Kopell, Greenberg et al. 2004)

Estudos reportam uma prevalência de melhorias sintomatológicas nos pacientes com valores entre os 22% e os 67%. (Lopes, de Mathis et al. 2004) Um estudo de 2002 demonstrou taxas de resposta de 50% em pacientes com POC e Depressão Major submetidos a este procedimento.

Cefaleias transitórias, letargia, apatia e incontinência urinária são reportados como os efeitos adversos mais frequentes. Num estudo com 66 pacientes, com follow-up de 16 meses, 12% dos pacientes apresentou letargia persistente. (Kopell, Greenberg et al. 2004)

Procedimentos de neuromodulação

Terapia Electroconvulsiva

Há casos reportados de aplicação de Terapia Electroconvulsiva (TEC) no tratamento da POC. No entanto o seu valor terapêutico é limitado, e nas guidelines terapêuticas do *National Institute for Health and Clinical Excellence* a sua utilização não é mencionada. (Cybulska 2006)

Estimulação Magnética Transcraniana (EMT)

A EMT baseia-se na estimulação, não invasiva, do córtex cerebral por um campo magnético alternado de alta intensidade gerado por um aparelho estimulador, sendo que esse campo magnético é aplicado sobre o crânio através de uma bobina de estimulação, sem a necessidade de contacto físico. (Rosa, Odebrecht et al. 2004)

A EMT tem sido utilizada para o estudo de diversas regiões cerebrais, e também no estudo da fisiopatologia de diferentes patologias neuropsiquiátricas. (Rodriguez-Martin, Barbanoj et al. 2003) No entanto, a capacidade de excitação ou inibição de determinadas áreas corticais de

forma não invasiva faz com que se tenha estudado a sua aplicação na terapêutica da Depressão (Rosa, Odebrecht et al. 2004) e também na POC.

A EMT repetitiva (EMTr) baseia-se na aplicação rítmica e repetitiva da EMT. A EMTr com mais do que uma estimulação por segundo denomina-se EMTr de alta frequência (>1Hz). Pensa-se que esta activa as áreas cerebrais estimuladas. EMTr inferior a 1Hz denomina-se EMTr de baixa frequência, sendo que possivelmente esta exerce efeito oposto, inibindo a estimulação cortical. (Rodriguez-Martin, Barbanoj et al. 2003)

Um estudo, onde pacientes com POC e Síndrome de Tourette eram sujeitos a EMTr com 10 sessões diárias e uma frequência de 1 Hz, a nível da área motora suplementar demonstrou melhorias sintomatológicas substanciais a nível da escala de Y-BOCS ao fim de duas semanas, que se mantiveram estáveis ao fim de 3 meses. (Mantovani, Lisanby et al. 2006)

Outro estudo, onde se comparava a aplicação de EMT com outras terapêuticas médicas e onde também se estabelecia uma comparação entre diferentes formas de aplicação da EMT, não chegou a nenhuma conclusão sobre o potencial benefício desta técnica na POC. O córtex pré-frontal dorsolateral foi a área cortical escolhida para a execução de EMT neste estudo. (Rodriguez-Martin, Barbanoj et al. 2003)

Trata-se de uma técnica segura, sendo que o efeito adverso mais relatado na aplicação desta técnica é o risco de convulsões, principalmente quando os estímulos ultrapassam os parâmetros de segurança. (Rosa, Odebrecht et al. 2004)

ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA

Introdução

A Estimulação Cerebral Profunda (ECP) é uma técnica recente, que é caracterizada pela implantação de eléctrodos em regiões alvo cerebrais bilateralmente, ligadas por extensões subcutâneas a geradores de pulso que se localizam também subcutaneamente, a nível peitoral ou abdominal. Esta técnica é aplicada com sucesso no tratamento da Doença de Parkinson, e oferece vantagens sobre os procedimentos lesionais “tradicionais”. O facto de poder atingir efeitos clínicos sem no entanto produzir lesões irreversíveis cerebrais constitui a vantagem mais significativa. Outra vantagem é a capacidade que esta técnica oferece de ajuste dos parâmetros de estimulação no doente, sendo assim possível otimizar o tratamento ao longo do tempo. (Lipsman, Neimat et al. 2007) A aplicação da ECP no tratamento da POC será analisada nos capítulos seguintes.

História

Em 1870, Fritsch e Hitzig executaram, a primeira estimulação eléctrica directa no córtex de animais. Quatro anos depois, reportou-se a primeira estimulação cortical em humanos, por Bartholow. Em 1947, foram utilizadas técnicas de esterotaxia na execução de neurocirurgia, por Spiegel et al. Assim sendo, começou-se a estudar aos efeitos de estimulação em estruturas cerebrais mais profundas. Nos anos 1950, a estimulação cerebral começou a ser utilizada no tratamento de distúrbios neuropsiquiátricos. Em 1966, Sem-Jacobsen reportou a utilização de estimulação cerebral através de eléctrodos crónicamente implementados.

Nos anos 1970 surgiram estudos sobre a utilização terapêutica de estimulação crónica no tratamento de dor crónica, distúrbios de movimento, epilepsia e paralisia cerebral.

No entanto, apenas nos anos 1990 foi combinada a utilização de tecnologia de pacemaker implantável com eléctrodos cronicamente colocados a nível cerebral. Desde aí, a Estimulação Cerebral Profunda tem sido crescentemente utilizada para o tratamento de vários distúrbios. (Kringelbach, Jenkinson et al. 2007) e (Perlmutter and Mink 2006)

Aplicações Clínicas da ECP

As primeiras patologias a serem alvo de uso terapêutico generalizado de ECP foram o Tremor Essencial e a Doença de Parkinson.

No caso da primeira patologia, Benabid et al (1991) reportaram a eficácia de estimulação do núcleo ventral intermédio do tálamo, com geradores de pulso implantáveis.

No caso da Doença de Parkinson, a ECP foi já aplicada e estudada, com graus de sucesso, diferentes a nível do núcleo ventral intermédio do tálamo, segmento interno do globus pallidus, e núcleo subtalâmico. (Perlmutter and Mink 2006)

A ECP é actualmente uma opção terapêutica válida e com elevado grau de sucesso nestas Distúrbios de Movimento, bem como na Distonia. (Kringelbach, Jenkinson et al. 2007)

Alvos terapêuticos

Como já foi referido anteriormente, a neuroanatomia e a biologia da POC são complexas e ainda estão a ser estudadas. Assim sendo, a selecção dos locais anatómicos que são alvo na ECP baseou-se em estudos anteriores da fisiopatologia e neuroimagem da POC, (Lipsman, Neimat et al. 2007) e também nos conhecimentos adquiridos através das diferentes técnicas cirúrgicas implementadas para o seu tratamento. De particular interesse foram as informações que a prática clínica da capsulotomia anterior trouxe. (Greenberg, Malone et al. 2006)

Assim, os locais anatómicos que são objecto de estudo no tratamento da POC com ECP são o braço anterior da cápsula interna, o estriado ventral, o núcleo accumbens e o núcleo subtalâmico. (Denys, Mantione et al. 2010) Os diferentes resultados terapêuticos destes alvos serão relatados em baixo. No entanto, a proximidade anatómica destas regiões e a propagação dos impulsos eléctricos faz com que haja uma inevitável sobreposição de efeitos a nível dos ensaios clínicos testando diferentes localizações. (Lipsman, Neimat et al. 2007)

As regiões mencionadas anteriormente têm uma localização crítica a nível dos circuitos neurológicos envolvidos na fisiopatologia da POC enunciados atrás.

Neurofisiologia da ECP

A ECP tem como base para o seu funcionamento as propriedades fisiológicas do estímulo, a configuração geométrica dos elementos neuronais e os parâmetros de estimulação. Assim sendo, serão descritos estes parâmetros e envolvimento na fisiologia da ECP:

a) O efeito da ECP nos elementos neuronais depende da relação não-linear entre a duração do estímulo (largura de pulso) e a amplitude (voltagem ou corrente) necessária para estimular um elemento neuronal.

A reobase é a corrente mínima necessária para estimular um dado elemento neuronal. A cronaxia é intervalo de tempo que requer a excitação desse mesmo elemento com o dobro de intensidade da reobase. A cronaxia dos axónios mielinizados é bem mais curta (30-200 μ s) que a cronaxia dos corpos celulares e dendrites (1-10 ms), concluindo-se assim que, com os parâmetros normais da ECP, as respostas pós-sinápticas resultam essencialmente da resposta axonal. (Kringelbach, Jenkinson et al. 2007)

Aferiu-se também através de estudos também que a estimulação com elevada frequência é capaz de afectar múltiplos elementos neuronais, incluindo axónios aferentes e eferentes, corpos celulares e fibras de passagem, e assim produzir efeitos neurológicos mais notórios. (Perlmutter and Mink 2006)

b) A configuração geométrica dos elementos neuronais relativamente ao eléctrodo tem influência local e distal no efeito que a estimulação tem nesses elementos.

Assim, a orientação dos elementos neuronais são determinantes na resposta neuronal ao estímulo. A distância desses elementos relativamente ao eléctrodo também é importante: quanto mais distantes os elementos neuronais se localizarem deste, maior é a cronaxia e reobase, e assim sendo, menor a resposta desses elementos, demonstrando que as propriedades do tecido neuronal e a localização do eléctrodo são factores importantes na resposta relativamente ao estímulo.

Os efeitos da ECP alastram-se também aos locais adjacentes às regiões estimulados. Por exemplo, estudos in vivo em ratos demonstraram que a estimulação do núcleo subtalâmico com alta frequência induziu uma inibição neuronal a nível da substantia nigra pars reticulata e um aumento da actividade no núcleo ventro-lateral. (Kringelbach, Jenkinson et al. 2007) Estudos demonstraram também que o efeito em rede em alvos distantes, tanto monosinápticos como polisinápticos, pode ser independente dos efeitos locais da estimulação. Assim sendo, células locais podem ser inibidas pela activação de aferentes inibitórios, e no entanto axónios eferentes serem ainda assim activados. (Perlmutter and Mink 2006)

c) Os parâmetros de estimulação na ECP, incluindo a amplitude do estímulo, banda de frequências e duração, são encontrados, geralmente, por tentativa/erro, através dos efeitos que

produzem no paciente. Estes parâmetros variam de acordo com a área estimulada e com o tratamento proposto.

Os parâmetros enunciados podem ser alterados e ajustados ao longo do tempo através de controlo portátil conectado aos estimuladores implantados nos doentes. No entanto, apenas o estado comportamental do doente pode ser considerado como indicador na mudança dos parâmetros, o que pode levar a efeitos adversos ligados à estimulação. (Kringelbach, Jenkinson et al. 2007)

Libertação de neurotransmissores na ECP

Existem estudos que demonstram também que a ECP com alta frequência elícita a libertação de neurotransmissores nas áreas cerebrais circundantes ao local de estimulação. Um estudo de Windels et al. (2003) demonstrou um aumento da libertação de glutamato no segmento interno do globus pallidus por estimulação com alta frequência do NST, e que essa libertação poderia ser dependente da frequência de estimulação. Outro estudo feito com ratos por Windels et al. (2005) reportou um aumento da GABA a nível da substantia nigra pars reticulata por estimulação a nível do NST. (Perlmutter and Mink 2006) No entanto, os resultados não têm sido coerentes a nível de libertação de neurotransmissores nos estudos feitos em animais in vivo e nos estudos feitos em pacientes humanos durante a ECP, existindo assim a necessidade de execução estudos adicionais. (Kringelbach, Jenkinson et al. 2007)

Assim sendo, face às conclusões retiradas, verifica-se na ECP um grande número de factores neurofisiológicos que vão influenciar as respostas clínicas durante a execução desta técnica.

Crêterios para ECP nos pacientes

As equipas envolvidas na realiza o da ECP em pacientes com POC devem ser multidisciplinares e trabalhar em colabora o próxima. Devem incluir neurocirurgiões com experiência na realiza o da ECP, e psiquiatras e psicólogos com experiência na POC. Caso a equipa não possua experiência no tratamento com ECP na POC, devem trabalhar em colabora o com um centro com experiência em tal. Os pacientes deverão ser submetidos a avalia es neuropsicológicas antes e depois da ECP.

Os critérios de inclusão/exclusão são os indicados no capítulo **Crêterios para indica o para Neurocirurgia na POC**, juntamente com:

→	Pontua�o na escala Y-BOCS ≥ 30
→	Redu�o significativa da capacidade de realiza�o de actividades de vida di�ria, com Escala de Avalia�o Global do Funcionamento (GAF) ≤ 45 *

*GAF   uma escala que avalia o funcionamento psicológico, social e ocupacional no indivíduo, cotando-se de 1 (maior severidade) a 100 (ausência de disfuncionalidade).

Quadro 11, (Santo S, Andrade J et al. 2011)

Os doentes que se candidatam   ECP devem ser avaliados pela Comissão de  tica da institui o onde são seguidos e ter um parecer favorável do Conselho Nacional de Saúde Mental.

A consulta dos registos clínicos, a avalia o dos médicos que o acompanharam, as comorbilidades e a história dos tratamentos efectuados pelo paciente devem ser aferidos pela equipa responsável.

Esta equipa deve também adequar as expectativas do doente, bem como informá-lo de todos os passos e do que poderá esperar durante este tratamento. (Santo S, Andrade J et al. 2011)

Neuroimagem

A imagiologia cerebral é utilizada na selecção dos pacientes para a ECP, localização dos núcleos alvo, para detectar complicações e para avaliar a posição final dos eléctrodos.

Antes da cirurgia, os pacientes são submetidos a uma Ressonância Magnética (RMN), para avaliação e detecção de alguma anomalia significativa (a presença desta é considerada um critério de exclusão para a ECP). (Dormont, Seidenwurm et al. 2010) e (Greenberg, Gabriels et al. 2010)

A colocação dos eléctrodos na ECP exige um elevado grau de precisão, para se atingir resultados satisfatórios. Normalmente utiliza-se um procedimento de 2 passos, sendo que o primeiro é a localização das regiões-alvo, através dos limites anatómicos identificados nas imagens de RMN e da determinação das coordenadas esterotaxicas das regiões-alvo relativamente ao arco de estereotaxia acoplado à cabeça do paciente. As coordenadas são determinadas relativamente às comissuras anterior e posterior. Seguidamente, o alvo estereotaxico é confirmado, através de registos dos eléctrodos, e da macroestimulação. Caso seja necessário, é possível a modificação de uma região alvo durante a operação. (Dormont, Seidenwurm et al. 2010)

É também utilizada neste tipo de procedimentos a fusão de imagem através de RMN e de Tomografia Computadorizada (TC), sendo que esta é executada através de técnicas de estereotaxia, enquanto que a RMN determina as coordenadas esterotaxicas e os limites anatómicos dos núcleos alvo. Os dados provenientes das duas técnicas de imagem são então fundidos. (Dormont, Seidenwurm et al. 2010)

Para se proceder à confirmação intraoperatória de uma correcta implantação dos eléctrodos utilizam-se radiografias, e mais recentemente começaram a ser introduzidas as RMN e TC intra-operatórias.

Também se utilizam exames electrofisiológicos intraoperatórios para a confirmação de uma correcta implantação do eléctrodos, mas este é um procedimento controverso que alguns neurocirurgiões não executam, enquanto que outros o têm como mandatório. (Dormont, Seidenwurm et al. 2010)

No pós-operatório, efectua-se uma avaliação imagiológica dos pacientes, para se confirmar a ausência de complicações. Esta pode ser feita por TC ou RMN, mas a RMN é mais sensível na detecção de complicações, como infecções relativas à colocação dos eléctrodos; e consegue também aferir uma localização mais exacta destes. No entanto, há o risco de aquecimento dos eléctrodos quando a RMN é aplicada em pacientes com os sistemas de ECP, devido à corrente eléctrica induzida pelas ondas electro-magnéticas de radiofrequência. (Dormont, Seidenwurm et al. 2010)

Assim sendo, certas precauções são necessárias na execução desta (Quadro 12).

1.	Utilizar um sistema 1.5 T de RMN
2.	Parar a Estimulação Cerebral Profunda durante a recolha de imagem
3.	Utilizar apenas bobina de radiofrequência para a cabeça
4.	Taxa de absorção específica dos parâmetros de imagem da RMN não devem exceder os 0.1 W7KG na cabeça

Quadro 12, (Dormont, Seidenwurm et al. 2010)

A Imagem Funcional na ECP

As respostas cerebrais globais proporcionadas pela ECP são possíveis de serem visualizadas através do recurso à neuroimagem funcional.

As técnicas utilizadas para a visualização são a RMN funcional (RMNf) e a Tomografia de Emissão de Positrões (PET), que medem as alterações na actividade neuronal indirectamente através do registo das alterações dos factores associados como o fluxo sanguíneo, oxigenação do sangue e consumo de glicose. Embora não se saiba ainda exactamente como esses factores se correlacionam com a actividade neuronal, estas técnicas trazem-nos vantagens na aquisição da resposta cerebral à ECP.

No entanto, aos estudos utilizando a RMNf envolvem um risco para o paciente submetido a ECP, pois os campos magnéticos envolvidos na RMNf interferem com os geradores de pulso e eléctrodos utilizados. Assim, é necessária extrema precaução na utilização desta técnica, pois existe o risco de sobreaquecimento, indução de alta voltagem e até de emissão de faíscas por cabos conectores defeituosos, como já foi observado.

A utilização de PET também tem riscos associados, embora seja mais segura. Os efeitos adversos estão associados à radiação ionizante utilizada nesta técnica. (Kringelbach, Jenkinson et al. 2007)

Procedimento Cirúrgico

Os eléctrodos implantados na ECP têm geralmente 1.27 cm de diâmetro, e possuem 4 contactos cilíndricos com 3 mm de largura, separados 4 mm entre si. Cada contacto é convencionalmente numerado de 0 (mais distal) a 3 (mais proximal), podendo ser programado independentemente como positivo, negativo, ou desligado (off).

Assim, os electrodos são colocados bilateralmente através de cirurgia estereotáxica, com o planeamento do trajecto cirúrgico destes a ser efectuado por métodos de imagem (RMN ou TC) e a aplicação do arco estereotaxico. As coordenadas para a implantação dos electrodos são calculadas a partir da comissura anterior e posterior.

Testes intraoperatórios são executados através de estimulações agudas, principalmente para aferir a ocorrência de efeitos adversos.

Normalmente, no mesmo dia da cirurgia, ou uma semana depois, efectua-se a implantação do neuroestimulador implantável programável (NIP), na região abdominal ou peitoral. Este encontra-se ligado aos electrodos instalados bilateralmente por extensões subcutâneas. (Greenberg, Gabriels et al. 2010)

Resultados

Serão expostos os resultados de diversos estudos sobre a ECP em pacientes com POC. Existe nestes estudos uma diferença a nível de metodologia, alvos e parâmetros de estimulação, que será descrita mas que no entanto é de ser ressalvada numa possível comparação entre os diferentes estudos.

O primeiro estudo (Greenberg et al. 2008) será relatado mais pormenorizadamente para uma melhor aferição do procedimento de ECP.

Greenberg et al. (2008) elaboraram um estudo onde analisaram os dados recolhidos na aplicação de ECP em 3 grupos de doentes com POC, provenientes de Leuven/Antuérpia (11 doentes), Butler Hospital (Providence) e Cleveland *Clinic*, e *University of Florida*. Assim, decorrente dos dados recolhidos, neste estudo dividiram-se os pacientes em 3 grupos, sendo o

primeiro grupo (grupo A, 9 doentes) relativo aos pacientes implantados há mais tempo, o terceiro grupo (grupo C, 8 doentes) relativo aos pacientes sujeitos a ECP mais recentemente, e o segundo grupo (grupo B, 9 doentes) constituindo-se como um meio-termo desses dois. Cada um desses grupos incorpora pacientes dos diferentes centros atrás enunciados.

Os pacientes com POC estudados tinham em média 22 ± 1.5 anos de curso da doença, e uma severidade de 34.0 ± 0.5 na escala Y-BOCS. A avaliação funcional dos doentes era em média de 34.8 ± 1.1 na escala GAF, reflectindo uma disfunção grave. A comorbilidade mais comum nestes doentes era a Depressão, corrente ou prévia. O procedimento cirúrgico foi idêntico em todos os centros.

Baseados nos procedimentos de termocapsulotomia, a região alvo para a ECP era localizada a nível da região ventral do braço anterior da cápsula interna e estriado ventral adjacente (VC/VS). Supõe-se que essa região represente uma ligação aos circuitos CETC envolvidos na POC. Ao longo do estudo e dos resultados decorrentes, a localização da ECP foi-se deslocando para uma posição mais posterior/inferior a nível da VC/VS, provavelmente devido ao facto de aí as fibras cortico-basais serem mais compactas.

Os contactos dos eléctrodos foram implantados para seguir o trajecto da cápsula interna anterior no plano coronal. Nos pacientes que foram mais recentemente sujeitos a ECP (grupo 3), o contacto 0 foi colocado no estriado ventral, por baixo do plano axial definido pelas comissuras anterior e posterior, os contactos 1 e 2 foram colocados na metade ventral da cápsula interna, e o contacto 3 na margem dorsal da cápsula.

3 semanas depois da cirurgia, uma análise monopolar aguda foi efectuada para identificar efeitos positivos e adversos da ECP, bem como para estipular os parâmetros dos eléctrodos na ECP crónica. Cada um dos 4 contactos utilizados bilateralmente era regulado singularmente

para positivo, negativo ou desligado. A frequência variava entre os 100-130 Hz, a largura de pulso entre os 90 e os 450 μ s, e a intensidade entre os 2 e os 10.5 V. Durante os testes, eram aferidos efeitos adversos, bem como efeitos sensitivos, motores, funcionais, de humor e de pensamento.

A aplicação de ECP crónica implica um ajuste dos parâmetros dos eléctrodos interactivo com os efeitos terapêuticos que o investigador denota no paciente, bem como com a tolerabilidade deste.

Os estudos revelaram que os melhores resultados a nível da combinação efeitos terapêuticos/tolerabilidade eram atingidos quando os contactos ventrais (0 e/ou 1) eram activos e negativos. Reportou-se também que o posicionamento mais posterior dos eléctrodos se traduzia numa menor necessidade de energia para a estimulação (voltagem, largura de pulso e número de eléctrodos activados) para se atingir efeitos terapêuticos. A ECP foi praticada continuamente, até a bateria do estimulador se esgotar, o que acontecia após 5-13 meses nos pacientes estudados. A substituição desta era feita através de anestesia local.

A nível de terapêutica concomitante, todos os pacientes continuaram o tratamento farmacológico que estavam a seguir previamente à cirurgia pelo menos por um período mínimo de 3 meses após o início de ECP, com ajustes caso efeitos adversos desta fossem notados. A nível de psicoterapia, esta foi cessada durante pelo menos 6 meses ou 1 ano (dependendo dos centros) desde o início da ECP.

Nas tabelas abaixo serão expostos os resultados decorrentes da terapêutica com ECP nos pacientes estudados.

Resultado médio na escala Y-BOCS pré-ECP	Após 3 meses de tratamento activo	Após 36 meses de tratamento
34 ± 0.5	21.0 ± 1.8	20.9 ± 2.4

Quadro 13, (Greenberg, Gabriels et al. 2010)

Nesta tabela (quadro 14), será analisada a resposta dos pacientes à terapêutica. Considera-se que o doente atingiu uma resposta completa à terapêutica quando os resultados na escala Y-BOCS decaem 35% ou mais.

Duração da ECP	<25% diminuição na escala Y-BOCS	≥25<35% diminuição na escala Y-BOCS	≥35% diminuição na escala Y-BOCS
1 mês	68%	4%	28%
3 meses	42%	8%	50%
6 meses	37.5%	16.5%	46%
12 meses	33%	19%	48%
24 meses	17.5%	17.5%	65%
36 meses	25%	25%	58%
Último follow-up efectuado	27%	11.5%	61.5%

Quadro 14, (Greenberg, Gabriels et al. 2010)

Os subtipos de POC dos diferentes pacientes e a resposta destes à ECP também foi analisada (Quadro 15). Não estavam envolvidos no estudo pacientes com hoarding.

Subtipo de POC	Resposta completa ($\geq 35\%$ de diminuição na escala Y-BOCS)
Obsessões/Verificação	100%
Simetria/Ordem	55.6%
Limpeza/Lavagem	45.5%

Quadro 15, (Greenberg, Gabriels et al. 2010)

A relação entre a resposta completa dos pacientes e os grupos em que estavam inseridos também foi analisada (Quadro 16).

Grupo	Resposta completa ($\geq 35\%$ de diminuição na escala Y-BOCS)
1	33.3%
2	77.8%
3	75%

Quadro 16, (Greenberg, Gabriels et al. 2010)

Daqui se pode concluir que as localizações mais posteriores dos eléctrodos relativamente à VC/VS produziram resultados mais eficazes na sintomatologia da POC.

O estudo revelou também que os pacientes que não alteraram a medicação a que eram submetidos previamente à ECP tiveram melhorias sintomatológicas superiores (diminuição

média de 53.8% na escala Y-BOCS) relativamente aos doentes os quais a sua medicação foi alterada (diminuição média de 34% na escala Y-BOCS).

A nível funcional, verificou-se um aumento médio de 19.8 ± 2.3 pontos na escala de GAF nos doentes estudados.

Pontuação média na escala de GAF pré-ECP	Após 3 meses de tratamento	Último follow-up
34.8±1.1	53.9±2.4	59.0±3.3

Quadro 17, (Greenberg, Gabriels et al. 2010)

A severidade sintomatológica, grau funcional e qualidade de vida dos doentes foi analisada também por especialistas, após ECP crónica. Nenhum dos pacientes foi qualificado como “pior” a nível destes parâmetros, sendo que 15.4% foi qualificado como “sem alterações”, 19.2% como “ligeiramente melhor” e 65.4% como “muito melhor”. (Greenberg, Gabriels et al. 2010)

Outro estudo, elaborado por Denys et al. 2010, analisou os dados provenientes da execução de ECP numa amostra de 16 pacientes com POC, sendo que o local escolhido para a colocação dos eléctrodos foi o nucleus accumbens. O valor médio na escala Y-BOCS destes doentes era de 33.7.

Este estudo consistiu de 3 fases sequenciais de tratamento. A primeira fase (“*open phase*”) ocorreu durante 8 meses, com ECP activa, em que os pacientes eram avaliados quinzenalmente, e em que após uma descida de 6 pontos na escala Y-BOCS, lhes era adicionada TCC, com sessões semanais de 60 minutos. A segunda fase (“*double blind, sham controlled phase*”) durava 1 mês, durante o qual os pacientes eram aleatoriamente distribuídos

em 2 períodos de 2 semanas com os estimuladores cegamente ligados num período e desligados noutra período. Os resultados eram aferidos no início desta fase, ao fim de duas semanas e ao fim de 4 semanas. A fase final do estudo corresponde à fase de manutenção, em que os pacientes eram submetidos a 12 meses de estimulação activa.

Os parâmetros de estimulação eram estandardizados para uma frequência de 130 HZ, largura de pulso de 90 μ s, sendo que a optimização era feita a nível da activação de contactos e voltagem, limitada a um máximo de 5.0 V. A voltagem média utilizada neste estudo foi de 4.3 V.

Neste quadro (18) serão expostos os resultados adquiridos no final da “*open phase*”.

Resultado médio na escala Y-BOCS no início da “ <i>open phase</i> ” nos doentes	33.7
Resultado médio na escala Y-BOCS no final da “ <i>open phase</i> ” nos doentes	18.0
Diminuição média na escala Y-BOCS	15.7
% de doentes com diminuição ≥ 35 na escala Y-BOCS	56.25% (9/16)

Quadro 18, (Denys, Mantione et al. 2010)

A fase seguinte de estudo (Quadro 19), relativa ao estudo duplo-cego, contou com a presença apenas de 14 pacientes, por recusa de outros 2.

Parâmetros	Resultados na escala Y-BOCS no início do estudo	Resultados na escala Y-BOCS no final da “open phase”	Resultados na escala Y-BOCS na semana 1-2 do estudo duplo-cego	Resultados na escala Y-BOCS na semana 3-4 do estudo duplo-cego
S. 1-2- estimulação activa; S. 3-4 - estimulação desligada (n=6)	34.2	23.3	25.8	30.7
S. 1-2- estimulação desligada e 3-4 - estimulação activa (n=8)	33.4	18.7	29.5	17.6

Quadro 19, (Denys, Mantione et al. 2010)

Assim, para o grupo n=6, os resultados na escala Y-BOCS sofreram um aumento médio de 4.9 pontos durante as 2 semanas com a estimulação desligada, enquanto que o grupo n=8, houve uma diminuição de 11.9 pontos na escala Y-BOCS nas 2 semanas em que ocorreu um retorno da activação da ECP. (Denys, Mantione et al. 2010)

No final da fase de manutenção, também se denotaram melhorias na sintomatologia.

Resultados na escala Y-BOCS no início do estudo	Resultados na escala Y-BOCS no final da “open phase”(8M de ECP)	Resultados na escala Y-BOCS no início do período de manutenção (12M de ECP)	Resultados na escala Y-BOCS na fase final do período de manutenção (21M de ECP)
33.7	18.0	17.8	16.2

Quadro 20, (Denys, Mantione et al. 2010)

Mallet et al. 2008 elaboraram outro estudo, com uma amostra de 16 pacientes, em que a região-alvo estimulada era o núcleo subtalâmico. O estudo, aleatório e duplo-cego, baseava-se em duas fases de 3 meses separadas por um mês de *wash-out*, em que um grupo de 8 pacientes era submetido na primeira dessas fases a 3 meses de ECP activa seguida de 3 meses sem estimulação, simuladamente – “*on-off group*”; enquanto que o outro grupo, igualmente com 8 pacientes, era submetido à ECP de maneira inversa – “*off-on group*”.

Os parâmetros de estimulação estipulavam uma frequência de 130 Hz, largura de pulso de 60 μ s, e uma voltagem ajustada ao doente com um máximo de 4 V.

A medicação foi mantida nos pacientes durante o estudo, excepto para um aumento transitório na dose de benzodiazepinas para 3 pacientes e aumento do tratamento neuroléptico noutra doente.

Os resultados para o grupo “*on-off*” serão aqui expostos (Quadro 21).

	Início de ECP (mês 3)	Fim de fase on (mês 6)	Início de fase off (mês 7)	Fim de fase off (mês 10)
Resultados na escala Y-BOCS	30	19	28	20
Resultados na escala GAF	39	52	40	41

Quadro 21, (Denys, Mantione et al. 2010)

Na tabela abaixo (Quadro 22) serão expostos os resultados para o grupo “*off-on*”.

	Início de ECP (mês 3)	Fim de fase off (mês 6)	Início de fase on (mês 7)	Fim de fase on (mês 10)
Resultados na escala Y-BOCS	31	26	28	24
Resultados na escala GAF	40	42	40	52

Quadro 22, (Denys, Mantione et al. 2010)

Em baixo (Quadro 23), são demonstradas as diferenças a nível da escala de Y-BOCS, dos resultados entre o final da fase de estimulação activa e inactiva nos grupos “*on-off*” e “*off-on*”. (Denys, Mantione et al. 2010)

	Grupo “<i>on-off</i>”	Grupo “<i>off-on</i>”
Diferença entre fase de ECP activa e inactiva (Y-BOCS)	-13	-4

Quadro 23, (Denys, Mantione et al. 2010)

Aqui (Quadro 24) será exposta uma meta análise de diferentes estudos sobre a aplicação de ECP em pacientes com POC em diversas regiões alvo.

Estudo	Duplo -cego	Nº pacientes (iniciaram / terminaram)	Período de observação (meses)	Região- alvo da ECP	Pacientes com melhorias sintomatológicas	Pacientes que recuperaram (▼≥35% Y- BOCS)
Nuttin et al. (1999)	Sim	6/4	21	Braço ant. da Cápsula interna	3 (75%)	-
Gabriels et al. (2003)	Não	3/3	33-39	Braço ant. da Cápsula interna	2 (66%)	-
Strum et al. (2003)	Não	4/4	30-34	Núcleo accumbens	4 (100%)	- *não referiu escala
Jimenez et al. (2007)	Sim	1/1		Pedúnculo inferior talâmico	1 (100%)	1 (100%) * GAF

Quadro 24, (Lakhan and Callaway 2010)

Efeitos adversos da ECP

Greenberg et al. (2008), dividiu os efeitos adversos durante o seu estudo de ECP em 26 pacientes a nível da região VC/VS em três categorias: os efeitos adversos devidos à cirurgia, à implantação do dispositivo de ECP, e à estimulação, ou desactivação desta.

Efeitos adversos relacionados com a cirurgia e implantação do dispositivo	
Hemorragias intracerebrais após inserção dos eléctrodos	7.7% (n=2)
Convulsão tónico-clónica generalizada após inserção dos eléctrodos	3.8% (n=1)
Infecção de ferida superficial	3.8% (n=1)

Quebra de electrodo de estimulação ou substituição de fio de extensão	7.7% (n=2)
---	------------

Quadro 25, (Greenberg, Gabriels et al. 2010)

Complicações relacionadas com a ECP	
Aumento da depressão/ideação suicida	11.5% (n=3)
Aumento da severidade da POC	11.5% (n=3)
Hipomania	3.8% (n=1)
Problemas domésticos/irritabilidade	3.8% (n=1)

Quadro 26, (Greenberg, Gabriels et al. 2010)

Outros efeitos adversos foram reportados, a nível de humor, ansiedade, cognição, sensórias e motores, bem como da interrupção da ECP, que serão expostos em baixo (Quadro 27).

Outros efeitos adversos	
Efeitos no humor	Hipomania transitória (n=8) após estimulação aguda Depressão após estimulação aguda ou cessação da terapêutica (n=8)
Efeitos na ansiedade	Aumento agudo da ansiedade durante estimulação aguda (n=11)

Efeitos cognitivos	Perseveração verbal (n=1) “Flashbacks” recorrentes (n=1)
Efeitos motores, sensoriais e outros	Sensações gustativas/olfatórias relacionadas com a estimulação Parestesias relacionadas com a estimulação Contrações musculares relacionadas com a estimulação Perda de consciência durante a estimulação crónica (possivelmente devido a hipoglicémia, sendo que o paciente era diabético insulino-dependente)

Quadro 27, (Greenberg, Gabriels et al. 2010)

De ressaltar no entanto, que estes efeitos adversos atrás descritos estão relacionados com a estimulação aguda/mudança de parâmetros da estimulação. Assim sendo, quando os parâmetros eram mudados, os efeitos adversos cessaram na quase totalidade dos casos.

Efeitos devido à interrupção da ECP
Diminuição aguda de humor (mais comum)
Agravamento agudo da clínica de POC
Aumento não-específico da ansiedade

Quadro 28, (Greenberg, Gabriels et al. 2010)

Estes efeitos diminuían ao longo dos dias seguintes ao aparecimento agudo, e revertiam após o reinício da ECP.

Avaliação neuropsicológica durante a ECP de longa-duração
Não se registou declínio cognitivo em nenhum dos pacientes estudados

Quadro 29, (Greenberg, Gabriels et al. 2010)

No estudo de Denys et al. 2010, categorizaram-se os efeitos adversos como relacionados com a cirurgia, com o dispositivo de ECP, e com a estimulação. Em baixo (Quadro 30), serão expostos os efeitos adversos mais frequentes ao longo do estudo.

Relacionados com a Cirurgia		
	Transitório	Permanente
Parestesia no local da incisão	7 casos	0
Aumento dos sintomas depressivos	2 casos	0
Infecção da ferida cirúrgica	1 caso	0
Relacionados com o dispositivo		
Sensação dos contactos dos fios de extensão (+++ com o stress)	7 casos	1 caso
Sensação da corrente eléctrica à volta do neuroestimulador	3 casos	0
Sensação do Neuroestimulador no peito	0	3 casos

Relacionados com a estimulação		
Sintomas de hipomania	8 casos	0
Aumento da libido	0	7 casos
Esquecimentos ligeiros	1 caso	5 casos
Dificuldades em encontrar palavras	0	3 casos

Quadro 30, (Denys, Mantione et al. 2010)

No estudo efectuado por Mallet et al. (2008) com 16 pacientes, quinze efeitos adversos sérios foram reportados, sendo que 4 foram relacionados com a cirurgia. O mais sério foi uma hemorragia cerebral, que resultou na paralisia permanente de um dedo num paciente. 7 sintomas transitórios psicomotores relacionados com a estimulação aguda foram vistos no primeiro mês de ECP, sendo que o mais frequente foi a sintomatologia de hipomania (3 casos), seguido de aumento da ansiedade (2 casos). Estes sintomas resolveram após ajuste dos parâmetros dos eléctrodos. 23 efeitos adversos ligeiros foram reportados ao longo do estudo em 10 pacientes. (Denys, Mantione et al. 2010)

COMENTÁRIO FINAL

A Perturbação Obsessivo-Compulsiva é uma patologia complexa, cuja patogénese está ainda a ser estudada, com novas descobertas a serem constantemente alcançadas, e novas hipóteses e modelos neurofisiológicos a serem estudados. O elevado número de casos que são refractários à terapêutica médica, e o sofrimento que essa refractariedade provoca nos doentes, é motivo de preocupação, dada a elevada comorbilidade da patologia com depressão

e ideação suicida. Assim, o desenvolvimento que está a ser feito com terapêuticas que fogem da habitual terapêutica médica e psicológica, está a lançar hipóteses excitantes para a recuperação desses casos refractários.

A neurocirurgia, electroconvulsivoterapia, e terapias que estão associadas, embora associadas a um estigma histórico, devido ao uso indiscriminado que se fez das duas primeiras até à década de 1960, estão a ressurgir, associadas a técnicas modernas de estereotaxia e de imagem. Os estudos que estão a ser efectuados a partir da prática de técnicas como a capsulotomia anterior, estimulação magnética transcraniana, e a estimulação cerebral profunda, no tratamento da POC, trazem-nos resultados motivadores na resolução de casos até aí julgados como incuráveis, com poucos efeitos adversos para o paciente.

Na estimulação cerebral profunda, os resultados dos estudos mostram-nos bons resultados nas melhorias na sintomatologia da POC, com poucos efeitos adversos. A nível dos estudos apresentados, os efeitos adversos eram na sua maioria transitórios e pouco severos, sendo que a maioria resolvia com a mudança dos parâmetros de estimulação. O facto de a ECP ser uma técnica reversível, e com uma técnica cirúrgica de baixo risco (os estudos revelam apenas uma consequência grave da cirurgia, que foi a paralisia permanente de um dedo da mão como consequência de hemorragia cerebral), além de poder ser aperfeiçoada da maneira interactiva com o doente, por ajuste da voltagem dos contactos dos eléctrodos e activação/desactivação destes, faz com que haja uma grande esperança na abertura de um novo caminho na resolução dos casos refractários de POC.

No entanto, estudos adicionais têm de ser feitos, com diferentes regiões alvo. Também uma compreensão mais acurada dos neurocircuitos envolvidos na patogénese da POC tem de ser atingida. A nível de regiões alvo, o nucleus accumbens apresenta-se como uma região cerebral com excelentes resultados a nível de ECP. A sua relação neurofisiológica com o

complexo amigdalóide, gânglios da base, córtex pré-frontal e tálamo dorso-medial torna-o um foco central a nível dos neurocircuitos responsáveis pela POC.

No entanto, pela negativa, há a realçar o facto de ser uma técnica cara, sendo que o custo do dispositivo aproxima-se dos 28 000 euros, com uma estimativa de 12 000 euros anuais por paciente. (Bear, Fitzgerald et al. 2010)

Concluindo, a ECP é uma técnica bastante atractiva no tratamento da POC, pela sua segurança, reversibilidade, interactividade, e potencial terapêutico. Estudos adicionais têm de ser efectuados, mas as perspectivas que esta técnica abre são muito excitantes.

BIBLIOGRAFIA

Abramowitz, J. S., S. Taylor, et al. (2005). "Potentials and limitations of cognitive treatments for obsessive-compulsive disorder." Cogn Behav Ther **34**(3): 140-147.

Bear, R. E., P. Fitzgerald, et al. (2010). "Neurosurgery for obsessive-compulsive disorder: contemporary approaches." J Clin Neurosci **17**(1): 1-5.

Brady ST, Siegel GJ, Albers RW, Price DL, editors. Basic Neurochemistry: Principles of Molecular, Cellular, and Medical Aspects. 7th ed. Academic Press; 2006.

Clark, D. A. (2005). "Focus on "cognition" in cognitive behavior therapy for ocd: is it really necessary?" Cogn Behav Ther **34**(3): 131-139.

Cordioli, A. V. (2008). "[Cognitive-behavioral therapy in obsessive-compulsive disorder]." Rev Bras Psiquiatr **30 Suppl 2**: s65-72.

Cottraux, J., M. A. Bouvard, et al. (2005). "Combining Pharmacotherapy with cognitive-behavioral interventions for obsessive-compulsive disorder." Cogn Behav Ther **34**(3): 185-192.

Cybulska, E. M. (2006). "Obsessive-compulsive disorder, the brain and electroconvulsive therapy." Br J Hosp Med (Lond) **67**(2): 77-81.

Denys, D., M. Mantione, et al. (2010). "Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder." Arch Gen Psychiatry **67**(10): 1061-1068.

Dormont, D., D. Seidenwurm, et al. (2010). "Neuroimaging and deep brain stimulation." AJNR Am J Neuroradiol **31**(1): 15-23.

Fenske, J. N. and T. L. Schwenk (2009). "Obsessive compulsive disorder: diagnosis and management." Am Fam Physician **80**(3): 239-245.

Ferrao, Y. A., J. B. Diniz, et al. (2007). "[Resistance and refractoriness in obsessive-compulsive disorder]." Rev Bras Psiquiatr **29 Suppl 2**: S66-76.

Gilbert, A. R. and F. T. Maalouf (2008). "Pediatric obsessive-compulsive disorder: management priorities in primary care." Curr Opin Pediatr **20**(5): 544-550.

Goddard, A. W., A. Shekhar, et al. (2008). "Serotonergic mechanisms in the treatment of obsessive-compulsive disorder." Drug Discov Today **13**(7-8): 325-332.

Graybiel, A. M. and S. L. Rauch (2000). "Toward a neurobiology of obsessive-compulsive disorder." Neuron **28**(2): 343-347.

- Greenberg, B. D., L. A. Gabriels, et al. (2010). "Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience." Mol Psychiatry **15**(1): 64-79.
- Greenberg, B. D., D. A. Malone, et al. (2006). "Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder." Neuropsychopharmacology **31**(11): 2384-2393.
- Greisberg, S. and D. McKay (2003). "Neuropsychology of obsessive-compulsive disorder: a review and treatment implications." Clin Psychol Rev **23**(1): 95-117.
- Heyman, I., D. Mataix-Cols, et al. (2006). "Obsessive-compulsive disorder." BMJ **333**(7565): 424-429.
- Hollander, E., J. S. Abramowitz, et al. (2008). "Obsessive-compulsive disorder: strategies for optimal treatment." J Clin Psychiatry **69**(10): 1647-1657.
- Huppert, J. D. and M. E. Franklin (2005). "Cognitive behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder: an update." Curr Psychiatry Rep **7**(4): 268-273.
- Jenike, M. A. (2004). "Clinical practice. Obsessive-compulsive disorder." N Engl J Med **350**(3): 259-265.
- Kaplan, A. and E. Hollander (2003). "A review of pharmacologic treatments for obsessive-compulsive disorder." Psychiatr Serv **54**(8): 1111-1118.
- Kellner, M. (2010). "Drug treatment of obsessive-compulsive disorder." Dialogues Clin Neurosci **12**(2): 187-197.
- Kopell, B. H., B. Greenberg, et al. (2004). "Deep brain stimulation for psychiatric disorders." J Clin Neurophysiol **21**(1): 51-67.
- Koran, L. M., F. R. Sallee, et al. (1997). "Rapid benefit of intravenous pulse loading of clomipramine in obsessive-compulsive disorder." Am J Psychiatry **154**(3): 396-401.
- Kringelbach, M. L., N. Jenkinson, et al. (2007). "Translational principles of deep brain stimulation." Nat Rev Neurosci **8**(8): 623-635.
- Lakhan, S. E. and E. Callaway (2010). "Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder and treatment-resistant depression: systematic review." BMC Res Notes **3**: 60.
- Lipsman, N., J. S. Neimat, et al. (2007). "Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: the search for a valid target." Neurosurgery **61**(1): 1-11; discussion 11-13.
- Lopes, A. C., M. E. de Mathis, et al. (2004). "[Update on neurosurgical treatment for obsessive compulsive disorder]." Rev Bras Psiquiatr **26**(1): 62-66.

- Macedo AF, Pocinho FE. Obsessões e compulsões *As múltiplas faces de uma Doença*. Quarteto Editora; 2000 .
- Mackay, WA. Neurofisiologia sem lágrimas. 3ª ed. Fundação Calouste Gulbenkian, 2006
- Mantovani, A., S. H. Lisanby, et al. (2006). "Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS)." Int J Neuropsychopharmacol **9**(1): 95-100.
- Marazziti, D. and G. Consoli (2010). "Treatment strategies for obsessive-compulsive disorder." Expert Opin Pharmacother **11**(3): 331-343.
- Mussa, A. (2008). "[Therapeutic strategies for obsessive-compulsive disorder refractory to treatment]." Vertex **19**(79): 143-155.
- Perlmutter, J. S. and J. W. Mink (2006). "Deep brain stimulation." Annu Rev Neurosci **29**: 229-257.
- Rodriguez-Martin JL, Barbanoj JM et al. "Transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder." *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No. CD003387.
- Rosa, M. A., M. Odebrecht, et al. (2004). "[Transcranial magnetic stimulation: review of accidental seizures]." Rev Bras Psiquiatr **26**(2): 131-134.
- Santo S, Andrade J et al. "Estimulação Cerebral Profunda na Perturbação Obsessivo-Compulsivo". *Psiquiatria Clínica*, 32, (1), pp. 47-54, 2011
- Soomro, G. M. (2004). "Obsessive compulsive disorder." Clin Evid(11): 1319-1334.
- Starcevic, V. and V. Brakoulias (2008). "Symptom subtypes of obsessive-compulsive disorder: are they relevant for treatment?" Aust N Z J Psychiatry **42**(8): 651-661.
- Storch, E. A., J. Abramowitz, et al. (2008). "Where does obsessive-compulsive disorder belong in DSM-V?" Depress Anxiety **25**(4): 336-347.
- Storch, E. A., T. Bjorgvinsson, et al. (2010). "Factors associated with poor response in cognitive-behavioral therapy for pediatric obsessive-compulsive disorder." Bull Menninger Clin **74**(2): 167-185.
- Walsh, K. H. and C. J. McDougle (2004). "Pharmacological augmentation strategies for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder." Expert Opin Pharmacother **5**(10): 2059-2067.