



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Análise da eficácia e segurança do tratamento por estimulação cerebral profunda em pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo resistentes ao tratamento convencional: uma revisão sistemática

André Pessoa Bonfim Guimarães

Salvador (Bahia)
Agosto, 2016

FICHA CATALOGRÁFICA

(elaborada pela Bibl. ????, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Número de Cutter	Guimarães, André Pessoa Bonfim Análise da eficácia e segurança do tratamento por estimulação cerebral profunda em pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo resistentes ao tratamento convencional: uma revisão sistemática / André Pessoa Bonfim Guimarães. (Salvador, Bahia): A, Guimarães, 2016
VIII, 50p: il.	
	Monografia, como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA)
	Professor orientador: Eduardo Pondé de Sena
	1. Estimulação cerebral profunda. 2. Transtorno obsessivo compulsivo. 3. Núcleo accumbens. 4. Núcleo subtalâmico. 5. Cápsula interna. I. Sena, Eduardo Pondé de. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.
	CDU: ???



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Análise da eficácia e segurança do tratamento por estimulação cerebral profunda em pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo resistentes ao tratamento convencional: uma revisão sistemática

André Pessoa Bonfim Guimarães
Professor orientador: Eduardo Pondé de Sena

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2016.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Agosto, 2016

Monografia: *Análise da eficácia e segurança do tratamento por estimulação cerebral profunda em pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo resistentes ao tratamento convencional: uma revisão sistemática*, de **André Pessoa Bonfim Guimarães**.

Professor orientador: Eduardo Pondé de Sena

COMISSÃO REVISORA:

- **Eduardo Pondé de Sena** (Professor orientador), Professor do Departamento de Departamento de Bio-regulação da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Áurea Angelica Paste**, Professor do Departamento de Medicina Interna e de Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Teresa Cristina Martins Vicente Robazzi**, Professor do Departamento de Pediatria da da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:

Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no X Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2016.

“O homem não teria alcançado o possível se, repetidas vezes, não tivesse tentado o impossível”
(de **Max Weber**)

Aos Meus Pais, **Evandro
Guimarães e Rita Bonfim** e
meu irmão **Rafael Pessoa**

EQUIPE

- André Pessoa Bonfim Guimarães, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.
Correio-e: andrebguiimaraes@hotmail.com;
- Eduardo Pondé de Sena, Instituto de Ciências da Saúde/UFBA;
Correio-e: eduardopondedesena@gmail.com.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Instituto de Ciências da Saúde

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **Eduardo Pondé de Sena**, pela presença constante e substantivas orientações acadêmicas.
- ◆ As Doutoradas **Áurea Angelica Paste** e **Teresa Cristina Martins Vicente Robazzi**, membros da Comissão Revisora desta Monografia, sem os quais muito deixaria ter aprendido. Meus especiais agradecimentos pela constante disponibilidade.
- ◆ Aos meu Colegas **André Oliveira Barbosa**, **Leandro Santos Cerqueira**, **Hugo Machado Silva Neto** e **Jorge Araújo** pelo companheirismo e apoio durante toda essa jornada.
- ◆ A minha Namorada **Hyndiara Lorena Oliveira Frota**, pelo apoio durante minha formação.
- ◆ As minhas Colegas **Fernanda Anjos Bastos** e **Jéssica dos Santos Moreira de Café Fernandes**, pelos inestimáveis conselhos acadêmicos

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURA, QUADROS E TABELAS	2
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	3
I. RESUMO	4
II. OBJETIVOS	5
III. JUSTIFICAVA DO TRABALHO	6
IV. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	8
IV.1. Transtorno obsessivo-compulsivo	8
IV.1.1. Definição e epidemiologia	8
IV.1.2. Diagnóstico	9
IV.1.3. Tipos de Transtorno obsessivo-compulsivo	11
IV.1.4. Comorbidades associadas	11
IV.1.5. Tratamento	12
IV.2. IV.2 Transtorno obsessivo-compulsivo resistente/refratário ao tratamento convencional	12
IV.3. Escala Y-BOCS (Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale)	13
IV.4. Estimulação cerebral profunda	13
V. METODOLOGIA	16
VI. RESULTADOS	21
VI.1. Características dos artigos e sua seleção	21
VI.2. Eficácia do tratamento por estimulação cerebral profunda	25
VI.3. Segurança do tratamento por estimulação cerebral profunda	33
VI.4. Principais conclusões dos artigos	35
VII. DISCUSSÃO	36
VIII. CONCLUSÕES	40
IX. ABSTRACT	41
X. REFERÊNCIAS	42

ÍNDICE DE FIGURA, QUADROS E TABELAS

FIGURA

- Figura 1.** Representação da ECP e como ocorre mudança nos parâmetros estimulatórios. **15**

QUADROS

- Quadro 1.** Critérios diagnósticos para TOC. Fonte: DSM-5. **10**
Quadro 2. Artigos excluídos na revisão sistemática. **21**
Quadro 3. Artigos incluídos na revisão sistemática. **23**
Quadro 4. Efeitos adversos transitórios e permanentes no uso de ECP. **34**
Quadro 5. Principais conclusões dos estudos selecionados. **35**

TABELAS

- TABELA 1.** Estratégia para identificação de artigos na base de dados PubMed. **18**
TABELA 2. Informações metodológicas dos artigos incluídos. **24**
TABELA 3. Características e desfechos dos estudos incluídos. **25**
TABELA 4. Representação do grupo on-off nos distintos períodos de análise. O valor de P representa a combinação de ambos os grupos. **30**
TABELA 5. Representação do grupo off-on nos distintos períodos de análise. O valor de P representa a combinação de ambos os grupos. **30**
TABELA 6. Diferença de escores Y-BOCS no momento pré-operação e pós-operação nos grupos capsulotomia e ECP. **31**

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SIGLAS

Transtorno obsessivo-compulsivo	TOC
Inibidores seletivos da recaptção da serotonina	ISRS
Estimulação cerebral profunda	ECP
Critical Appraisal Skills Programme	CASP
Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais 5ª Edição	DSM-5
Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale	Y-BOCS
Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses	PRISMA
Medical Subject Headings	MeSH
Hamilton Depression Scale	HAM-D
Global Assessment of Functioning	GAF

I. RESUMO

ANÁLISE DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DO TRATAMENTO POR ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA EM PACIENTES COM TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO RESISTENTES AO TRATAMENTO CONVENCIONAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA. **Introdução:** O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) é uma doença psiquiátrica com um elevado grau de incapacidade, caracterizada por obsessões e compulsões. Do ponto de vista epidemiológico o TOC é uma doença que afeta cerca de 1 a 3% da população mundial. Sua fisiopatologia está associada a anomalias da neurotransmissão cerebral no circuito córtico-estriado-tálamo-cortical. O tratamento do TOC consiste basicamente da combinação de terapia cognitivo-comportamental e terapia medicamentosa, principalmente através de inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS). No entanto, alguns pacientes não respondem ao tratamento de escolha; nesta situação uma técnica invasiva de interrupção de conexões neurais pode ser indicada - a capsulotomia anterior. Esta técnica é irreversível e pode causar danos irreparáveis a esses pacientes. A estimulação cerebral profunda (ECP) tem eficácia no tratamento de perturbações do movimento tais como a doença de Parkinson e tremor essencial. **Objetivos:** Fazer uma revisão sistemática da literatura médica publicada sobre a eficácia e a tolerabilidade da ECP em pacientes com TOC resistentes ao tratamento convencional. **Metodologia:** Para a realização desta revisão sistemática foi feita uma busca na literatura científica. Os artigos foram analisados quanto a sua qualidade pelo Critical Appraisal Skills Programme (CASP) e os descritores utilizados foram “Obsessive-Compulsive Disorder” e “Deep Brain Stimulation”. **Resultados:** A partir da busca nas bases de dados PubMed/MEDLINE, LILACS e Scielo, um total de seis artigos foram selecionados segundo os critérios de elegibilidade. Os estudos incluídos representavam um total de 62 pacientes com transtorno-obsessivo compulsivo resistente ao tratamento convencional e obtiveram uma resposta a ECP variando de 50 a 75%. Efeitos adversos transitórios foram observados em todos os estudos e efeitos adversos permanentes foram observados em um estudo. **Conclusão:** A ECP mostrou-se uma técnica promissora e relativamente segura para o tratamento de pacientes com TOC resistente ao tratamento convencional.

Palavras chave: 1. Estimulação cerebral profunda; 2. Transtorno obsessivo compulsivo; 3. Núcleo accumbens; 4. Núcleo subtalâmico; 5. Cápsula interna.

II. OBJETIVOS

PRIMÁRIO

Avaliar a eficácia e segurança do tratamento por estimulação cerebral profunda em pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo resistente ao tratamento convencional.

SECUNDÁRIOS

1. Definir pacientes elegíveis ao tratamento por ECP;
2. Diferenciar os diversos padrões de estimulação utilizados nas pesquisas, como área e padrão cronológico;
3. Avaliar o impacto da ECP na vida dos pacientes.

III. JUSTIFICAVA DO TRABALHO

O manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais 5 (DSM-5) ¹ caracteriza o transtorno obsessivo compulsivo como patologia que apresenta caracteristicamente obsessões e/ou compulsões. O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) é uma patologia psiquiátrica relacionada a um alto índice de incapacidade, que acarreta em repercussões importantes na vida social, familiar e na funcionalidade laborativa das pessoas acometidas ². O tratamento tradicional é constituído pela combinação da farmacoterapia e terapia cognitivo-comportamental, que apresenta eficácia comprovada ³. Contudo, 30 a 60% dos pacientes com TOC não alcançam o alívio satisfatório dos sintomas, apesar do tratamento adequado ^{3,4}.

Indivíduos não respondedores ao tratamento convencional constituem o grupo de pacientes refratários ou resistentes ao tratamento preconizado. Para esses indivíduos uma opção bem estudada e aprovada para tratamento constitui-se na realização da capsulotomia. Esse procedimento cirúrgico promove uma lesão permanente em áreas específicas do cérebro, objetivando-se o alívio dos sintomas ³. A grande limitação desse procedimento reside no fato que a lesão instituída promove efeitos adversos permanentes devido a impossibilidade de reversão da lesão provocada pelo procedimento cirúrgico ³. Portanto, há a necessidade do desenvolvimento de opções terapêuticas que suplantem o risco iminente de lesões permanentes no cérebro e é imprescindível que ao mesmo tempo sejam eficazes no tratamento dos pacientes refratários.

A estimulação cerebral profunda (ECP) é uma técnica atualmente validada para o tratamento de pacientes com doença de Parkinson e tremor essencial, mas vem sendo sistematicamente testada para diversas outras doenças psiquiátricas. A técnica consiste na implantação de marcapasso cerebral que promove impulsos elétricos, que são muito baixos para causarem destruição de tecido cerebral. Trata-se de um procedimento invasivo, porém

com a vantagem de não determinar lesões cerebrais permanentes e, portanto relativamente seguro. Assim, alguns estudos vem testando a eficácia da ECP em pacientes com TOC refratários ao tratamento convencional, apesar da existência de poucas publicações científicas sobre o assunto. Portanto, na ausência de muitos trabalhos sobre o tema, o presente estudo pretende analisar a estimulação cerebral profunda quanto à sua eficácia e segurança em pacientes resistentes ao tratamento convencional.

IV. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

IV.1. *Transtorno obsessivo-compulsivo*

IV.1.1 *Definição e epidemiologia*

O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) é uma doença caracterizada por pensamentos intrusivos recorrentes, imagens ou impulsos não desejados, dos quais o paciente não consegue se dissociar. Esse conjunto de pensamentos é definido como obsessão e se caracterizam por pensamentos e medos irracionais, que geralmente causam no paciente uma sensação de ansiedade e angústia ^{5,6}. Além disso os pensamentos irracionais promovem ações mentais e comportamentais repetitivas, que caracterizam o componente compulsional do TOC ⁷. Portanto, o indivíduo busca o alívio do estresse causado pela ansiedade e angústia promovida pela obsessão através de rituais ou de regras rígidas que acredita dever seguir.

O TOC pode apresentar altos níveis de incapacidade devido ao tempo gasto na realização dos rituais ou pela evitação característica nesses pacientes ⁸. A incapacitação do indivíduo associa-se a uma qualidade de vida reduzida, promovendo prejuízos sociais e profissionais. Os prejuízos variam com o grau de comprometimento e gravidade dos sintomas apresentados, que podem culminar em incapacitação laboral e até mesmo em reclusão social. Os rituais podem levar o indivíduo a despender horas em sua realização, caracterizando uma importante limitação na vida desses pacientes ^{9, 10}. Além disso, é muito comum pacientes com TOC apresentarem comorbidades associadas, como transtornos de ansiedade e depressão, que corroboram com a diminuição da funcionalidade do indivíduo.

A prevalência de TOC na população mundial é aproximadamente 1%, enquanto 2 a 3% é afetada durante a vida ^{5, 7, 11}. Anormalidades da neurotransmissão cerebral no circuito

córtico-estriado-tálamo-cortical estão presentes em pacientes com TOC, evidenciando um possível mecanismo fisiopatológico da doença ⁷. Essas anormalidades são observadas por exames de imagem que mostram uma hiperatividade no córtex orbitofrontal, cíngulo anterior, tálamo e corpo estriado ^{10, 12}.

IV.1.2 Diagnóstico

Segundo o DSM-5 ¹, os critérios diagnósticos utilizados para o TOC são divididos em A e B. O critério A abrange a presença de obsessões e compulsões, definindo-se obsessão como pensamentos repetitivos e persistentes, imagens ou impulsos de origem involuntária, provocando no indivíduo grande sofrimento e ansiedade ¹³. As compulsões são definidas como comportamentos repetitivos que o indivíduo realiza em resposta a uma obsessão ou de acordo com regras que devem ser aplicadas rigidamente. Em geral, as compulsões são realizadas em resposta a uma obsessão objetivando-se reduzir o sofrimento provocado pela mesma ou evitar um evento temido ¹⁴.

O critério B define que as obsessões e compulsões devem tomar um tempo considerável do indivíduo ou causar sofrimento ou prejuízos clinicamente significativos que justifiquem o diagnóstico. O quadro 1 ilustra os critérios diagnósticos utilizados para detecção do TOC ¹.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com: transtornos de ansiedade; transtorno depressivo maior; outros transtornos obsessivo-compulsivos e transtornos relacionados; transtornos alimentares; tiques e movimentos estereotipados; transtornos psicóticos ¹.

Quadro 1. Critérios diagnósticos para TOC.

Critérios diagnósticos para Transtorno Obsessivo-compulsivo
<p>A. Presença de obsessões, compulsões ou ambas: Obsessões são definidas por (1) e (2):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pensamentos, impulsos ou imagens recorrentes e persistentes que, em algum momento durante a perturbação, são experimentados como intrusivos e indesejados e que, na maioria dos indivíduos, causam acentuada ansiedade ou sofrimento. 2. O indivíduo tenta ignorar ou suprimir tais pensamentos, impulsos ou imagens ou neutralizá-los com algum outro pensamento ou ação. <p>As compulsões são definidas por (1) e (2):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Comportamentos repetitivos (p. ex., lavar as mãos, organizar, verificar) ou atos mentais (p. ex., orar, contar ou repetir palavras em silêncio) que o indivíduo se sente compelido a executar em resposta a uma obsessão ou de acordo com regras que devem ser rigidamente aplicadas. 2. Os comportamentos ou os atos mentais visam prevenir ou reduzir a ansiedade ou o sofrimento ou evitar algum evento ou situação temida; entretanto, esses comportamentos ou atos mentais não têm uma conexão realista com o que visam neutralizar ou evitar ou são claramente excessivos. <p>Nota: Crianças pequenas podem não ser capazes de enunciar os objetivos desses comportamentos ou atos mentais.</p> <p>B. As obsessões ou compulsões tomam tempo (p. ex., tomam mais de uma hora por dia) ou causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.</p> <p>C. Os sintomas obsessivo-compulsivos não se devem aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento) ou a outra condição médica.</p> <p>D. A perturbação não é mais bem explicada pelos sintomas de outro transtorno mental (p. ex., preocupações excessivas, como no transtorno de ansiedade generalizada; preocupação com a aparência, como no transtorno dismórfico corporal; dificuldade de descartar ou se desfazer de pertences, como no transtorno de acumulação; arrancar os cabelos, como na tricotilomania [transtorno de arrancar o cabelo]; beliscar a pele, como no transtorno de escoriação [skin-picking]; estereotípias, como no transtorno de movimento estereotipado; comportamento alimentar ritualizado, como nos transtornos alimentares; preocupação com substâncias ou jogo, como nos transtornos relacionados a substâncias e transtornos aditivos; preocupação com ter uma doença, como no transtorno de ansiedade de doença; impulsos ou fantasias sexuais, como nos transtornos parafilícos; impulsos, como nos transtornos disruptivos, do controle de impulsos e da conduta; ruminações de culpa, como no transtorno depressivo maior; inserção de pensamento ou preocupações delirantes, como nos transtornos do espectro da esquizofrenia e outros transtornos psicóticos; ou padrões repetitivos de comportamento, como no transtorno do espectro autista).</p> <p>Especificar se: Com insight bom ou razoável: O indivíduo reconhece que as crenças do transtorno obsessivo-compulsivo são definitiva ou provavelmente não verdadeiras ou que podem ou não ser verdadeiras. Com insight pobre: O indivíduo acredita que as crenças do transtorno obsessivo-compulsivo são provavelmente verdadeiras. Com insight ausente/crenças delirantes: O indivíduo está completamente convencido de que as crenças do transtorno obsessivo-compulsivo são verdadeiras.</p> <p>Especificar se: Relacionado a tique: O indivíduo tem história atual ou passada de um transtorno de tique.</p>

Fonte: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5).

V.1.3 Tipos de Transtorno obsessivo-compulsivo

O DSM-5 assinala que existem diversas dimensões entre o conteúdo específico das obsessões e compulsões, variando entre os indivíduos. Contudo algumas categorias são mais comuns incluindo limpeza (obsessões por contaminação e compulsões por limpeza); simetria (obsessões por simetria e compulsões de repetição, organização e contagem); pensamentos proibidos ou tabus (p. ex., obsessões agressivas, sexuais e religiosas e compulsões relacionadas); e ferimentos (p. ex., medo de ferir a si mesmo ou aos outros e compulsões de verificação relacionadas)¹.

V.1.4 Comorbidades associadas

O TOC geralmente é acompanhado de diversas comorbidades associadas, que ocorrem durante a vida do paciente e trazem transtornos adicionais. Ruscio et al. (2010), através de um questionário, observaram em 90% dos pacientes entrevistados⁹ sendo os transtornos de ansiedade os mais frequentes, acometendo cerca de 75,8% dos pacientes durante a vida, seguida por transtornos do humor, em cerca de 63% dos pacientes durante a vida, sendo a depressão a doença mais representativa desse grupo. Outra importante comorbidade observada foi o abuso de substâncias, ocorrendo em 38,6% dos pacientes⁹.

IV.1.5 Tratamento

O tratamento preconizado para o TOC perpassa pela combinação da terapia psicológica e medicamentosa. O tratamento psicológico é realizado através da terapia cognitivo comportamental que visa à exposição e prevenção de resposta¹⁰. A terapia consiste no enfrentamento das situações que levam o indivíduo a situações de estresse, como por exemplo, o medo de se contaminar ao tocar uma fechadura e não lavar a mão em seguinte.

Nesse caso o indivíduo é encorajado a tocar na fechadura possivelmente contaminada (obsessão) e não lavar a mão (compulsão), pelo maior tempo que ele conseguir, mostrando-o que com o tempo os níveis de ansiedade caem e ele não necessita realizar o ritual para aliviar seu estresse^{10, 15}.

O tratamento farmacológico consiste no uso de antidepressivos que visam corrigir anormalidades neuroquímicas. Os fármacos de escolha são os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)¹⁶, uma vez que, diminuição da atividade metabólica nos circuitos cerebrais que envolvem o TOC são observados^{12, 15}. Independentemente do inibidor de recaptação de serotonina escolhido, deve-se iniciar o tratamento com doses menores e posteriormente aumentos gradativos para adequação da dose¹⁶. Contudo uma parcela dos pacientes não responde a esse tratamento combinado, necessitando de intervenções mais invasivas como a capsulotomia anterior¹⁷⁻¹⁹.

IV.2 Transtorno obsessivo-compulsivo resistente/refratário ao tratamento convencional

Pacientes com TOC refratário/resistente ao tratamento convencional são aqueles que demonstram sintomas severos com um escore da *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* (Y-BOCS)²⁰ de no mínimo 28 pontos, mesmo após tratamento e um histórico de no mínimo 5 anos de doença e resposta insuficiente a pelo menos 3 ISRS, com um deles sendo clomipramina, com o aumento durante um período de pelo menos 1 mês associado a risperidona ou pimozida e um dos seguintes: lítio, clonazepam, buspirona, ou pindolol^{21, 22}.

IV.3 Escala Y-BOCS (Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale)

A escala Y-BOCS é utilizada para avaliar a gravidade e os tipos de sintomas em pacientes com TOC. Essa escala é composta por 10 itens, sendo cada um avaliado desde 0 (sem sintomas) a 4 (sintomas extremos), com amplitude de 0 a 40^{23, 24}. Seus itens avaliam o paciente quanto às suas obsessões e compulsões, sendo cinco deles referentes às obsessões e cinco referentes às compulsões. A escala é gradual; portanto escores mais altos significam maior comprometimento na vida dos pacientes²⁰.

IV.4. Estimulação cerebral profunda

No ano de 1987, Benabid et al. (1987)²⁵ implantaram pela primeira vez um fio com quatro contatos de metal em sua ponta, no cérebro de um paciente com doença de Parkinson avançada. Esse dispositivo ligava-se a uma bateria externa e objetivava reduzir os tremores decorrentes da doença^{25, 26}. Portanto, a utilização de ECP foi desenvolvida primordialmente para pacientes com doença de Parkinson e posteriormente foi aplicada a outros transtornos.

A ECP tem sido avaliada como um método efetivo de tratamento do TOC refratário, como alternativa à capsulotomia anterior, que é um método efetivo, porém irreversível e muito mais invasivo^{19, 27}.

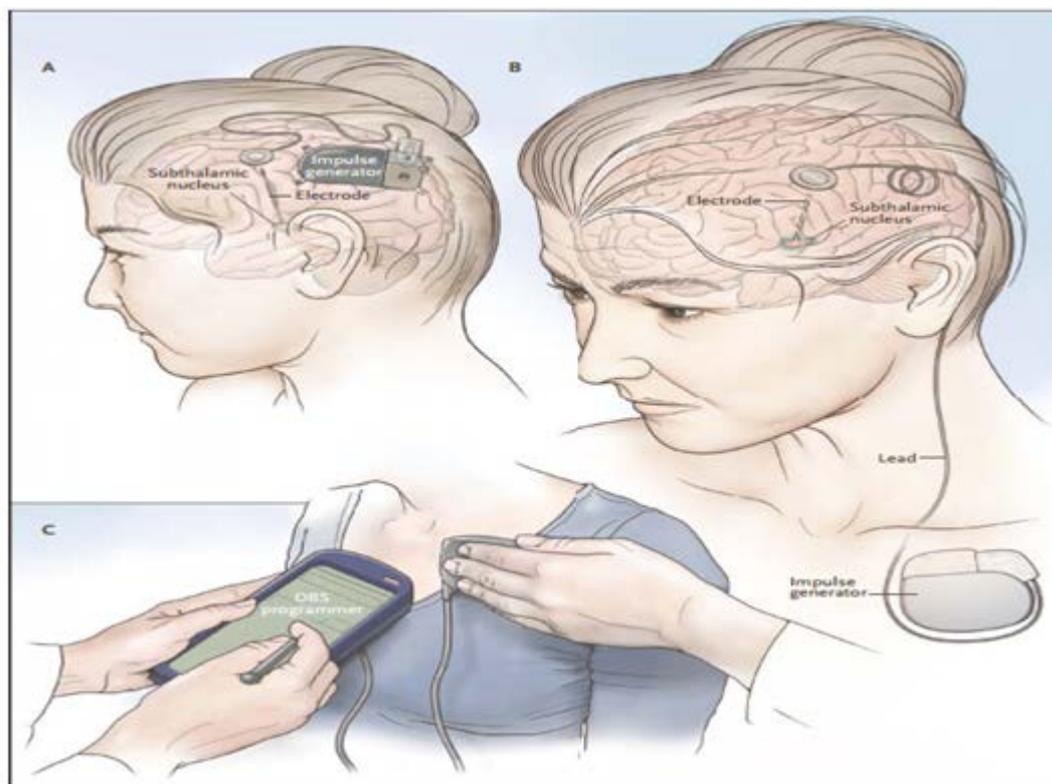
O TOC é uma doença crônica, muitas vezes severa e debilitante, atrapalhando muito o dia a dia do paciente. Observa-se que em muitos casos o tratamento padrão não oferece resultados ou apenas resultados parciais. Uma técnica que pode ser utilizada nesses pacientes refratários é a capsulotomia anterior, na qual ocorre lesão induzida cirurgicamente do ramo anterior da cápsula interna^{28, 29}. Por se tratar de um método extremamente invasivo e irreversível, o uso dessa técnica é limitado a casos extremos como último recurso, apesar de diversos relatos de casos sugerirem um grande benefício aos pacientes¹⁹.

A ECP vem sendo utilizada no tratamento de diversas patologias neurológicas e tem se mostrado bastante eficaz no tratamento de pessoas com distúrbios do movimento, como em pacientes parkinsonianos e com tremor essencial^{18, 30, 31}. O procedimento consiste na implantação de marcapasso cerebral que induz impulsos elétricos, que são muito baixos para promoverem destruição do tecido cerebral. Trata-se de um procedimento invasivo, porém tem a vantagem de não promover lesões cerebrais permanentes e, portanto relativamente seguro¹⁹. Além disso, uma importante vantagem no uso da ECP em relação à capsulotomia é o fato dessa técnica permitir ajustes na modulação cerebral²⁷. Em pacientes com TOC refratário a estimulação cerebral é realizada no ramo anterior da cápsula interna¹⁹.

A resposta do tratamento do TOC por ECP parece estar ligada diretamente aos subtipos do transtorno. Pacientes perfeccionistas, acumuladores e com obsessões de simetria parecem não responder bem ao tratamento²⁷. Portanto o uso da ECP é limitado a subtipos de TOC, parecendo não haver melhora dos sintomas associados a alguns subtipos. Além disso, não existe um protocolo que delimite a exata posição para a colocação dos eletrodos, o que pode, portanto, levar a resultados discordantes nas diversas pesquisas. A figura 1 ilustra o funcionamento da ECP.

A figura A demonstra um aparelho de ECP com seu neuroestimulador localizado no crânio da paciente. A figura B demonstra uma paciente com aparelho de ECP implantado no cérebro e conectado através de cabos ao neuroestimulador localizado no peito e abaixo da clavícula. A figura C demonstra como é efetuada a mudança de parâmetros estimulatórios através de um programador posicionado acima do neuroestimulador.

Figura 1. Representação da ECP e como ocorre mudança nos parâmetros estimulatórios.



Fonte: Okun (2014).

V. METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão sistemática de artigos originais baseada no *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*³². Os bancos de dados utilizados para encontrar os artigos referentes à revisão foram o LILACS, Scielo e PubMed/Medline.

Os critérios utilizados para a seleção de artigos para esta revisão foram: 1) artigos em inglês, português ou espanhol, 2) trabalhos publicados em periódicos indexados, 3) ensaios clínicos, 4) publicações que avaliassem a eficácia do uso de ECP em pacientes com TOC resistentes ao tratamento convencional através do escore Y-BOCS.

A seleção dos artigos foi realizada utilizando-se as seguintes palavras-chaves em combinação booleana: “*Obsessive-Compulsive Disorder*” (transtorno obsessivo-compulsivo), “*Deep Brain Stimulation*” (estimulação cerebral profunda), “*Nucleus Accumbens*” (núcleo accumbens), “*Subthalamic Nucleus*” (núcleo subtalâmico) e “*Internal Capsule*” (capsula interna). Como maneira de excluir artigos não relevantes para esta revisão, foi utilizado o filtro “*Clinical Trial*”, para inclusão apenas de ensaios clínicos e “*human*”, para inclusão de apenas pesquisas realizadas em humanos. A pesquisa ocorreu entre abril de 2015 e julho de 2016.

Um total de vinte e sete estudos foram identificados. Na base de dados PubMed, utilizou-se a combinação dos descritores “*Obsessive-Compulsive Disorder*”, “*Deep Brain Stimulation*”, “*Nucleus Accumbens*”, “*Subthalamic Nucleus*” e “*Internal Capsule*”. O recurso “*Medical Subject Headings*” (*MeSH*) presente na base de dados PubMed foi utilizado

para otimizar a busca de artigos relevantes. As seguintes definições dos descritores utilizados segundo a ferramenta *MeSH* foram:

- ***Obsessive compulsive disorder***

“An anxiety disorder characterized by recurrent, persistent obsessions or compulsions. Obsessions are the intrusive ideas, thoughts, or images that are experienced as senseless or repugnant. Compulsions are repetitive and seemingly purposeful behavior which the individual generally recognizes as senseless and from which the individual does not derive pleasure although it may provide a release from tension”.

- ***Deep brain stimulation***

“Therapy for MOVEMENT DISORDERS, especially PARKINSON DISEASE, that applies electricity via stereotactic implantation of ELECTRODES in specific areas of the BRAIN such as the THALAMUS. The electrodes are attached to a neurostimulator placed subcutaneously”.

- ***Subthalamic Nucleus***

Lens-shaped structure on the inner aspect of the INTERNAL CAPSULE. The SUBTHALAMIC NUCLEUS and pathways traversing this region are concerned with the integration of somatic motor function.

- ***Nucleus Accumbens***

Collection of pleomorphic cells in the caudal part of the anterior horn of the LATERAL VENTRICLE, in the region of the OLFACTORY TUBERCLE, lying between the head of the CAUDATE NUCLEUS and the ANTERIOR PERFORATED SUBSTANCE. It is part of the so-called VENTRAL STRIATUM, a composite structure considered part of the BASAL GANGLIA.

- **Internal Capsule**

WHITE MATTER pathway, flanked by nuclear masses, consisting of both afferent and efferent fibers projecting between the WHITE MATTER and the BRAINSTEM. It consists of three distinct parts: an anterior limb, posterior limb, and genu.

Tabela 1. Estratégia para identificação de artigos na base de dados PubMed.

Filtros selecionados	Número de artigos encontrados
(1) (Disorder, Obsessive-Compulsive) OR Disorders, Obsessive-Compulsive) OR Obsessive Compulsive Disorder) OR Obsessive-Compulsive Disorders) OR Neurosis, Obsessive-Compulsive) OR Neuroses, Obsessive-Compulsive) OR Neurosis, Obsessive Compulsive) OR Obsessive-Compulsive Neuroses) OR Obsessive-Compulsive Neurosis) OR Anankastic Personality) OR Anankastic Personalities) OR Personalities, Anankastic) OR Personality, Anankastic").	17.836
(2) (Brain Stimulations, Deep) OR Deep Brain Stimulations) OR Stimulation, Deep Brain) OR Stimulations, Deep Brain) OR Brain Stimulation, Deep) OR Electrical Stimulation of the Brain")	24.478
(3) (Accumbens, Nucleus) OR Nucleus Accumbens Septi) OR Accumbens Septi, Nucleus) OR Accumbens Septus, Nucleus) OR Nucleus Accumbens Septus) OR Septi, Nucleus Accumbens) OR Accumbens Nucleus) OR Nucleus, Accumbens")	17.203
(4) (Capsule, Internal[Title/Abstract]) OR Capsules, Internal[Title/Abstract]) OR Internal Capsules[Title/Abstract]) OR Capsula Interna[Title/Abstract]) OR Capsula Internas[Title/Abstract]) OR Interna, Capsula[Title/Abstract]) OR Internas, Capsula[Title/Abstract]	5.300
(5) (Nucleus, Subthalamic[Title/Abstract]) OR Nucleus of Luys[Title/Abstract]) OR Luys Nucleus[Title/Abstract]) OR Nucleus Subthalamicus[Title/Abstract]) OR Subthalamicus, Nucleus[Title/Abstract]) OR Subthalamic Nucleus of Luys[Title/Abstract]) OR Luys Subthalamic Nucleus[Title/Abstract]) OR Body of Luys[Title/Abstract]) OR Luys Body[Title/Abstract]) OR Corpus Luysi[Title/Abstract]) OR Luysi, Corpus[Title/Abstract]	5.112
(6) Combinação de 2 ou 3 ou 4 ou 5 com 1	630
(7) Adição dos filtros ensaio clínico e humanos	27

As buscas na base de dados Lilacs e Scielo foram feitas de maneira semelhante ao PubMed. A base de dados Lilacs forneceu os mesmos artigos encontrados previamente no PubMed e, portanto, não incluiu nenhum artigo adicional à revisão. A base de dados Scielo não contribuiu com nenhum artigo para a revisão. A tabela 1 ilustra como o processo de seleção de artigos foi realizado na base de dados PubMed.

Após a seleção, os artigos foram avaliados segundo os critérios do *Critical Appraisal Skills Programme (CASP)*^{33, 34} que indica a qualidade do estudo para ser incluso na revisão. Portanto, verifica-se que os artigos selecionados apresentam uma metodologia apropriada, respeita critérios éticos, têm credibilidade e relevância.

No intuito de garantir a qualidade e rigor desta revisão sistemática, dois revisores selecionaram e avaliaram independentemente os artigos. Discordâncias entre os revisores foram resolvidas através de consenso.

A revisão utilizou-se das inferências estatísticas produzidas pelos próprios artigos, portanto não se fez necessário o uso de *softwares* para essas análises. Trata-se de uma revisão sistemática qualitativa.

As informações dos artigos selecionados foram categorizadas em uma matriz de aferição abrangendo:

- 1) autor/ano;
- 2) desenho de estudo;
- 3) número de participantes;
- 4) características dos participantes (idade média, sexo, anos de doença)
- 5) escores da Y-BOCS;
- 6) resposta ao tratamento;

7) tempo de estimulação;

8) efeitos adversos.

A resposta ao tratamento foi avaliada de modo quantitativo através da porcentagem de indivíduos que obtiveram uma resposta terapêutica satisfatória. Considerou-se uma resposta satisfatória a redução de 35% no escore Y-BOCS.

Foi necessário adequar os dados coletados, devido às diferenças metodológicas dos artigos. Portanto, realizou-se apenas uma análise descritiva dos dados. Não foi realizada metanálise.

VI. RESULTADOS

VI.1. Características dos artigos e sua seleção

Um total de vinte e sete artigos foram encontrados para apreciação e seleção. Ao final da avaliação, vinte e um, dos vinte e sete artigos foram excluídos após leitura do resumo ou leitura completa. Os artigos excluídos e os motivos para a sua exclusão estão demonstrados através da quadro 2. Todos os seis estudos selecionados para a revisão foram ensaios clínicos publicados em inglês.

Quadro 2: Artigos excluídos e os motivos para sua exclusão.

Autor (ano) (NR)	Revista	Motivo
Lippitz et al. (1999) ³⁵	Neurosurgery	Forma de tratamento analisado não foi ECP
Nuttin et al. (1999) ³⁶	Lancet	Crítérios de seleção não estão claros e dados importantes ausentes
Orth et al. (2004) ³⁷	Clin Neurophysiol.	Trata-se de tratamento com ECP em pacientes com síndrome de <i>Gilles de la Tourette</i>
Bardinet et al. (2005) ³⁸	Med Image Comput Comput Assist Interv.	Trata-se de tratamento com ECP em pacientes com Doença de Parkinson
Greenberg et al. (2006) ³⁹	Neuropsychophar macology.	Estudo teve apenas fase aberta
Okun et al. (2007) ⁴⁰	J Neurol Neurosurg Psychiatry	Não utilizou a escala Y-BOCS para avaliação dos participantes
Greenberg et al. (2010) ⁴¹	Mol Psychiatry	Compilou dados de estudos prévios que foram selecionados para essa revisão. Portanto para evitar duplicidade de dados foi excluído
Kuhn et al. (2009) ⁴²	Eur Addict Res.	Avaliou a abstinência de cigarro após ECP
Le Jeune et al. (2010) ⁴³	Biol Psychiatry	Avaliou a alteração do metabolismo dos participantes ao uso de ECP em detrimento de parâmetros clínicos
Bourredjem et al. (2011) ⁴⁴	Psychiatry Res.	Não utilizou a escala Y-BOCS para avaliação dos participantes
Kondziolka et al. (2011) ⁴⁵	Neurosurgery	O tratamento avaliado foi a capsulotomia

Sassi et al. (2013) ⁴⁶	Neuromodulation	Não avaliou o uso de ECP em pacientes com TOC
Buot et al. (2013) ⁴⁷	J Neurol Neurosurg Psychiatry	Não avaliou o uso de ECP em pacientes com TOC
de Koning et al. (2013) ⁴⁸	Psychoneuroendo crinology	Avalia alterações metabólicas através do uso de ECP e não parâmetros clínicos
Ooms et al. (2014) ⁴⁹	J Neurol Neurosurg Psychiatry	Não foi utilizada a escala Y-BOCS para avaliação dos pacientes
Man et al. (2014) ⁵⁰	BMC Complement Altern Med.	Não avaliou o uso de ECP em pacientes com TOC
Lopes et al. (2014) ⁵¹	JAMA Psychiatry	Não avaliou o uso de ECP em pacientes com TOC
Nauczyciel et al. (2014) ⁵²	Transl Psychiatry	Não avaliou o uso de ECP em pacientes com TOC
Koek et al. (2014) ⁵³	Trials	Não avaliou o uso de ECP em pacientes com TOC
Okun et al. (2014) ⁵⁴	PLoS One	Não avaliou o uso de ECP em pacientes com TOC
Schoenberg et al. (2015) ⁵⁵	Neuromodulation	Não avaliou o uso de ECP em pacientes com TOC

NR – número da referência.

Os estudos selecionados envolveram um total de 62 participantes. Todos os artigos considerados selecionaram pacientes que atendiam aos critérios definidos pelo DSM-IV com um escore Y-BOCS variando entre no mínimo 25 a 30. Todos pacientes deveriam ter feito tratamento por no mínimo 5 anos, apresentarem idade acima dos 18 anos, com sofrimento importante, bem como redução da funcionalidade. Paciente foi considerado respondedor quando o escore Y-BOCS diminuiu 35% após o ECP, o que ocorreu em cinco dos seis artigos incluídos. Apenas Mallet et al. (2008)² consideraram uma diminuição do escore Y-BOCS de 25 % como parâmetro para resposta satisfatória².

Os quadros 3 e a tabela 2 compilam as informações dos artigos selecionados para a revisão.

Quadro 3: Artigos incluídos na revisão sistemática.

TÍTULO DO ARTIGO	PRIMEIRO AUTOR E ANO (NR)	BASE DE DADO ENCONTRADA
<i>Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder</i>	Nuttin et al. (2003) ⁵⁶	PubMed e Lilacs
<i>Deep Brain Stimulation for Refractory Obsessive-Compulsive Disorder</i>	Abelson et al. (2005) ¹⁹	PubMed e Lilacs
<i>Subthalamic Nucleus Stimulation in Severe Obsessive-Compulsive Disorder</i>	Mallet et al. (2008) ²	PubMed e Lilacs
<i>Deep Brain Stimulation for Intractable Obsessive Compulsive disorder: Pilot Study Using a Blinded, Staggered-Onset Design</i>	Goodman et al. (2010) ⁵⁷	PubMed e Lilacs
<i>Deep Brain Stimulation of the Nucleus Accumbens for Treatment-Refractory Obsessive-Compulsive Disorder</i>	Denys et al. (2010) ²⁷	PubMed e Lilacs
<i>Differences in Metabolic Network Modulation Between Capsulotomy and Deep-Brain Stimulation for Refractory Obsessive-Compulsive Disorder</i>	Suetens et al. (2014) ⁵⁸	PubMed e Lilacs

NR – Número de referência.

Os tipos de estudo variaram dentre os seis artigos selecionados, contudo todos os estudos apresentaram um período duplo-cego de duração. Quatro dos seis artigos apresentaram uma fase aberta associada e a duração total dos estudos variou entre dez meses a vinte e um meses. O número de participantes variou entre 4 a 16. Tais dados estão representados na tabela 2.

Tabela 2. Informações metodológicas dos artigos incluídos.

Autor (ano) (NR)	Número de participantes	Tipo de estudo	Duração do período duplo-cego	Duração do estudo
Nuttin et al. (2003)⁵⁶	4	Ensaio clínico randomizado duplo-cego e fase aberta	6 meses	21 meses
Abelson et al. (2005)¹⁹	4	Ensaio clínico randomizado duplo-cego e fase aberta	12 semanas	23 meses
Mallet et al. (2008)²	16	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	7 meses	10 meses
Goodman et al. (2010)⁵⁷	6	Ensaio clínico randomizado duplo-cego e fase aberta	2 meses	12 meses
Denys et al. (2010)²⁷	16	Ensaio clínico randomizado duplo-cego e fase aberta	4 semanas	21 meses
Suetens et al. (2014)⁵⁸	16	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	SI	SI

SI – sem informação.

NR – número de referência.

Os diversos estudos apresentaram alvos de estimulação cerebral diferentes em sua metodologia. As seguintes áreas foram utilizadas para a estimulação: braço anterior da cápsula interna (dois trabalhos), base da cápsula interna (um trabalho), junção com o núcleo accumbens (um trabalho), núcleo subtalâmico (um trabalho), núcleo accumbens (um trabalho) e o núcleo leito da estria terminal (um trabalho). Na fase duplo-cego as médias escores Y-BOCS durante a estimulação desligada (*off*) variaram entre 28,7 e 33,9 e durante a estimulação ligada (*on*) variaram entre 19,3 e 26,5 nos estudos incluídos.

Dos 62 participantes 38 (61,29%) foram considerados respondedores em alguma fase do estudo, seja na fase duplo-cego ou na fase aberta. O percentual de respondedores variou

entre 50 até 75%. Os dados referentes ao alvo de estimulação, escore Y-BOCS nas fases *on* e *off*, e respondedores encontra-se na tabela 3.

Tabela 3. Características e desfechos dos estudos incluídos.

Autor (ano) (NR)	Amostra	Alvo da estimulação	Escore Y-BOCS on vs. off	N de respondedores
Nuttin et al. (2003)⁵⁶	4	Braço anterior da cápsula interna	19,8 vs 32,3	3 (75%)
Abelson et al. (2005)¹⁹	4	Base da cápsula interna, na junção com o núcleo accumbens	26,5 vs 29,3	2 (50%)
Mallet et al. (2008)²	16	Núcleo subtalâmico	19,8 vs 28,7	11 (68,75%)
Goodman et al. (2010)⁵⁷	6	Braço anterior da cápsula interna	SI	4 (66,7%)
Denys et al. (2010)²⁷	16	Núcleo accumbens	8,3 pontos de diferença	9 (56,25%)
Suetens et al. (2014)⁵⁸	16	Núcleo leito da estria terminal	19,3 vs 33,9	9 (56,25%)
Total	62			38 (61,29%)

SI – sem informação.

NR – número de referência.

VI.2. *Eficácia do tratamento por estimulação cerebral profunda*

Goodman et al. (2010)⁵⁷ selecionaram 2 homens e 4 mulheres segundo os critérios de elegibilidade, com média de idade de 36,2 anos (de 27 a 52 anos). Todos os pacientes receberam estimulação monopolar em um único contato na braço anterior da cápsula interna. Os participantes apresentavam em média 24 anos de doença (de 11 a 35 anos), com escore Y-BOCS médio de 33,7. A pesquisa foi realizada em 3 fases: na primeira fase, após um mês de colocação dos eletrodos, os seis pacientes foram alocados aleatoriamente no grupo com o ECP ligado ou desligado (duplo-cego); na segunda fase, após o segundo mês, os pacientes com ECP desligado tiveram seus ECPs ligados e até o final do terceiro mês a randomização

não foi revelada; após o terceiro mês até 1 ano ocorreu a fase aberta do estudo, no qual todos os pacientes estavam com o ECP ligado e a randomização foi revelada ⁵⁷.

Ao final do período de 12 meses ocorreu redução significativa no score Y-BOCS ($15,67 \pm 11,60$, $p = 0,0392$), contudo não houve alteração significativa durante o período duplo-cego (redução de $5,33 \pm 11,67$ no grupo de estimulação precoce e $0,67 \pm 2,52$ no grupo de estimulação tardia, $p = 0,904$). Quatro dos seis pacientes (66,7%) reduziram o escore Y-BOCS em 35% ou atingiram um escore abaixo de 16, caracterizando-os como respondedores. Contudo, um paciente só demonstrou melhora no escore após um segundo contato monopolar ser ativado no oitavo mês. Depois de 2 meses esse paciente teve uma redução no escore de 33 para 10 (no décimo mês) e a melhora foi sustentada nos meses seguintes.

O estudo mostrou melhora significativa no quadro de depressão, através da *Hamilton Depression Scale* (HAM-D), além de melhora no vigor e diminuição da fadiga. Os 4 pacientes respondedores passaram a apresentar resultados na escala *Global severity ratings* de severo ou extremamente severo para nenhum ou limítrofe em 12 meses de estímulo.

Abelson et al. (2005) ¹⁹ selecionaram dois homens e duas mulheres segundo os critérios de elegibilidade. A idade média dos participantes era de 40,25 anos (de 27 a 52 anos) e escore Y-BOCS médio de 32,75 previamente ao estudo (de 26 a 39). A pesquisa foi realizada em duas fases: na primeira fase (duplo-cego) realizou-se a randomização dos pacientes, com estes recebendo estímulo *on-off* por períodos de 3 semanas, em um total de quatro períodos (dois “on” e dois “off” aleatoriamente). Durante tais períodos utilizou-se a estimulação bilateral na base da cápsula interna, na junção com o núcleo accumbens. Após completar a fase duplo-cega, a randomização foi revelada e foi dada ao paciente a escolha de continuar ou não no estudo, constituindo-se a fase aberta da pesquisa. Na segunda fase optou-se por utilizar estimulação unilateral em alguns pacientes ¹⁹.

Apenas um paciente (paciente 3) teve uma diminuição no escore Y-BOCS (redução de 67%) superior ao apresentado em pacientes com capsulotomia anterior (35%). Esse paciente inicialmente não obteve resposta a uma estimulação *off*, contudo no segundo e terceiro períodos, com estimulação ativa (*on*) ocorreu uma resposta dramática com redução do escore Y-BOCS de 23 para 10 (67% de redução), caracterizando o paciente como respondedor ao tratamento (redução acima de 35%). No quarto período (estimulação *off*) o paciente apresentou piora dos sintomas, mas não retornou ao estado inicial, evidenciando um possível efeito de carregamento. Porém um abrupto surto de depressão, perda de apetite, energia e pensamentos suicidas foram relatados, controlados posteriormente com acompanhamento.

Um segundo paciente (paciente 2) teve uma redução inicial intermediária de 17%, porém com um acentuado efeito placebo. Esse paciente passou por uma estimulação *on* no primeiro período e apresentou uma resposta intermediária de 17% de redução no escore Y-BOCS (de 36 para 30). No segundo período, recebeu estimulação *off*, promovendo um aumento no escore Y-BOCS (de 30 para 32) e sintomas de depressão. O terceiro período apresentou um forte efeito placebo, no qual a estimulação permaneceu *off* e o paciente apresentou uma redução do escore Y-BOCS para 26 pontos, reduzindo 6 pontos na escala (18,75%), e uma significativa redução nos sintomas de depressão. Finalmente no último período de estimulação *on* essa melhora não foi sustentada com novo aumento no Y-BOCS (para 33) e piora no quadro depressivo.

Os outros dois pacientes (pacientes 1 e 4) presentes no estudo não obtiveram respostas significativas durante a fase duplo-cega da pesquisa.

Na fase aberta do estudo, o paciente 1 não obteve melhora significativa nos sintomas do TOC e solicitou a retirada dos eletrodos. A paciente 2 apresentou uma melhora total de 44% nos sintomas de TOC depois de 1 ano e voltou a trabalhar. Contudo 2 meses após essa

paciente deixou o trabalho e cometeu suicídio, deixando uma carta informando que os sintomas do TOC continuavam a melhorar e o motivo que a levou ao suicídio era a depressão. O paciente 3 foi o que melhor respondeu ao tratamento, tendo uma diminuição de sintomas do TOC de 73% (chegou a apresentar um escore Y-BOCS de 8 pontos) durante o período de acompanhamento (2 anos). Paciente 4 não teve resultados significativos em 1 ano de acompanhamento e sucessivos ajustes nos parâmetros de estimulação.

Denys et al (2010) selecionaram dezesseis pacientes para o estudo segundo os critérios de elegibilidade, com idade média de 42,56 anos (de 21 a 59 anos). Em todos os pacientes foram implantados no núcleo accumbens 4 eletrodos bilateralmente. O estudo foi realizado em três fases: uma fase aberta inicial de oito meses de acompanhamento; uma segunda fase duplo-cega de um mês, com pacientes alocados randomicamente recebendo estímulo *on-off* por períodos de duas semanas em um total de dois períodos (um “on” e um “off”); e um período final de doze meses de estimulação aberta e ativa²⁷.

Durante a primeira fase aberta do estudo houve uma redução média no escore Y-BOCS de 15,7 pontos ($\pm 10,8$, $p < 0,001$, com 46% de redução). Estratificando em respondedores e não-respondedores, observa-se que nove dos dezesseis pacientes (56,25%) apresentaram uma redução do Y-BOCS de no mínimo 35%, com uma redução média de 23,7 pontos ($\pm 7,0$, com 72% de redução) comparado com uma redução de 5,4 pontos ($\pm 3,1$, com redução 24%) entre os sete não-respondedores (43,75%).

Na fase seguinte (duplo-cego), dois pacientes se recusaram a participar, um recusou-se por receio de perder todas as melhorias experimentadas durante a fase aberta e o outro por decepcionar-se com os resultados obtidos. A diferença média do escore Y-BOCS apresentada entre estimulação ativa e não estimulação foi de 8,8 ($\pm 9,1$, $p = 0,003$), contudo efeitos

remanescentes (*carry-over effects*) da fase devem ter mascarado as reais diferenças entre os dois grupos.

Na fase três, de estimulação aberta, os resultados positivos se mantiveram, com uma redução estatística significativa no escore Y-BOCS.

Mallet et al. (2008) incluíram em um estudo dezoito pacientes segundo os critérios de elegibilidade, contudo um paciente desistiu de participar da pesquisa antes da implantação dos eletrodos e outro paciente teve os eletrodos removidos após uma infecção, restando dezesseis pacientes. Desses pacientes nove eram do sexo masculino e o restante do sexo feminino e apresentaram uma idade média de 43,5 anos (de 29 a 56 anos). O escore Y-BOCS médio entre os participantes foi de 32,375 (de 27 a 37). O estudo considerou respondedores aqueles com uma resposta superior a 25% ².

Dois eletrodos foram implantados no núcleo subtalâmico dos participantes, seguindo-se de um período de três meses até a randomização dos pacientes. Após a implantação dos eletrodos, os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos: um grupo recebeu primeiramente estimulação ativa (*on*) seguida por não estimulação (*off*); o outro grupo primeiramente não recebeu estimulação (*off*) seguida por estimulação ativa (*on*). Cada período de estimulação durou três meses e a subsequente mudança de padrão estimulatório foi precedida de um mês de intervalo (*washout period*), objetivando anular os efeitos remanescentes da fase anterior (*carryover effects*). Portanto, o período total do estudo foi de 10 meses.

O escore Y-BOCS durante o período de estimulação ativa (*on*) foi significativamente inferior a fase de não estimulação (*off*) (19 ± 8 vs. 28 ± 7 ; $P = 0.01$, respectivamente), independentemente do grupo ou período em questão. Não foi observado nenhum efeito de carregamento entre as fases consideradas ($P = 0,71$), indicando que os efeitos da primeira fase

não permanecem após o intervalo de um mês (*washout period*). As tabelas 4 e 5 demonstram os resultados detalhados dos dois grupos.

Tabela 4. Representação do grupo on-off nos distintos períodos de análise. O valor de P representa a combinação de ambos os grupos. Fonte: Mallet et al. (2008).

Escala Y-BOCs Média (variação)	Início	Final do período on	Final do <i>washout period</i>	Final do período off	Diferença entre estimulação on e off	Valor de P para ambos os grupos
Escore global	30 (de 18 a 37)	19 (de 0 a 28)	28 (de 24 a 32)	30 (de 18 a 36)	-13 (de -23 a -3)	0,01
Escore de obsessão	15 (de 11 a 19)	12 (de 7 a 18)	14 (de 8 a 19)	12 (de 0 a 15)	-6 (de -12 a -0,8)	0,04
Escore de compulsão	16 (de 10 a 19)	13 (de 6 a 18)	15 (de 7 a 18)	12 (de 9 a 15)	-7 (de -12 a -2)	0,03

Tabela 5. Representação do grupo off-on nos distintos períodos de análise. O valor de P representa a combinação de ambos os grupos. Fonte: Mallet et al. (2008).

Escala Y-BOCs Média (variação)	Início	Final do período on	Final do <i>washout period</i>	Final do período off	Diferença entre estimulação on e off	Valor de P para ambos os grupos
Escore Global	31 (de 21 a 36)	26 (de 13 a 36)	28 (de 15 a 37)	24 (de 9 a 30)	-4 (de -12 a 5)	0,01
Escore de obsessão	15 (de 11 a 19)	12 (de 7 a 18)	14 (de 8 a 19)	12 (de 0 a 15)	-21 (de -7 a 3)	0,04
Escore de compulsão	16 (de 10 a 19)	13 (de 6 a 18)	15 (de 7 a 18)	12 (de 9 a 15)	-2 (de -5 a 2)	0,03

Nos primeiros três meses de estimulação, o estudo revelou melhora significativa (acima de 25% de resposta no escore Y-BOCS) em seis dos oito pacientes (75%) no grupo que recebeu estimulação ativa no primeiro momento, enquanto três de oito participantes (38%), que inicialmente não recebeu estimulação, obtiveram resposta durante estimulação ativa. Além disso, os pacientes tiveram melhora significativas em escores que medem a funcionalidade do indivíduo como na escala GAF (*Global Assessment of Functioning*).

Suetens et al. (2014) selecionaram vinte e nove pacientes com TOC resistente e os dividiram em dois grupos. O primeiro grupo constituiu-se de treze pacientes que realizaram capsulotomia anterior (idade de 29 a 59 anos; idade média de $39 \pm 8,9$ anos; 10 homens e 3 mulheres). O segundo grupo constituiu-se de dezesseis pacientes que se submeteram a ECP (idade de 25 a 56 anos; idade média de $39 \pm 9,5$ anos; 6 homens e 10 mulheres). Os submetidos à ECP participaram de um estudo randomizado duplo-cego com estimulação ligada (*on*) ou desligada (*off*), porém o tempo de estimulação *on-off* não foi revelada.⁵⁸ Os submetidos a ECP tiveram eletrodos implantados bilateralmente no núcleo do leito da estria terminal⁵⁹.

No grupo da ECP (durante estimulação) ativa observou-se uma redução significativa no escore Y-BOCS ($14,6 \pm 9,5$, $P = 0,00005$). Em relação ao grupo ECP, observou-se diferença estatisticamente significativa quando o estimulador estava ligado e desligado, sendo a diferença de $5,8 \pm 6,9$ ($p = 0,00005$). A tabela 6 representa os resultados.

Tabela 6. Diferença de escores Y-BOCS no momento pré-operação e pós-operação nos grupos capsulotomia e ECP.

	Escore Y-BOCS pre- operação	Escore Y-BOCS pós- operação	Percentual de mudança (%)
Grupo capsulotomia	$32,1 \pm 3,4$	$15,6 \pm 8,0$	$50,6 \pm 26,3$
Grupo ECP (on)	$33,9 \pm 2,6$	$19,3 \pm 9,2$	$43,0 \pm 26,4$

Fonte: Suetens et al. (2014).

Os dados do artigo mostram que nove de dezesseis (56,25%) pacientes no grupo do ECP tiveram uma melhora acima de 35%. Além disso, apenas um paciente do grupo ECP teve aumento de escore Y-BOCS ao final do estudo (aumento de 9,1%). Outro achado interessante foi a melhora de escore referente à depressão (HAM-D).

Nuttin et al. (2003) implantaram estereotaticamente e bilateralmente eletrodos quadripolares em ambos os braços anteriores da cápsula interna, sendo os alvos semelhantes

aos utilizados na capsulotomia anterior. Os contatos 1 e 2 foram colocados na cápsula interna e o contato 3 foi colocado dorsalmente a cápsula interna. O contato 0 foi colocado próximo ou no núcleo accumbens⁵⁶.

Seis pacientes foram selecionados para uma fase exploratória inicial que a depender do paciente durou semanas ou meses, onde se definiu um padrão estimulatório ótimo para cada um. Todas as combinações de contato possíveis foram testadas (monopolar, bipolar, tripolar ou quadripolar), através de ampla variedade de frequência e comprimentos de onda. Quatro desses indivíduos seguiram para o ensaio clínico duplo-cego randomizado, através de 3 meses de estimulação *on* e 3 meses de estimulação *off* ou vice e versa. Em um paciente que utilizou o modelo de eletrodos 3487 A, nenhum benefício foi observado durante a fase exploratória. Esse paciente não foi incluído na fase duplo-cega, pois uma capsulotomia foi realizada precocemente depois da implantação do eletrodo. Outro paciente não foi incluído na fase duplo-cega pois ainda encontrava-se na fase exploratória⁵⁶.

Os pacientes 2, 3 e 4 (75% dos pacientes) obtiveram uma diminuição no escore Y-BOCS superior a 35% durante a estimulação *on*, caracterizando-os como respondedores. Apenas o paciente 1 (25%) não foi considerado respondedor. O escore Y-BOCS foi estatisticamente significante menor durante a estimulação *on* ($19,8 \pm 8,0$) que durante a estimulação *off* ($32,3 \pm 3,9$)⁵⁶.

Apesar do cegamento quanto aos parâmetros estimulatórios, os pesquisadores observaram uma drástica piora no humor durante a estimulação *off* nos pacientes 1, 2 e 3, manifestando-se através de ideação suicida. Por isso, Nuttin et al. (2003) decidiram restringir o período de estimulação *off* do paciente 1 para 5 semanas e do paciente 2 para 10 semanas, diferentemente dos 3 meses anteriormente planejado. O paciente 3 recusou-se a aceitar a piora

dramática nos sintomas de TOC quando a estimulação estava desligada, apesar de não estar ciente do padrão estimulatório ⁵⁶.

VI.3. *Segurança do tratamento por estimulação cerebral profunda*

Nuttin et al. (2003) ⁵⁶ relataram que o paciente 3 referiu fadiga com duração de meses, mas disse preferir esse estado do que o retorno de sintomas obsessivos compulsivos. Sintomas cognitivos e comportamentais foram observados em dois pacientes, mas prontamente revertidos após mudança no padrão de estimulação.

Abelson et al. (2005) ¹⁹ descreveram mudanças repentinas de humor durante o período duplo-cego, entre as mudanças no padrão de estimulação (*on-off*). Os procedimentos e estimulação foram bem tolerados, com alguns efeitos adversos sendo constatados, mas foram revertidos ou mantidos sob controle através de ajustes na estimulação. Não houve evidência de efeitos sobre o sistema cognitivo. Esse mesmo estudo mostrou na fase exploratória que os efeitos adversos são mais proeminentes em estimulações monopolares e com altas amplitudes e os efeitos adversos relacionados a essa fase foram latejamento, zumbido, náusea, diarreia e formigamento.

Mallet et al. (2008) ² relataram a ocorrência efeitos adversos importantes. Quatro destes foram relacionados ao procedimento cirúrgico, incluindo uma hemorragia cerebral, que resultou na paralisia permanente de um dedo e duas infecções do sítio operatório, que demandaram a retirada dos eletrodos. Outros efeitos transitórios foram relacionados à estimulação, desaparecendo com ajustes nas configurações do aparelho.

A quadro 4 abaixo sumariza os efeitos adversos relatados nos trabalhos.

Quadro 4. Efeitos adversos transitórios e permanentes no uso de ECP.

Autor (ano)	Efeitos adversos transitórios	Efeitos adversos permanentes
Nuttin et al. (2003) ⁵⁶	Fadiga, sintomas cognitivos e comportamentais	Nenhum
Abelson et al. (2005) ¹⁹	latejamento, zumbido, náusea, diarreia e formigamento	Nenhum
Mallet et al. (2008) ²	Hipomania, ansiedade, discinesias, assimetria facial, disartria, disfagia, dificuldades de locomoção, mania	Hemorragia cerebral, que resultou na paralisia permanente de um dedo e infecções do sítio operatório
Goodman et al. (2010) ⁵⁷	Relacionados ao procedimento como desconforto, dor incisional, cefaleia, náusea, formigamento no escalpo e dormência Relacionados à estimulação incluíram: euforia, vertigem, ansiedade, ataque de pânico, tristeza e insônia	Nenhum
Denys et al. (2010) ²⁷	Leve esquecimento, dificuldade de encontrar palavras, leve elevação de humor e hipomania	Nenhum
Suetens et al. (2014) ⁵⁸	SI	SI

SI – sem informação (informação não disponível);

NR – número de referência.

Goodman et al. (2010) relataram efeitos adversos transitórios relacionados ao procedimento como desconforto, dor incisional, cefaleia, náusea, formigamento no escalpo e dormência. Efeitos adversos relacionados à estimulação incluíram: euforia, vertigem, ansiedade, ataque de pânico ou tristeza. Hipomania foi observada em 4 dos 6 pacientes, mesmo naqueles não respondedores, durante a estimulação crônica. Dificuldade em dormir foi um sintoma comumente observado. Contudo esses efeitos foram todos controlados com ajustes nos parâmetros de estimulação. Finalmente, testes neuropsicológicos revelaram que os resultados positivos da ECP não acarretaram morbidades neuropsicológicas.

Denys et al. (2010) relataram leve esquecimento (5 pacientes) e dificuldade de encontrar palavras (3 pacientes), mas nenhum efeito colateral permanente foi observado com todos desaparecendo após a retirada da estimulação. O efeito adverso mais encontrado foi leve elevação de humor e hipomania.

VI.4. Principais conclusões dos artigos

O quadro 5 resume as principais conclusões dos trabalhos incluídos na presente revisão sistemática.

Quadro 5. Principais conclusões dos estudos selecionados.

Autor (ano) (NR)	Principais conclusões
Nuttin et al. (2003) ⁵⁶	O estudo indica que a estimulação capsular reduz os sintomas 21 meses após a cirurgia em pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo grave de longa data, refratário ao tratamento. A estimulação provocou mudanças na atividade cerebral regional, como medido por ressonância magnética funcional e tomografia por emissão de pósitrons.
Abelson et al. (2005) ¹⁹	A ECP tem valor potencial para o tratamento de transtornos psiquiátricos refratários, mas o desenvolvimento de trabalhos adicionais é necessário antes do procedimento ser utilizado fora de protocolos de pesquisa cuidadosamente controlados.
Mallet et al. (2008) ²	Os resultados do estudo sugerem que a estimulação do núcleo subtalâmico pode diminuir a gravidade dos sintomas obsessivo-compulsivos e melhorar o funcionamento global em pacientes com TOC refratário, porém às custas de risco substancial de efeitos adversos.
Goodman et al. (2010) ⁵⁷	Este estudo piloto sugere que ECP da cápsula ventral e região do estriado ventral é uma terapia promissora de último recurso para casos cuidadosamente selecionados de TOC grave e intratável. Pesquisas futuras devem atentar para seleção participantes, local da estimulação, programação da ECP e os mecanismos de benefícios terapêuticos.
Denys et al. (2010) ²⁷	ECP bilateral do núcleo accumbens pode ser um tratamento eficaz e seguro para o TOC refratário ao tratamento.
Suetens et al. (2014) ⁵⁸	Capsulotomia e ECP resultam em melhorias semelhantes na sintomatologia do TOC e produzem alterações metabólicas semelhantes na região córtico-estriado-pálido-tálamo-cortical.

NR – número de referência.

VII. DISCUSSÃO

O transtorno obsessivo-compulsivo é uma afecção psiquiátrica comum na população, atingindo uma prevalência de 1% da população mundial^{5, 7, 11}. Atualmente, grandes avanços científicos foram alcançados na terapêutica desses pacientes, mas uma parcela desses indivíduos permanecem resistentes aos mais avançados protocolos terapêuticos atuais. Para esses pacientes uma opção terapêutica é a capsulotomia anterior, um procedimento extremamente invasivo e irreversível, por isso a estimulação cerebral profunda surgiu como possibilidade para esses casos.

Através da análise dos dados das publicações incluídas na presente revisão, observou-se que em todos os estudos o percentual de respondedores foi maior ou igual a 50%. No entanto, ocorreram diferenças quanto às repostas a ECP entre os estudos com eficácia variando de 50 a 75%. Essa diferença pode ser explicada devido aos estudos terem utilizado diferentes alvos e padrões estimulatórios, metodologias e tempo de seguimento, além do pequeno número de participantes avaliados nos estudos. A falta de uniformidade, principalmente referente ao alvo e ao padrão estimulatório, torna muito difícil apontar uma localização para implantação mais efetiva a partir dos artigos considerados. Portanto, os resultados obtidos mostraram-se promissores quanto à eficácia da estimulação cerebral profunda para o tratamento de pacientes com TOC resistente ao tratamento convencional, mas é necessário estudos subsequentes com amostras maiores para analisar as diversas possibilidades de implantação de eletrodos e assim definir uma região cerebral a ser estimulada com resultados mais promissores.

Nos estudos avaliados, durante os períodos duplo-cegos, muitos participantes não apresentaram reduções significativas nos escores Y-BOCS. Possivelmente o curto período considerado tenha sido a causa para muitos desses participantes não obterem uma resposta

efetiva a ECP durante essa fase duplo-cega. Corrobora para essa teoria o fato de muitos pacientes não respondedores durante a fase duplo-cega tornaram-se respondedores ao longo do período de estimulação aberta, ao qual o período mais prolongado possivelmente viabilizou o efeito terapêutico da ECP. Portanto, é possível que para atingir o total potencial terapêutico seja necessário um período de estimulação variável, com indivíduos respondendo mais precocemente e outros mais tardiamente.

Em contrapartida, Denys et al (2010) ²⁷ encontraram diferença estatisticamente significativa entre estimulação *on* e *off* durante o período duplo-cego e também durante a fase aberta (8 meses), apesar da etapa de a estimulação duplo-cega ter durado apenas 2 períodos de 1 mês. Contudo, a fase aberta desse estudo foi realizada antes do período duplo-cego, podendo efeitos remanescentes (*carry-over effects*) da fase aberta terem mascarado as reais diferenças entre os dois grupos e prejudicado a análise temporal. Portanto, é possível observar que os efeitos da ECP podem tanto demorar para aparecer, como perdurarem após a retirada do estímulo. Entretanto, Mallet et al. (2008) ² verificaram que, após um mês entre o período de estimulação contínua e o período duplo-cego, efeitos remanescentes não foram observados, indicando que os efeitos do primeiro período não permanecem após o intervalo de um mês.

Portanto, é importante destacar que a grande maioria dos efeitos adversos observados nos estudos foram de natureza transitória, revertendo-se com alteração dos parâmetros estimulatórios ou interrupção da estimulação. Apenas Mallet et al., (2008) ² apontaram efeitos adversos permanentes. Efeitos adversos mais graves foram associados ao risco inerente ao procedimento cirúrgico, como paralisia permanente de um dedo e duas infecções do sítio operatório relatado por Mallet et al., (2008). ² Portanto, conclui-se que o processo estimulatório é relativamente seguro por apenas causar efeitos reversíveis, mas o

procedimento cirúrgico para colocação dos eletrodos pode conferir risco considerável ao paciente.

Diversos estudos considerados mostraram melhoras referentes aos sintomas de patologias psiquiátricas associadas. Goodman et al., (2010) e Abelson et al., (2005)^{19, 57} relataram melhora significativa de sintomas de depressão e ansiedade através da estimulação da cápsula interna e Denys et al., (2010)²⁷ através da estimulação do núcleo accumbens. Resultados adicionais encontrados por Bergfeld et al., (2016)⁶⁰ indicaram redução significativa dos sintomas depressivos em 10 de 25 pacientes com depressão resistente a tratamento estimulando também a cápsula interna, indicando uma possível associação entre ECP e melhora dos sintomas depressivos. Portanto, abre-se a possibilidade de a ECP também ter efeitos significativos nas comorbidades que muitas vezes estão associadas ao TOC como a depressão e o transtorno de ansiedade, melhorando significativamente a qualidade de vida desses pacientes. Contudo, Mallet et al., (2008)², através da estimulação do núcleo subtalâmico, não encontraram melhora significativa da depressão e ansiedade em seu estudo. Possivelmente essa diferença está ligada a localização em que o eletrodo foi implantado e outros padrões estimulatórios.

A necessidade de adequações dos parâmetros estimulatórios foi uma constante nos diversos trabalhos. Em muitos casos, a mudança desses padrões foi necessária para reverter efeitos adversos referentes a estimulação ou para tentar fazer que um paciente previamente não respondedor passasse a responder. Isso mostra que os indivíduos respondem diferentemente ao estímulo empregado e, portanto, a individualização dos padrões é necessária para uma resposta mais efetiva. Assim, encontrar os padrões de estimulação adequados para os diversos pacientes mostrou-se extremamente desafiador⁵⁷.

É possível observar diante da presente revisão diversas limitações referentes a comparabilidade dos artigos incluídos e extrapolação de dados para validação do uso de ECP como um método comprovadamente efetivo. Primeiramente, as diferenças metodológicas dos estudos impossibilitaram a compilação dos dados em uma metanálise. Os estudos apresentaram períodos duplo-cego diferentes, alguns tiveram uma fase aberta, outros realizaram um período de *washout* e principalmente padrões estimulatórios completamente distintos. Além disso a localização da implantação dos eletrodos foi distinta nos diversos estudos. Portanto, todas essas diferenças prejudicaram a comparabilidade dos estudos. Todos estudos envolvidos apresentaram um número de participantes muito pequeno, incondizente com a prevalência da doença em questão, o que prejudica a validade externa dos dados obtidos. Além disso, a escassez de estudos com metodologia adequada indica a grande necessidade de se explorar de maneira mais extensiva a ECP para beneficiar uma parcela de não respondedores ao tratamento convencional, que apenas possui como opção a capsulotomia anterior.

É possível constatar que a ECP possui um grande potencial para o tratamento de diversas patologias psiquiátricas. Já é bem estabelecido a utilização de ECP em algumas doenças como a doença de Parkinson e o tremor essencial^{61, 62} e surge como um grande potencial para o tratamento de pacientes com TOC resistente ao tratamento convencional, conforme observado nesta presente revisão através dos estudos incluídos. Contudo, para sua validação como uma terapia eficaz em pacientes com TOC são necessários estudos maiores para avaliação definitiva de sua eficácia e do estabelecimento dos padrões estimulatórios mais eficientes, além de uma melhor definição sobre a segurança dessa terapêutica.

VIII. CONCLUSÕES

1. Os estudos analisados mostraram-se promissores quanto a eficácia da estimulação cerebral profunda para o tratamento de pacientes com TOC resistente ao tratamento;
2. Os estudos indicaram que encontrar os padrões de estimulação adequados para os diversos pacientes é extremamente desafiador;
3. A ECP é relativamente segura, contudo o procedimento cirúrgico para colocação dos eletrodos pode conferir risco considerável ao paciente;
4. É provável que as melhorias referentes ao ECP em relação ao TOC necessitem de um intervalo de tempo suficiente, não sendo seus efeitos imediatos a estimulação;
5. Possivelmente a utilização de ECP está relacionada a melhora dos sintomas de patologias psiquiátricas associadas;

IX. SUMMARY

ANALYSIS OF EFFICACY AND SAFETY OF TREATMENT BY DEEP BRAIN STIMULATION IN PATIENTS WITH OBSESSIVE COMPULSIVE DISORDER RESISTANT TO CONVENTIONAL TREATMENT: A SYSTEMATIC REVIEW.

Introduction: Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a psychiatric disease with a high degree of incapacitation, characterized by obsessions and compulsions. From an epidemiological point of view OCD is a disease that affects about 1 to 3% of the world population. Its pathophysiology is associated with abnormalities of brain neurotransmission in cortico-striatal-thalamic-cortical circuit. The OCD treatment consists basically of the combination of cognitive-behavioral therapy, and drug therapy, primarily through selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). However, some patients do not respond to the treatment of choice; in this situation an invasive technique disruption of neural connections can be indicated - the anterior capsulotomy. This technique is irreversible and may cause irreparable harm to these patients. Deep brain stimulation (DBS) has efficacy in the treatment of movement disorders such as Parkinson's disease and essential tremor. **Aims:** To systematically review the published medical literature on the efficacy and tolerability of DBS in OCD patients resistant to conventional treatment. **Methodology:** To perform this systematic review it was carried out a search of the scientific literature. The articles were analyzed regarding their quality by the Critical Appraisal Skills Programme (CASP) and the descriptors used were "Obsessive-Compulsive Disorder" and "Deep Brain Stimulation". **Results:** From a search in PubMed / MEDLINE, LILACS and Scielo, a total of six articles were selected according to the eligibility criteria. The studies represented a total of 62 patients with treatment-resistant obsessive compulsive disorder. DBS response ranged from 50 to 75%. Transient adverse effects were observed in all studies and permanent adverse effects were observed in a study. **Conclusion:** DBS was found to be a promising technique and relatively safe for the treatment of patients with OCD resistant to conventional treatment.

Key words: 1. Deep Brain Stimulation; 2. Obsessive Compulsive Disease; 3. Nucleus Accumbens; 4. Subthalamic Nucleus; 5. Internal Capsule.

X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Psychiatric A, American Psychiatric A, Force DSMT. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2013.
2. Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter M-L, Fontaine D, et al. Subthalamic Nucleus Stimulation in Severe Obsessive–Compulsive Disorder. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(20):2121-34.
3. Ferrão YA, Diniz JB, Lopes AC, Shavitt RG, Greenberg B, Miguel E. Resistência e refratariedade no transtorno obsessivo-compulsivo. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2007;29:S66-S76.
4. de Haan E, van Oppen P, van Balkom AJ, Spinhoven P, Hoogduin KA, Van Dyck R. Prediction of outcome and early vs. late improvement in OCD patients treated with cognitive behaviour therapy and pharmacotherapy. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1997;96(5):354-61.
5. Leckman JF, Bloch MH, King RA. Symptom dimensions and subtypes of obsessive-compulsive disorder: a developmental perspective. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2009;11(1):21-33.
6. de Koning PP, Figeo M, Endert E, Storoosum JG, Fliers E, Denys D. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder is associated with cortisol changes. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(8):1455-9.
7. Milad M, Rauch S. Obsessive-compulsive disorder: beyond segregated cortico-striatal pathways. *Trends in Cognitive Sciences*. 2012;16(1):43-51.

8. Kulz AK, Landmann S, Cludius B, Hottenrott B, Rose N, Heidenreich T, et al. Mindfulness-based cognitive therapy in obsessive-compulsive disorder: protocol of a randomized controlled trial. *BMC psychiatry*. 2014;14:314.
9. Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The Epidemiology of Obsessive-Compulsive Disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Molecular psychiatry*. 2010;15(1):53-63.
10. Seibell PJ, Hollander E. Management of Obsessive-Compulsive Disorder. *F1000Prime Reports*. 2014;6:68.
11. Torres AR, Lima MCP. Epidemiologia do transtorno obsessivo-compulsivo: uma revisão. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2005;27:237-42.
12. Perani D, Colombo C, Bressi S, Bonfanti A, Grassi F, Scarone S, et al. [18F]FDG PET study in obsessive-compulsive disorder. A clinical/metabolic correlation study after treatment. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1995;166(2):244-50.
13. Koran LM, Hanna GL, Hollander E, Nestadt G, Simpson HB. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *The American journal of psychiatry*. 2007;164(7 Suppl):5-53.
14. Rosario-Campos MCd, Mercadante MT. Transtorno obsessivo-compulsivo. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2000;22:16-9.
15. Ivarsson T, Skarphedinsson G, Kornor H, Axelsdottir B, Biedilae S, Heyman I, et al. The place of and evidence for serotonin reuptake inhibitors (SRIs) for obsessive compulsive disorder (OCD) in children and adolescents: Views based on a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2015.
16. Rosario-Campos MCd. Peculiaridades do transtorno obsessivo-compulsivo na infância e na adolescência. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2001;23:24-6.

17. Lopes AC, Mathis MEd, Canteras MM, Salvajoli JV, Del Porto JA, Miguel EC. Atualização sobre o tratamento neurocirúrgico do transtorno obsessivo-compulsivo. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2004;26:62-6.
18. Breit S, Schulz J, Benabid A-L. Deep brain stimulation. *Cell Tissue Res*. 2004;318(1):275-88.
19. Abelson JL, Curtis GC, Sagher O, Albucher RC, Harrigan M, Taylor SF, et al. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57(5):510-6.
20. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al. The yale-brown obsessive compulsive scale: II. validity. *Archives of General Psychiatry*. 1989;46(11):1012-6.
21. Shimizu E. [Definition of treatment-refractory obsessive-compulsive disorder based on cognitive behavioral therapy]. *Seishin shinkeigaku zasshi = Psychiatria et neurologia Japonica*. 2013;115(9):975-80.
22. Sameer A. Sheth, Jonathan Neal, Frances Tangherlini, Matthew K. Mian, Andre Gentil, G. Rees Cosgrove, et al. Limbic system surgery for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: a prospective long-term follow-up of 64 patients. *Journal of Neurosurgery*. 2013;118(3):491-7.
23. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al. The yale-brown obsessive compulsive scale: I. development, use, and reliability. *Archives of General Psychiatry*. 1989;46(11):1006-11.
24. Deacon BJ, Abramowitz JS. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: factor analysis, construct validity, and suggestions for refinement. *Journal of anxiety disorders*. 2005;19(5):573-85.

25. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Applied neurophysiology*. 1987;50(1-6):344-6.
26. Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*. 2003;349(20):1925-34.
27. Denys D, Mantione M, Figee M, van den Munckhof P, Koerselman F, Westenberg H, et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(10):1061-8.
28. Zhan S, Liu W, Li D, Pan S, Pan Y, Li Y, et al. Long-term follow-up of bilateral anterior capsulotomy in patients with refractory obsessive-compulsive disorder. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2014;119:91-5.
29. Nuttin B, Wu H, Mayberg H, Hariz M, Gabriëls L, Galert T, et al. Consensus on guidelines for stereotactic neurosurgery for psychiatric disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2014;85(9):1003-8.
30. Perlmutter JS, Mink JW. DEEP BRAIN STIMULATION. *Annual Review of Neuroscience*. 2006;29(1):229-57.
31. Okun MS. Deep-Brain Stimulation — Entering the Era of Human Neural-Network Modulation. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(15):1369-73.
32. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of internal medicine*. 2009;151(4):264-9, W64.

33. Goldsmith MR, Bankhead CR, Austoker J. Synthesising quantitative and qualitative research in evidence-based patient information. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2007;61(3):262-70.
34. Trust M. *Critical Appraisal Skills Programme (CASP): making sense of evidence*. London (UK): Oxford. 2002.
35. Lippitz BE, Mindus P, Meyerson BA, Kihlström L, Lindquist C. Lesion Topography and Outcome after Thermocapsulotomy or Gamma Knife Capsulotomy for Obsessive-Compulsive Disorder: Relevance of the Right Hemisphere. *Neurosurgery*. 1999;44(3):452-8.
36. Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J, Meyerson B. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *The Lancet*. 1999;354(9189):1526.
37. Orth M, Kirby R, Richardson MP, Snijders AH, Rothwell JC, Trimble MR, et al. Subthreshold rTMS over pre-motor cortex has no effect on tics in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Clinical Neurophysiology*. 2005;116(4):764-8.
38. Bardinet E, Dormont D, Malandain G, Bhattacharjee M, Pidoux B, Saleh C, et al. Retrospective cross-evaluation of an histological and deformable 3D atlas of the basal ganglia on series of Parkinsonian patients treated by deep brain stimulation. *Medical image computing and computer-assisted intervention : MICCAI International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. 2005;8(Pt 2):385-93.
39. Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, Rezai AR, Kubu CS, Malloy PF, et al. Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2006;31(11):2384-93.

40. Okun MS, Mann G, Foote KD, Shapira NA, Bowers D, Springer U, et al. Deep brain stimulation in the internal capsule and nucleus accumbens region: responses observed during active and sham programming. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2007;78(3):310-4.
41. Greenberg BD, Gabriels LA, Malone DA, Jr., Rezai AR, Friehs GM, Okun MS, et al. Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Mol Psychiatry*. 2010;15(1):64-79.
42. Kuhn J, Bauer R, Pohl S, Lenartz D, Huff W, Kim EH, et al. Observations on unaided smoking cessation after deep brain stimulation of the nucleus accumbens. *European addiction research*. 2009;15(4):196-201.
43. Le Jeune F, Vérin M, N'Diaye K, Drapier D, Leray E, Du Montcel ST, et al. Decrease of Prefrontal Metabolism After Subthalamic Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder: A Positron Emission Tomography Study. *Biological Psychiatry*. 2010;68(11):1016-22.
44. Bourredjem A, Pelissolo A, Rotge J-Y, Jaafari N, Macheaux S, Quentin S, et al. A video clinical global impression scale (CGI) in obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Research*. 2011;186(1):117-22.
45. Kondziolka D, Flickinger JC, Hudak R. Results following gamma knife radiosurgical anterior capsulotomies for obsessive compulsive disorder. *Neurosurgery*. 2011;68(1):28-32; discussion 23-3.
46. Sassi M, Zekaj E, Grotta A, Pollini A, Pellanda A, Borroni M, et al. Safety in the use of dexmedetomidine (precedex) for deep brain stimulation surgery: our experience in 23 randomized patients. *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society*. 2013;16(5):401-6; discussion 6.

47. Buot A, Welter ML, Karachi C, Pochon JB, Bardinet E, Yelnik J, et al. Processing of emotional information in the human subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(12):1331-8.
48. de Koning PP, Figeo M, Endert E, Storosum JG, Fliers E, Denys D. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder is associated with cortisol changes. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(8):1455-9.
49. Ooms P, Mantione M, Figeo M, Schuurman PR, van den Munckhof P, Denys D. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorders: long-term analysis of quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(2):153-8.
50. Laleman I, Dadamio J, Geest SD, Dekeyser C, Quirynen M. Instrumental assessment of halitosis for the general dental practitioner. *Journal of Breath Research*. 2014;8(1):017103.
51. Lopes AC, Greenberg BD, Canteras MM, Batistuzzo MC, Hoexter MQ, Gentil AF, et al. Gamma ventral capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*. 2014;71(9):1066-76.
52. Nauczyciel C, Le Jeune F, Naudet F, Douabin S, Esquevin A, Verin M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex for obsessive-compulsive disorder: a double-blind, crossover study. *Translational psychiatry*. 2014;4:e436.
53. Koek RJ, Langevin JP, Krahl SE, Kosoyan HJ, Schwartz HN, Chen JW, et al. Deep brain stimulation of the basolateral amygdala for treatment-refractory combat post-traumatic stress disorder (PTSD): study protocol for a pilot randomized controlled trial with blinded, staggered onset of stimulation. *Trials*. 2014;15:356.
54. Okun MS, Wu SS, Fayad S, Ward H, Bowers D, Rosado C, et al. Acute and Chronic Mood and Apathy Outcomes from a Randomized Study of Unilateral STN and GPi DBS. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e114140.

55. Schoenberg MR, Maddux BN, Riley DE, Whitney CM, Ogrocki PK, Gould D, et al. Five-Months-Postoperative Neuropsychological Outcome From a Pilot Prospective Randomized Clinical Trial of Thalamic Deep Brain Stimulation for Tourette Syndrome. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. 2015;18(2):97-104.
56. Nuttin BJ, Gabriels LA, Cosyns PR, Meyerson BA, Andriewitch S, Sunaert SG, et al. Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neurosurgery*. 2003;52(6):1263-72; discussion 72-4.
57. Goodman WK, Foote KD, Greenberg BD, Ricciuti N, Bauer R, Ward H, et al. Deep brain stimulation for intractable obsessive compulsive disorder: pilot study using a blinded, staggered-onset design. *Biol Psychiatry*. 2010;67(6):535-42.
58. Suetens K, Nuttin B, Gabriëls L, Van Laere K. Differences in Metabolic Network Modulation Between Capsulotomy and Deep-Brain Stimulation for Refractory Obsessive-Compulsive Disorder. *Journal of Nuclear Medicine*. 2014;55(6):951-9.
59. Nuttin B, Gielen F, van Kuyck K, Wu H, Luyten L, Welkenhuysen M, et al. Targeting Bed Nucleus of the Stria Terminalis for Severe Obsessive-Compulsive Disorder: More Unexpected Lead Placement in Obsessive-Compulsive Disorder than in Surgery for Movement Disorders. *World Neurosurgery*. 2013;80(3):S30.e11-S30.e16.
60. Bergfeld IO, Mantione M, Hoogendoorn MC, et al. Deep brain stimulation of the ventral anterior limb of the internal capsule for treatment-resistant depression: A randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*. 2016;73(5):456-64.
61. De Rosa A, Tessitore A, Bilo L, Peluso S, De Michele G. Infusion treatments and deep brain stimulation in Parkinson's Disease: The role of nursing. *Geriatric nursing (New York, NY)*. 2016.

62. Ramirez-Zamora A, Boggs H, Pilitsis JG. Reduction in DBS frequency improves balance difficulties after thalamic DBS for essential tremor. *Journal of the neurological sciences*. 2016;367:122-7.