ANDRÉ FELIX GENTIL

**Dimensões de sintomas associados à resposta às
cirurgias límbicas para o tratamento do transtorno
obsessivo-compulsivo**

**Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências**

Programa de: Psiquiatria

**Orientador: Prof. Dr. Eurípedes
Constantino Miguel Filho**

SÃO PAULO

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Gentil, André Felix

Dimensões de sintomas associados à resposta às cirurgias límbicas para o tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo / André Felix Gentil. -- São Paulo, 2013.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Psiquiatria.

Orientador: Eurípedes Constantino Miguel Filho.

Descritores: 1.Transtorno obsessivo-compulsivo 2.Neurocirurgia 3.Radiocirurgia
4.Neurocirurgia límbica 5.Sistema límbico 6.Resultado de tratamento

USP/FM/DBD-246/13

À minha esposa Luana, que me faz lembrar todos os dias que a vida é mágica.

Aos meus pais, por terem me guiado sempre pelos melhores caminhos.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Eurípedes Constantino Miguel Filho, por abrir as portas para o estudo da neuropsiquiatria, sempre com incansável apoio e estímulo.

Ao Dr. Antônio Carlos Lopes, pela ajuda em todas as etapas da minha pós-graduação e por permitir o acesso aos dados dos pacientes do Projeto Gamma Knife do IPq-FMUSP.

Ao Prof. Darin D. Dougherty, por orientar meu estágio em Boston e autorizar a coleta de informações da casuística do MGH para as análises desta tese.

Aos Profs. Christien Rück e David Mataix-Cols, por colaborarem com os dados dos pacientes do Karolinska Institutet.

Ao Prof. Dr. Guilherme Carvalhal Ribas, pela amizade na convivência diária, por me orientar na prática da neurocirurgia e pelo apoio a essa jornada à neuropsiquiatria.

Aos colegas do PROTOC, Aires Ribeiro, Ana Carolina Dangelino, Ana Hounie, Andrea Marques, Carlos Alberto Pereira, Carolina Cappi, Daniel Costa, Ednei Rufino, Helena Bretani, Idalina Shimoda, Ivanil Moraes, Juliana Diniz, Maria Alice De Mathis, Maria Cecília Toledo, Maria Eugênia Mathis, Marines Joaquim, Pedro Alvarenga, Priscila Neder, Roseli Shavitt e Sonia Regina Melo, por terem ajudado um neurocirurgião a entender melhor o Transtorno Obsessivo-Compulsivo, e em especial para Marcelo Hoexter e Marcelo Batistuzzo, pelo apoio durante a elaboração desta tese.

Ao estatístico Lucas Damiani, pelo empenho e dedicação nas análises estatísticas, e ao estatístico Raony Cassab, pelos valiosos conselhos e sugestões.

Ao graduando da FMUSP Eduardo Oda, pelo auxílio na interpretação das evidências da literatura, utilizando seu conhecimento em meta-análise.

Às secretárias do IPq, Eliza Fukushima, Isabel Ataíde, Rosângela Machado, Iolanda Feitosa e Marizete Rocha, por toda a ajuda recebida durante minha pós-graduação.

Aos meus colegas de equipe de neurocirurgia, Dr. Koshiro Nishikuni, Dr. Arthur Poetscher, Dr. Alexandre Yasuda, Dr. Nelson Mizumoto e Eunice Serra Olive, pelo apoio e amizade.

Aos pacientes com TOC, para os quais, em última análise, são direcionados esforços como os desta tese.

Normalização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

Esta tese foi impressa no modo frente e verso em papel A4 de 90 gramas, seguindo a sugestão do Programa USP Recicla na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Memo. PUR - 0027/13).

SUMÁRIO

Lista de tabelas	ix
Lista de figuras	xii
Lista de abreviaturas e siglas	xiv
Resumo	xv
Summary	xviii
1 - INTRODUÇÃO	1
1.1 - O transtorno obsessivo compulsivo	1
1.2 - Heterogeneidade do TOC	4
1.3 - Coleccionismo, transtorno de colecionismo e acumulação	11
1.4 - Coleccionismo como uma dimensão distinta do TOC	13
1.5 - Tratamento convencional do TOC	17
1.6 - Tratamento cirúrgico do TOC	18
1.6.1 - A história da neurocirurgia límbica	18
1.6.2 - Diferentes modalidades de neurocirurgia límbica	23
1.6.3 - Revisão dos estudos sobre neurocirurgia límbica para o TOC	28
1.7 - Síntese e proposta deste estudo	40
2 - OBJETIVO	44
3 - HIPÓTESES	44
4 - MÉTODO	45
4.1 - Coleta de dados	45
4.2 - Aspectos éticos	46
4.3 - Desenho do estudo	47
4.4 - Critérios de inclusão e exclusão	48
4.5 - Análise estatística	50
4.6 - Fontes de financiamento e conflitos de interesse	51
5 - RESULTADOS	52
5.1 - Pacientes incluídos	52
5.2 - Características demográficas dos pacientes incluídos	53
5.3 - Escores YBOCS e tempo de seguimento por paciente	54
5.4 - Escores YBOCS e tempo de seguimento por centro de pesquisa	58
5.5 - Dimensões de sintomas por paciente	62
5.6 - Dimensões de sintomas por centro de pesquisa	69
5.7 - Correlação entre melhora clínica e dimensões de sintomas	70

6 - DISCUSSÃO	90
6.1 - Dimensões de sintomas e neurocirurgia límbica	90
6.2 - Limitações	106
6.3 - Perspectivas futuras	109
7 - CONCLUSÃO	112
8 - ANEXOS	113
Anexo 1 - Autorização para coleta de dados do Massachusetts General Hospital	113
Anexo 2 - Autorização para coleta de dados do Karolinska Intitutet	114
Anexo 3 - Artigo submetido para publicação	115
9 - REFERÊNCIAS	133

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características dos estudos sobre neurocirurgia límbica ablativa.....	34
Tabela 2 -	Descrição das intervenções realizadas pelos estudos sobre neurocirurgia límbica ablativa.....	34
Tabela 3 -	Descrição de desfecho, avaliação de dimensão de sintomas e efeitos adversos dos estudos sobre neurocirurgia límbica ablativa.....	35
Tabela 4 -	Características dos estudos sobre estimulação encefálica profunda....	35
Tabela 5 -	Descrição das intervenções realizadas pelos estudos sobre estimulação encefálica profunda.....	36
Tabela 6 -	Descrição de desfecho, avaliação de dimensão de sintomas e efeitos adversos dos estudos sobre estimulação encefálica profunda..	37
Tabela 7 -	Comparação entre as características dos estudos sobre neurocirurgia límbica.....	38
Tabela 8 -	Características demográficas dos pacientes incluídos no estudo, por centro de pesquisa.....	54
Tabela 9 -	Descrição dos escores da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale antes da intervenção cirúrgica e na última observação, e tempo de seguimento, dos pacientes do banco de dados do centro de pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.....	55
Tabela 10 -	Descrição dos escores da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale antes da intervenção cirúrgica e na última observação, e tempo de seguimento, dos pacientes do banco de dados do centro de pesquisa do Massachusetts General Hospital.....	56
Tabela 11 -	Descrição dos escores da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale antes da intervenção cirúrgica e na última observação, dos pacientes do banco de dados do centro de pesquisa do Karolinska Institutet.....	57
Tabela 12 -	Estatísticas descritivas dos escores da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale antes e depois da intervenção cirúrgica, por centro	

	de pesquisa.....	58
Tabela 13 -	Prevalências dos critérios de resposta e remissão entre os centros de pesquisa.....	61
Tabela 14 -	Presença ou ausência de sintomas de cada uma das 4 dimensões, antes da intervenção cirúrgica, baseado na avaliação da Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, dos pacientes do banco de dados do centro de pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.....	63
Tabela 15 -	Número de itens selecionados da Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, total e interferência, antes da intervenção cirúrgica, dos pacientes do banco de dados do centro de pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Esta escala separa a dimensão de pensamentos proibidos em dois itens: agressão e sexual.....	64
Tabela 16 -	Presença ou ausência de sintomas de cada uma das 4 dimensões, antes da intervenção cirúrgica, baseado na avaliação da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale Symptom Checklist, dos pacientes do banco de dados do centro de pesquisa do Massachusetts General Hospital.....	65
Tabela 17 -	Número de itens selecionados da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale Symptom Checklist, agrupados de acordo com dimensão de sintomas, antes da intervenção cirúrgica, dos pacientes do banco de dados do centro de pesquisa do Massachusetts General Hospital.....	66
Tabela 18 -	Presença ou ausência de sintomas de cada uma das 4 dimensões, antes da intervenção cirúrgica, baseado na avaliação da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale Symptom Checklist, dos pacientes do banco de dados do centro de pesquisa do Karolinska Institutet.....	67
Tabela 19 -	Número de itens selecionados da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale Symptom Checklist, agrupados de acordo com dimensão de sintomas, antes da intervenção cirúrgica, dos pacientes do banco de dados do centro de pesquisa do Karolinska Institutet.....	68
Tabela 20 -	Frequências de dimensões de sintomas baseados na avaliação	

	da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale Symptom Checklist ou da Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, codificado como presente ou ausente, por centro de pesquisa.....	70
Tabela 21 -	Médias do percentual de redução dos escores da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale por dimensões de sintomas, codificado como presente ou ausente, incluindo todos os pacientes.....	78
Tabela 22 -	Médias dos escores da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale por dimensões de sintomas de pensamentos proibidos e colecionismo, codificado como presente ou ausente, no momento pré e pós-operatório (última observação), incluindo todos os pacientes.....	80
Tabela 23 -	Médias dos escores da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale por dimensões de sintomas, codificado como presente ou ausente, no momento pré-operatório, incluindo todos os pacientes.....	82
Tabela 24 -	Médias dos escores da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale por dimensões de sintomas, codificado como presente ou ausente, no momento da última observação, incluindo todos os pacientes.....	84
Tabela 25 -	Modelo de análise de variância (ANOVA) com coeficientes ajustados para o Modelo 1, considerando as dimensões de sintomas de pensamentos proibidos e colecionismo, codificado como presente ou ausente, no momento pré e pós-operatório (última observação), incluindo todos os pacientes.....	86
Tabela 26 -	Modelo de análise de variância (ANOVA) com coeficientes ajustados para o Modelo 2, considerando a dimensão de sintomas de colecionismo, codificado como presente ou ausente, no momento pré e pós-operatório (última observação), incluindo todos os pacientes.....	87

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	O gráfico de boxplot mostra a relação entre cada centro de pesquisa (eixo X) e a porcentagem de redução nos escores da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (eixo Y) entre a avaliação pré-operatória e a última observação. A linha horizontal representa o corte de 35% de melhora na escala YBOCS, considerado critério de resposta clínico.....	61
Figura 2 -	O gráfico de dispersão mostra a relação entre a presença ou ausência de sintomas das 4 dimensões (eixo X, 0 = sintoma ausente, 1 = sintoma presente) e a porcentagem de redução nos escores da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale entre a avaliação pré-operatória e a última observação (eixo Y), nos pacientes do centro de pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP. A linha horizontal representa o corte de 35% de redução na escala YBOCS, considerado o critério de resposta clínico.....	71
Figura 3 -	O gráfico de dispersão mostra a relação entre a presença ou ausência de sintomas das 4 dimensões (eixo X, 0 = sintoma ausente, 1 = sintoma presente) e a porcentagem de melhora nos escores da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale entre a avaliação pré-operatória e a última observação, nos pacientes do centro de pesquisa do Massachusetts General Hospital, MGH. A linha horizontal representa o corte de 35% de redução na escala YBOCS, considerado o critério de resposta clínico.....	72
Figura 4 -	O gráfico de dispersão mostra a relação entre a presença ou ausência de sintomas das 4 dimensões (eixo X, 0 = sintoma ausente, 1 = sintoma presente) e a porcentagem de melhora nos escores da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale entre a avaliação pré-operatória e a última observação, nos pacientes do centro de pesquisa do Karolinska Institutet, STOCK. A linha horizontal representa o corte de 35% de redução na escala YBOCS, considerado o critério de resposta clínico.....	73

Figura 5 -	O gráfico de dispersão mostra a relação entre a presença ou ausência de sintomas da dimensão de colecionismo (eixo X, 0 = sintoma ausente, 1 = sintoma presente) e a porcentagem de melhora nos escores da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS) entre a avaliação pré-operatória e a última observação, nos pacientes dos três Centros de Pesquisa. A linha horizontal representa o corte de 35% de melhora na escala de YBOCS, considerado critério de resposta clínico. A linha horizontal representa o corte de 35% de redução na escala YBOCS, considerado o critério de resposta clínico.....	75
Figura 6 -	O gráfico de dispersão mostra a relação entre os escores totais de colecionismo da Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (eixo X, escala de 0 a 15) e a porcentagem de melhora nos escores da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS) entre a avaliação pré-operatória e a última observação, nos pacientes do centro de pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. A linha horizontal representa o corte de 35% de melhora na escala de YBOCS, considerado critério de resposta clínico.....	77
Figura 7 -	Distribuição dos escores da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale por paciente, considerando a presença ou não das dimensões de sintomas de pensamentos proibidos e colecionismo, codificado como presente ou ausente, no momento pré e pós-operatório (última observação), incluindo todos os pacientes.....	81
Figura 8 -	O gráfico de boxplot mostra a relação entre a presença ou ausência de sintomas da dimensão de colecionismo (eixo X, 0 = sintoma ausente, 1 = sintoma presente) e escore da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS) na avaliação pré-operatória.....	83
Figura 9 -	Perfis médios dos intervalos de confiança de 95% das estimativas obtidas para o Modelo 2.....	89

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACNP	“American College of Neuropsychopharmacology”
AFG	André Felix Gentil
ANOVA	Análise de Variância
APA	“American Psychiatric Association”
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CGI	“Clinical Global Improvement Scale”
CID	Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CTOC	Consórcio Brasileiro de Transtorno do Espectro Obsessivo-Compulsivo
DBS	“Deep Brain Stimulation”
DP	Desvio Padrão
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders”
DYBOCS	“Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale”
ECM	Eurípedes Constantino Miguel Filho
EEP	Estimulação Encefálica Profunda
FDA	“Food and Drug Administration”
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GK	“Gamma Knife”
GVC	“Gamma Ventral Capsulotomy”
IC	Intervalo de Confiança
IPq-HCFMUSP	Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
ISRS	Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina
MGH	“Massachussets General Hospital”
PROTOC	“Programa Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo”
SOC	Sintomas Obsessivo-Compulsivos
STOCK	Abreviatura de “Stockholm”, em referência à cidade de Estocolmo, Suécia
TC	Transtorno de Colecionismo
TOC	Transtorno Obsessivo-Compulsivo
YBOCS	“Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale”
YBOCS-SC	“Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale Symptom Checklist”

RESUMO

Gentil, AF. *Dimensões de sintomas associados à resposta às cirurgias límbicas para o tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013. 154p.

Pesquisas sobre o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) que reúnem pacientes em subgrupos homogêneos a partir de dimensões de sintomas, e as que investigam sua validade utilizando métodos genéticos, de neuroimagem e de resposta terapêutica, têm produzido resultados de valor heurístico. Em particular, a dimensão de colecionismo mostrou ser a mais distinta quanto às características neurobiológicas e a mais associada à pior resposta aos tratamentos farmacológicos e psicoterápicos. Paralelamente, novos métodos de tratamento neurocirúrgico para os casos mais refratários e graves tem sido testados no TOC, atingindo mais eficácia e segurança. Entretanto, não há registro na literatura de uma investigação sistemática da relação entre a presença de dimensões de sintomas antes das cirurgias e o resultado clínico. O objetivo deste estudo foi investigar se dimensões de sintomas, em particular o colecionismo, poderiam influenciar a resposta terapêutica às neurocirurgias límbicas para o tratamento do TOC. Informações de 77 pacientes submetidos à cirurgias ablativas para o tratamento de TOC em três centros de pesquisa das cidades de São Paulo (Brasil, n=17), Boston (EUA, n=37) e Estocolmo (Suécia, n=23) foram analisadas utilizando a Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DYBOCS; São

Paulo) ou a Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale Symptom Checklist (YBOCS-SC; Boston e Estocolmo) para a estratificação em dimensões de sintomas, e os escores YBOCS para avaliações de resultado clínico. Após os procedimentos, houve uma diminuição média de 34,2% nos escores YBOCS (IC 95% de 27,2% a 41,3%), com um tempo de seguimento médio de 34,8 meses, sem diferença significativa entre os centros de pesquisa ou em relação ao tipo de cirurgia (capsulotomia, São Paulo e Estocolmo; cingulotomia, Boston). Pacientes com dimensão de colecionismo apresentaram pior resposta ao tratamento (redução média dos escores YBOCS de 22,70% [DP = 32,23] para pacientes com colecionismo versus 41,60% [DP = 25,99] para pacientes sem colecionismo, $p=0,006$). Pacientes com dimensão de pensamentos proibidos também revelaram pior resposta ao tratamento (redução média dos escores YBOCS de 30,10% [DP = 29,61] para pacientes com pensamentos proibidos versus 51,33% [DP = 32,74] para pacientes sem pensamentos proibidos, $p=0,033$), mas este efeito dependeu da co-ocorrência das dimensões de pensamentos proibidos e colecionismo. Ao se utilizar um modelo de análise de variância (ANOVA), apenas a influência negativa do colecionismo se manteve: a redução média dos escores YBOCS em todos os pacientes foi de 13 pontos, mas em pacientes com colecionismo essa redução foi de 7 pontos ($p=0,002$). Concluindo, a presença da dimensão de colecionismo no momento pré-operatório associou-se à redução da melhora clínica decorrente da intervenção neurocirúrgica.

Descritores: 1. Transtorno obsessivo-compulsivo. 2. Neurocirurgia. 3. Radiocirurgia.

4. Neurocirurgia límbica. 5. Sistema límbico. 6. Resultado de tratamento.

SUMMARY

Gentil, AF. *Limbic neurosurgery for Obsessive-Compulsive Disorder: relations between symptom dimensions and outcome*. [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2013. 154p.

Research on obsessive-compulsive disorder (OCD) using symptom dimension strategies to identify more homogeneous patient subgroups, coupled with genetic, neuroimaging, and treatment outcome studies, has produced results of heuristic value. In particular, the hoarding dimension has more distinct neurobiological characteristics and has been associated with worse response to pharmacological and psychotherapeutic treatments. At the same time, the most severe and treatment refractory cases of OCD have been treated with novel neurosurgical techniques, with better efficacy and safety profiles. However, the association between symptom dimensions prior to surgery and the treatment outcome after the limbic procedure has not been systematically investigated in the literature so far. The objective of this study was to investigate if symptom dimensions, in particular hoarding, could influence treatment outcome of limbic neurosurgeries for OCD. Information on 77 patients that underwent limbic ablative procedures for OCD from three research centers at São Paulo (Brazil, n=17), Boston (USA, n=37), and Stockholm (Sweden, n=23) were collected and analyzed. Symptom stratification was obtained using the Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DYBOCS; São Paulo) or the Yale-Brown

Obsessive-Compulsive Scale Symptom Checklist (YBOCS-SC; Boston and Stockholm) and treatment outcome was defined using YBOCS scores. Mean YBOCS scores reduced 34.2% after surgery (CI 95% = 27.2% to 41.3%) with a mean follow-up of 34.8 months. There was no significant difference among centers or in relation to the method of surgical intervention (capsulotomy, Sao Paulo and Stockholm; cingulotomy, Boston). Patients with hoarding symptoms had worse response to treatment (mean YBOCS reduction of 22.70% [SD = 32.23] for hoarding patients vs. 41.60% [SD = 25.99] for patients without hoarding symptoms, $p=0,006$). Patients with forbidden thoughts symptoms apparently also had worse response to treatment (mean YBOCS reduction of 30.10% [SD = 29.61] for patients with forbidden thoughts vs. 51.33% [SD = 32.74] for patients without this symptom dimension, $p=0,033$), but this effect proved dependent on the co-occurrence of forbidden thoughts with hoarding dimensions. Indeed, using an analysis of variance model (ANOVA) only the negative influence of the hoarding dimension remained: patients without hoarding had a mean YBOCS reduction of 13 points, while in patients with hoarding symptoms the mean reduction was of 7 points ($p=0.002$). In conclusion, the pre-operative presence of the hoarding dimension was associated with worst clinical outcome after the neurosurgical procedures.

Key-Words: 1.Obsessive-compulsive disorder. 2.Neurosurgery. 3.Radiosurgery. 4.Limbic neurosurgery. 5.Limbic system. 6.Treatment outcome.

1 - Introdução

1.1 - O transtorno obsessivo compulsivo

Um modo simples de descrever o que é o transtorno obsessivo compulsivo (TOC) é definir que obsessões são pensamentos, idéias ou representações mentais intrusivas e recorrentes, e compulsões são comportamentos repetitivos e intencionais, realizados mentalmente ou por meio de ações motoras, com o objetivo de reduzir a ansiedade ou incômodo. A maioria dos indivíduos com TOC tem sintomas obsessivos e compulsivos, mas eles podem ocorrer isoladamente. A definição formal do diagnóstico de TOC é encontrada na 5ª edição do Manual Diagnóstico de Doenças Mentais da Associação Americana de Psiquiatria (DSM-5, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, APA, 2013) e na 10ª edição da Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10, Organização Mundial de Saúde, 10ª edição). De modo resumido, a DSM-5 define que para o diagnóstico de TOC as obsessões e/ou compulsões devem causar sofrimento importante e consumir pelo menos um hora por dia, ou interferir de modo significativo na rotina e relacionamentos sociais do indivíduo. Existem algumas diferenças entre os critérios utilizados pela DSM-5 e a CID-10, entre elas: 1. a CID-10 não exige um tempo mínimo diário, mas determina que os sintomas devem estar presentes na maior parte dos dias durante duas semanas; 2. somente a DSM-5 reconhece atos mentais como compulsões; 3. a

CID-10 determina que a execução das compulsões não deve ser prazerosa e requer que o paciente não consiga resistir a pelo menos um dos sintomas. Ambas as classificações deixam claro que o indivíduo com TOC é capaz de reconhecer que os pensamentos obsessivos, impulsos ou imagens são gerados em sua própria mente e não são impostos por pessoas ou influências externas. Essas definições também deixam claro que hábitos ou rotinas presentes no dia a dia da maioria das pessoas não se encaixam na definição de sintomas de TOC, sendo portanto considerados normais.

A recente publicação da DSM-5 trouxe modificações relevantes em relação à classificação de TOC descrita nos manuais anteriores, a DSM-IV (APA, 1994) e sua posterior revisão de texto, a DSM-IV-TR (APA, 2000). A DSM-5, à semelhança da CID-10, passa a classificar o TOC em uma categoria distinta e não mais como um sub-ítem do capítulo de transtornos de ansiedade. A DSM-5 cria uma nova categoria, “Transtornos obsessivo-compulsivos e Transtornos relacionados”, e agrupa sob esta denominação os transtornos relacionados ao TOC. Quatro novos transtornos foram criados: 1. transtorno de colecionismo (TC); 2. transtorno de escoriação; 3. transtornos obsessivo-compulsivos e transtornos relacionados causados por abuso de substâncias ou medicações; e 4. transtornos obsessivo-compulsivos e transtornos relacionados causados por outra condição médica. Dentre as modificações sobre a classificação do TOC na DSM-5, a mais relevante para este estudo foi a separação de pacientes com sintomas predominantemente de colecionismo em um novo transtorno, como será discutido mais adiante. Vale ressaltar que a publicação da DSM-5 gerou

intenso debate dentro e fora do meio psiquiátrico, tendo sido alvo de críticas relevantes (por exemplo, quanto a sua utilidade para o futuro das pesquisas em psiquiatria; Insel, 2013).

O TOC tem uma prevalência de 1 a 4%, distribuída igualmente em todas as idades e classes sociais (Karno e cols., 1988; Rasmussen e cols., 1992; Sasson e cols., 1997; Ruscio e cols. 2010), inclusive em amostras populacionais no Brasil (Almeida-Filho e cols., 1997; Andrade LH e cols., 2012). Como será descrito mais adiante, mais da metade dos pacientes com diagnóstico de TOC respondem bem e em até três meses a tratamentos farmacológicos e psicoterápicos padronizados (Pallanti e cols., 2006). Entretanto, uma parcela significativa dos indivíduos com TOC não obtém alívio considerável dos sintomas apesar de todos os esforços terapêuticos. Um estudo recente, reavaliando 83 pacientes que participaram de tratamentos com inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS) após 10 a 20 anos, observou que apenas 20% dos indivíduos apresentavam remissão dos sintomas e 41% continuavam a apresentar sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) com importante repercussão clínica (Bloch e cols., 2013). O achado mais relevante deste estudo foi que pacientes que não respondem ao primeiro tratamento com ISRS, em sua grande maioria, não obtém remissão dos sintomas a longo prazo. Em alguns casos, os SOC ocasionam grave comprometimento emocional, dificuldades econômicas e isolamento social, fazendo com que o TOC figure entre as principais causas de sofrimento e incapacitação em todo o mundo (Kessler e cols., 2005; WHO, 2006).

Como veremos neste estudo, em casos extremamente graves, uma das opções de tratamento sendo utilizada em alguns centros de pesquisa no mundo é a neurocirurgia límbica.

1.2 - Heterogeneidade do TOC

A definição formal de TOC fornecida pela DSM-5 ou CID-10 é eficaz em diferenciar comportamentos considerados normais dos sintomas que caracterizam o transtorno, mas deixa de diferenciar formas de apresentação clínica. Mesmo em pequenas amostras, observa-se que a apresentação clínica dos sintomas de TOC é muito heterogênea. A variedade de sintomas apresentados é praticamente ilimitada no que diz respeito às características de obsessões e/ou compulsões. Mais ainda, dois pacientes com o mesmo diagnóstico de TOC podem ter sintomas completamente distintos e não sobreponíveis (Rosario-Campos, 1998). A consequência disto é a diminuição do poder de generalização e a maior dificuldade de interpretação de pesquisas que não levam em consideração a diversidade de apresentações de TOC, incluindo estudos naturalísticos, de neuroimagem, genética e ensaios clínicos (de Mathis e cols., 2006).

Vários estudos procuraram definir subgrupos mais homogêneos de pacientes com TOC, visando a identificação de possíveis fatores de risco ambientais ou genéticos e fatores preditivos de resposta a tratamentos. Duas estratégias de pesquisa tem sido mais utilizadas, como será descrito a seguir.

A primeira estratégia utiliza categorias que visam identificar subgrupos de pacientes com características em comum dentro da totalidade de pacientes com TOC. Como exemplo desta estratégia podemos citar o TOC associado a tiques (ex.: Alvarenga e cols., 2012a) ou Síndrome de Tourette (ex.: Pauls & Leckman, 1986; Miguel e cols., 2000; Diniz e cols., 2006), o TOC associado a experiências subjetivas ou fenômenos sensoriais que precedem as compulsões (ex.: Miguel e cols., 2000, Ferrão e cols., 2012), o TOC de início precoce (ex.: Leckman e cols., 1997; Rosario-Campos e cols., 2001; Bloch e cols., 2009) e diferenças fenotípicas associadas ao sexo (ex.: Torresan e cols., 2009; Mathis e cols., 2011), incluindo curso clínico e comorbidades (ex.: de Mathis e cols., 2012; Jakubovski e cols., 2012; Torresan e cols., 2013), como por exemplo TOC associado à dependência de álcool (Gentil e cols., 2009a). Pacientes destes subgrupos apresentam padrões distintos de características demográficas e perfil de sintomas, entre outros determinantes, que os diferem do restante de pacientes com TOC. Entretanto, as variáveis estudadas até agora não demonstraram consistência suficiente, não sendo possível utilizá-las como preditoras de resposta de modo confiável. Até o momento, também não foi possível identificar marcadores genéticos associados a gênese do TOC (Stewart e cols., 2012).

A segunda estratégia leva em consideração as características dos SOC e visa identificar subgrupos mais homogêneos dentro do TOC por meio de análises fatoriais, reunindo classes de sintomas como “fatores”, ou, na forma atual, “dimensões” de sintomas. O primeiro autor a propor a classificação de

pacientes com TOC tendo em vista diferentes tipos de sintomas foi Baer, em 1994. Na época, a análise dos escores de sintomas da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS; escala que mede a presença de SOC, variando de 0 a 40 pontos; Goodman e cols, 1989) e a associação dos sintomas com a presença de tiques crônicos e transtorno de personalidade obsessivo-compulsiva, resultou na proposta de uma estrutura de três dimensões: 1. simetria e colecionismo; 2. contaminação e verificação; e 3. obsessões puras (Baer, 1994). Baer propôs que a identificação de subgrupos de pacientes com TOC baseado em características de sintomas poderia ser útil para pesquisas futuras. Motivados por esta proposta, Leckman e colegas, em 1997, utilizaram um método de análise estatística (análise de componentes principais com rotação varimax) para avaliação de sintomas e propuseram uma nova estrutura baseada desta vez em quatro dimensões, que explicariam mais de 60% da variância de uma amostra de 306 pacientes: 1. obsessões de agressão, sexuais, religiosas e compulsões relacionadas; 2. obsessões de simetria e compulsões de contagem e ordenação/arranjo; 3. obsessões de contaminação e compulsões de limpeza; e 4. obsessões e compulsões de colecionismo (Leckman e cols., 1997). Desde então, mais de 20 estudos de análise fatorial de SOC utilizando metodologias diferentes convergiu para a identificação de três a cinco dimensões de SOC que conseguem explicar até 70% da variância total de sintomas (Bloch e cols., 2008). Bloch e colegas, em 2008, publicaram uma meta-análise sobre o tema com 5124 participantes e concluíram que a estrutura que melhor explica a maior parte da heterogeneidade dos sintomas clínicos do TOC

é composta por quatro dimensões: 1. pensamentos proibidos (obsessões agressivas, sexuais, religiosas e somáticas, e compulsões de checagem); 2. simetria (obsessões de simetria e compulsões de ordenamento, repetição e contagem); 3. contaminação (obsessões de contaminação e compulsões de limpeza); e 4. colecionismo (obsessões e compulsões, Bloch e cols, 2008). Diversos estudos também mostraram que a estruturação dos SOC nestas quatro dimensões tende a se manter estável no tempo e em diferentes idades (Bloch e cols., 2008). Este modo de caracterizar o TOC tem predominado na literatura e foi adotado neste estudo.

Pesquisas baseadas em dimensões de sintomas vem alcançando resultados de valor heurístico. Por exemplo, a aplicação da abordagem dimensional permitiu reduzir a heterogeneidade fenotípica de estudos sobre hereditariedade (Leckman e cols., 2003), comorbidades (Hasler e cols., 2005), polimorfismos genéticos (Hasler e cols., 2006) e respostas a tratamentos farmacológicos (Mataix-Cols e cols., 1999; Alonso e cols., 2001; Rufer e cols., 2006; Stein e cols., 2007; 2008; Landeros-Weisenberger e cols., 2010) e não farmacológicos (Mataix-Cols e cols., 2002). A observação de que diferentes dimensões de sintomas podem determinar diferenças nas respostas clínicas aos tratamentos foi de fundamental importância. Três estudos identificaram uma associação positiva entre melhor resposta ao tratamento com ISRS e sintomas mais pronunciados da dimensão de pensamentos proibidos (Nestadt e cols., 2000; Eisen e cols., 2006; Landeros-Weisenberger e cols., 2010). Outros estudos, que serão discutidos mais adiante como um sub-ítem a parte devido a

sua relevância para este estudo, mostraram uma forte associação entre pior resposta a tratamento e a dimensão de sintomas de colecionismo.

Talvez o argumento mais claro até o momento a favor de que pesquisas sobre TOC devem levar em consideração a heterogeneidade dos SOC é a observação de que diferentes dimensões de sintomas estão mais ou menos associadas a diferentes substratos neuroanatômicos em estudos de neuroimagem, demonstrando que o modelo neuroanatômico de circuitos fronto-estriato-talâmicos, tradicionalmente proposto para o TOC, deve ser revisto (para o modelo tradicional, vide Saxena e cols., 2000). Vários estudos de neuroimagem mostram que sistemas neurais parcialmente distintos se relacionam a cada uma das diferentes dimensões de SOC. Rauch e colegas, em 1998, verificaram a correlação entre sintomas de checagem e o aumento do fluxo cerebral no estriado, enquanto sintomas de simetria e ordenamento correlacionaram-se com a diminuição do fluxo nessa região. Já sintomas de contaminação associaram-se a atividade nas regiões do giro do cíngulo anterior e córtex orbito-frontal esquerdo (Rauch e cols., 1998). Phillips e colegas, em 2000, observaram que apenas pacientes com TOC com sintomas de contaminação apresentavam ativação cerebral de áreas associadas com aversão e emoção da ínsula anterior quando expostos a imagens relacionadas a limpeza, quando comparados com pacientes com TOC sem sintomas de contaminação (Phillips e cols., 2000). Em 2004, Mataix-Cols e colegas compararam 16 pacientes com diagnóstico de TOC e sintomas variados com 17 indivíduos saudáveis. Ao utilizar um paradigma de provocação de sintomas,

notaram padrões distintos de ativação cerebral associados às diferentes dimensões de sintomas: o grupo de pacientes demonstrou maior ativação que o grupo controle nas regiões pré-frontais ventromediais e núcleo caudado direito (contaminação), putamen, globo pálido, tálamo e regiões corticais dorsais (checagem) e giro pré-central esquerdo e córtex orbitofrontal direito (colecionismo; Mataix-Cols e cols., 2004). Gilbert e colegas, em 2008, identificaram relações entre dimensões de sintomas de contaminação e colecionismo e variações de volume de substância cinzenta na área 6 de Broca direita e esquerda, respectivamente (Gilbert e cols., 2008). Van den Heuvel e colegas, em 2009, chegaram a resultados semelhantes: utilizando uma técnica de neuroimagem estrutural de alta definição, compararam 55 pacientes com TOC virgens de tratamento com 50 indivíduos pareados saudáveis. Uma análise de regressão múltipla encontrou correlações estatisticamente significativas entre os volumes de substância cinzenta e branca com diferentes escores de dimensão de sintomas (van den Heuvel e cols., 2009). Em nosso meio, Alvarenga e colegas publicaram em 2012 um estudo que mostrou a correlação de dimensões de sintomas com variações de volume de substância cinzenta em 38 pacientes com TOC virgens de tratamento (Alvarenga e cols., 2012b). As correlações de estudos de neuroimagem sobre dimensões de sintomas de fato parecem indicar que áreas cerebrais distintas atuam de modo diferenciado na origem dos sintomas de TOC.

Entretanto, a utilização de métodos de neuroimagem na tentativa de estabelecer marcadores de resposta terapêutica à neurocirurgias límbicas não

obteve sucesso, tanto para o TOC (Rauch e cols., 2001) quanto para o tratamento neurocirúrgico da depressão maior (Dougherty e cols., 2003). Mesmo assim, é relevante notar que foram estudos de neuroimagem que permitiram a identificação de um novo alvo na região subcalosa do giro do cíngulo (área 25) para o tratamento neurocirúrgico da depressão (Lozano e cols., 2008), demonstrando o potencial de aplicação clínica de avanços no conhecimento do substrato neuroanatômico dos transtornos psiquiátricos com o uso de técnicas de neuroimagem. A integração entre as áreas de neurocirurgia límbica, psiquiatria, neurologia e neuroimagem (entre outras) tem permitido também a investigação de modo direto das funções de circuitos neuronais específicos em humanos durante o período intra-operatório, com por exemplo o papel da região anterior do giro do cíngulo no controle autonômico central (Gentil e cols., 2009b) e no controle de funções cognitivas, através do registro da atividade neuronal medida por microrregistro (para revisão, vide Patel e cols., 2013).

O estudo do TOC, ao considerar a heterogeneidade da apresentação dos sintomas e utilizar estratégias de investigação com a estratificação das amostras de acordo com as dimensões de sintomas, permitiu importantes avanços no entendimento do transtorno e na busca por fatores que possam servir como preditivos de resposta. Aplicaremos este método de acordo com a definição de dimensões proposta por Bloch e colegas, para avaliar o resultado clínico de pacientes submetidos a neurocirurgia límbica.

1.3 - Colecionismo, transtorno de colecionismo e acumulação

Dentre os “fatores” inicialmente propostos por Baer em 1994 e Leckman e colegas em 1997, e as “dimensões de sintomas” propostas por Bloch e colegas em 2008, a dimensão que mais se distancia das outras em diversas características é o colecionismo. O sintoma de colecionismo é definido como obsessão e/ou compulsão por adquirir e não descartar objetos de pouca utilidade ou valor para outros (adaptado de Frost e Gross, 1993) e pode estar presente em vários transtornos psiquiátricos, não sendo um sintoma exclusivo do TOC (Torres e cols., 2012). Por exemplo, na Síndrome de Diógenes o colecionismo faz parte de um quadro clínico caracterizado por alterações de comportamento que incluem isolamento social, auto-negligência e idéias paranóides, ocorrendo quase sempre em idosos (Clark e cols., 1975; Cooney e Hamid, 1995). Sintomas de colecionismo foram descritos também na demência fronto-temporal, o que torna importante afastar esta condição em casos de suspeita diagnóstica de TOC de início muito tardio (Hwang e cols., 1998; Baker e cols., 2011; Perry e cols., 2012). Com a publicação da DSM-5 em 2013 (APA, 2013) e a introdução do TC, passou a ser fundamental diferenciar o sintoma de colecionismo que faz parte do TOC e o próprio transtorno.

Os critérios diagnósticos propostos pela DSM-5 para a definição de TC podem ser descritos como: 1. dificuldade persistente de descartar possessões independentemente de seu valor real; 2. um desejo intenso de guardar esses itens e/ou desconforto em descartá-los; 3. acumulação de um grande número de

pertences sem utilidade que preenchem e obstruem áreas dentro da residência ou local de trabalho; 4. sofrimento clinicamente significativo e disfunção funcional importante (social, ocupacional ou outras); 5. ausência de outra condição médica orgânica (ex. lesão cerebral, doença cerebrovascular); e 6. os sintomas de colecionismo não decorrem de outro transtorno mental (ex. colecionismo devido ao TOC, entre outros).

A maioria dos indivíduos com TC não apresenta outros sintomas de TOC (Pertusa e cols, 2010a). Em uma amostra de 217 pacientes com TC grave, apenas 18% foram diagnosticados como portadores de TOC (baseado na presença de outros SOC), enquanto as prevalências de comorbidades com outros transtornos foram de 53% para depressão e 24% para ansiedade generalizada (Frost e cols, 2010). Outras diferenças fenomenológicas diferenciam o sintoma de colecionismo no TOC dos sintomas presentes no TC, como por exemplo: 1. pacientes com TC não vivenciam os pensamentos relacionados ao colecionismo como intrusivos ou indesejáveis e eles raramente são repetitivos, como observado no TOC; 2. tais sintomas no TC costumam ser mais egossintônicos do que no TOC; 3. pacientes com TC apresentam menor capacidade de discernimento; e 4. em geral, pacientes com TC apresentam piora importante dos sintomas com o passar das décadas (Pertusa e cols., 2010a).

Nesta tese, investigamos a presença das dimensões de sintomas e, em particular, do colecionismo, definido como um SOC, em pacientes com diagnóstico primário de TOC. Assim, os resultados obtidos não podem ser

generalizados para pacientes com TC. O termo “coleccionismo” estará se referindo exclusivamente ao sintoma ou à dimensão de sintomas associada ao TOC.

É provável que em um futuro próximo o termo “coleccionismo” venha a ser substituído pelo termo “acumulação”. “Colecionismo” foi adotado na literatura psiquiátrica em língua portuguesa para traduzir o termo em inglês “hoarding” (“coleccionamento” também é um termo utilizado). Entretanto, uma das consequências indiretas da introdução do TC pela DSM-5 foi a necessidade de deixar clara a diferença entre “hoarding”, como um sintoma ou comportamento psicopatológico, e “collecting”, como o comportamento de colecionar considerado normal e universalmente presente em diferentes culturas e épocas (Nordsletten & Mataix-Cols, 2012). Neste sentido, o termo “acumulação” e “acumuladores” seria mais adequado para traduzir os significados psicopatológicos de “hoarding” e “hoarders”, enquanto “coleccionismo” ou “coleccionamento” passariam a traduzir “collecting”. Enquanto essa normatização não é melhor estabelecida, utilizaremos o termo “coleccionismo” como sinônimo de “hoarding”, imbuído do mesmo significado psicopatológico.

1.4 - Colecionismo como uma dimensão distinta do TOC

Apesar das controvérsias, veremos que as pesquisas até o momento indicam que pacientes com maior intensidade de sintomas de coleccionismo

provavelmente caracterizam um subgrupo de maior gravidade de pacientes com TOC (Saxena, 2007; Torres e cols., 2012).

Conforme revisado por Torres e colegas (Torres e cols., 2012), diversos estudos mostram que a dimensão de colecionismo está mais associada a certas características demográficas e clínicas como: sexo masculino (ex.: Matsunaga e cols., 2010a), menor número de indivíduos casados (ex.: Samuels e cols., 2002), baixo nível sócio-econômico e educacional (ex.: Wheaton e cols., 2008; Matsunaga e cols., 2010b), maior idade média (ex.: Saxena e cols., 2011), maior frequência de início precoce de sintomas (ex.: Matsunaga e cols., 2010b), início mais insidioso de sintomas (ex.: Samuels e cols., 2007), maior número e gravidade de SOC (ex.: Samuels e cols., 2002), maior gravidade de sintomas de ansiedade (ex.: Storch e cols., 2007) e depressão (ex.: Wheaton e cols., 2008), maiores dificuldades sociais e ocupacionais (ex.: Fontenelle e cols., 2010) e maior número de comorbidades psiquiátricas (ex.: Wheaton e cols., 2008). Uma avaliação sobre essas e outras associações foi publicada por Torresan e colegas em 2013 (Torresan e cols., 2013, disponível online), por meio da análise de 858 pacientes do Consórcio Brasileiro de Transtorno do Espectro Obsessivo-Compulsivo (CTOC, Miguel e cols., 2008).

Estudos de neuroimagem indicam que a dimensão que mais se destaca do modelo tradicional de TOC é o colecionismo. Pacientes com colecionismo tem padrões anormais de atividade cerebral durante o repouso que diferem de outros indivíduos com TOC sem colecionismo (Saxena e cols., 2004). Estes mesmos pacientes, quando submetidos a provocação de sintoma de

coleccionismo, demonstram ativação de circuitos cerebrais distintos dos descritos classicamente para o TOC (Saxena e cols., 2004; Saxena e cols., 2008; Tolin e cols., 2008). An e colegas, em 2009 (An e cols., 2009), compararam 29 pacientes com TOC, sendo 13 com sintomas pronunciados de coleccionismo, com 21 controles saudáveis. Utilizando paradigmas de provocação, pacientes com TOC associado a coleccionismo demonstraram maior ativação no córtex pré-frontal ventromedial anterior bilateralmente em comparação aos pacientes sem coleccionismo ou controles. Esse efeito foi independente das outras variáveis controladas (idade, sexo, nível de educação, ansiedade, depressão, comorbidades ou uso de medicação). Por sua vez, Anderson e colegas (incluindo entre eles o pesquisador Antonio Damasio), descreveram em 2005 que a mesma região que correlacionou-se com sintomas de coleccionismo em estudos de neuroimagem funcional e estrutural foi identificada como reponsável pelo aparecimento de sintomas de coleccionismo em indivíduos previamente saudáveis que sofreram lesões cerebrais focais. Neste estudo, 86 indivíduos sem história de antecedentes psiquiátricos que sofreram lesões telencefálicas na vida adulta (em sua maioria acidentes vasculares focais) foram investigados quanto ao aparecimento de coleccionismo patológico. Foram encontrados treze indivíduos com sintomas pronunciados e persistentes de coleccionismo, refratários às intervenções terapêuticas. Todos estes indivíduos tinham sofrido lesões predominantemente na região mesial frontal do cérebro, que se sobrepõe às regiões previamente descritas em estudos de neuroimagem de pacientes com TOC e coleccionismo. Estes indivíduos não apresentavam dano às regiões

subcorticais tradicionalmente relacionadas com modelos animais de colecionismo. Os autores concluíram que as lesões nas regiões frontais mesiais provavelmente produziram mudanças nos mecanismos de modulação sobre as regiões subcorticais reponsáveis pelos comportamentos de adquirir e colecionar, deixando de realizar ajustes adequados aos contextos ambientais (Anderson e cols., 2005).

Ainda não existem estudos genéticos que comprovem que o colecionismo é etiologicamente distinto de outros SOC, apesar de evidências neste sentido (Samuels e cols., 2007; Saxena, 2007).

Dentre as características que diferenciam os pacientes com sintomas de colecionismo de outros pacientes com TOC, a mais relevantes para este estudo é a de que pacientes com mais sintomas de colecionismo apresentam respostas distintas aos diferentes tratamentos disponíveis. Uma revisão sobre o tratamento de pacientes com TOC com mais sintomas de colecionismo foi publicada por Mataix-Cols e colegas em 2010 (Mataix-Cols., 2010). A revisão conclui que pacientes com TOC e sintomas de colecionismo respondem menos aos tratamentos convencionais baseados em evidências, incluindo técnicas de exposição e prevenção de rituais e tratamento farmacológico com ISRS (Mataix-Cols e cols., 1999; Wisberg e cols., 1999; Steketee e cols., 2010; Pertusa e cols., 2010b).

1.5 - Tratamento convencional do TOC

O tratamento convencional do TOC consiste na utilização de ISRS e no emprego conjunto da terapia cognitivo-comportamental, utilizando técnicas de exposição e prevenção de respostas. Psiquiatras especializados no tratamento do TOC recomendam o uso de dosagens maiores de ISRS e rápido escalonamento das doses, em comparação a outros transtornos nos quais esses fármacos também são eficazes, como outros transtornos de ansiedade e depressão maior (Treatment of obsessive-compulsive disorder: The Expert Consensus Panel for obsessive-compulsive disorder, 1997; NICE, 2005; APA, 2007). Uma recente meta-análise da relação dose-resposta de ISRS no tratamento do TOC concluiu que doses mais altas de ISRS podem produzir melhor resposta no tratamento do TOC em adultos, mas, ao mesmo tempo, podem causar mais efeitos colaterais e, conseqüentemente, maior índice de desistência do tratamento (Bloch e cols., 2010).

Em alguns casos, diferentes antidepressivos podem ser utilizados até as doses máximas preconizadas ou toleradas, associados também a medicamentos potencializadores de efeito, como neurolépticos, benzodiazepínicos, lítio e outros (Jenike & Rauch, 1994; NICE, 2005; Pallanti e cols., 2006; APA, 2007). A definição clínica de refratariedade ao tratamento farmacológico requer que pacientes não apresentem melhora a múltiplos tratamentos com ISRS em suas dose máximas toleradas e por uma duração de pelo menos três meses (APA, 2007).

Em geral, o emprego de tratamentos convencionais leva à melhora ou à remissão dos sintomas na maioria dos casos, em até 12 semanas. Porém, apesar do contínuo desenvolvimento dessas modalidades de tratamento, estima-se que pelo menos 40% dos pacientes com TOC não apresentam melhora satisfatória com os tratamentos de primeira linha (Pallanti e cols., 2006; Mancebo e cols., 2006) e até 10% permanecem incapacitados apesar da utilização de todos os recursos convencionais disponíveis (Attitullah e cols., 2000).

Em alguns casos cuidadosamente selecionados, quando todos os tratamentos convencionais tenham sido esgotados e continua existindo grave comprometimento da qualidade de vida do paciente, é ser considerada a opção de tratamento cirúrgico.

1.6 - Tratamento cirúrgico do TOC

1.6.1 - A história da neurocirurgia límbica

A neurocirurgia límbica existe desde a primeira metade do século XX e passou por diferentes fases de aplicação clínica e rigor científico em sua história. Até mesmo o nome dado a esse subtipo de neurocirurgia modificou-se conforme as etapas de sua história, incluindo os termos psicocirurgia, neurocirurgia psiquiátrica e neurocirurgia para transtornos mentais. Por várias razões, incluindo a intenção de distanciar as atuais pesquisas nesta área dos excessos

e falta de rigor científico de fases predecessoras, tem-se adotado mais recentemente o termo neurocirurgia límbica (ou neurocirurgia do sistema límbico), com a justificativa de que todos os procedimentos visam a modular o funcionamento do sistema límbico, mesmo que por meio de alvos cirúrgicos anatomicamente distantes. Este termo será utilizado neste estudo.

Nos últimos 10 anos, essa modalidade de tratamento foi impulsionada por resultados promissores de estudos com o uso de estimulação encefálica profunda (EEP, do inglês “deep brain stimulation”, “DBS”) e voltou a fazer parte das discussões sobre os avanços da moderna neuropsiquiatria, em particular no que se refere ao tratamento do TOC e da depressão maior. O retorno da neurocirurgia límbica como importante tema dentro da psiquiatria foi lento e gradual até atingir o momento atual, e isto é compreensível tendo em vista seu passado, como será brevemente revisto.

É possível descrever a história da neurocirurgia límbica em três fases principais. A primeira fase foi marcada pela ausência de estudos clínicos controlados e pela virtual inexistência de preocupação com a detecção de efeitos nocivos para os indivíduos operados, precocemente, ou a longo prazo. A primeira intervenção cirúrgica para o tratamento de transtornos mentais da medicina moderna foi realizada por Gottlieb Burckhardt, em 1889, removendo áreas corticais com o intuito de tratar pacientes psicóticos. Quase meio século depois, em 1935, Antonio Caetano de Abreu Freire Egas Moniz propôs a técnica de leucotomia límbica. No ano anterior, Egas Moniz assistiu a uma apresentação de Fulton e Jacobsen sobre o comportamento de chimpanzés submetidos a um

procedimento cirúrgico semelhante, durante o Segundo Congresso Neurológico Internacional, realizado em Londres. Egas Moniz jamais confirmou, mas, provavelmente, tais observações serviram como a base para o desenvolvimento de sua técnica (Great and Desperate Cures, Valenstein, 1986). A leucotomia foi difundida principalmente nos Estados Unidos, onde Freeman e Watts operaram mais de 50 mil pacientes com diferentes diagnósticos psiquiátricos, tendo também sido realizada em larga escala no Brasil (The Lobotomist, El-Hai, 2005). Prova do imediatismo e falta de observação de efeitos adversos decorrentes da leucotomia foi a entrega do Prêmio Nobel de Medicina de 1949 para Egas Moniz, pela “descoberta do valor terapêutico da leucotomia em certas psicoses” (http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1949/). Durante as duas décadas seguintes, a constatação de alterações de personalidade graves e irreversíveis decorrentes da leucotomia, entre outras complicações, trouxe um fim abrupto e definitivo para este primeiro período da neurocirurgia límbica, coincidindo com a introdução da clorpromazina e, ulteriormente, de outros fármacos psicoterápicos (Mashour e cols., 2005; El-Hai e cols., 2007).

Lentamente, uma segunda fase da neurocirurgia límbica teve início durante a década de 60. Esse segundo período foi caracterizado pela introdução de técnicas de estereotaxia e neuroimagem que permitiram a realização de lesões menores e mais precisas sobre o sistema límbico. Alguns poucos centros no mundo continuaram a desenvolver técnicas de neurocirurgia límbica, em especial a capsulotomia (lesões na região antero-inferior da cápsula interna) e a

cingulotomia (lesões na região antero-dorsal do giro do cíngulo), sempre motivados pela constatação de que, apesar dos avanços das novas terapias farmacológicas e psicoterápicas, um pequeno mas significativo grupo de pacientes continuava refratário aos tratamentos e gravemente comprometido. Pela primeira vez, surgiram estudos com metodologia mais adequada, com preocupações objetivas sobre critérios de indicação e segurança, incluindo avaliações detalhadas de resultado neuropsicológico. Um bom exemplo é o estudo pouco citado mas cuidadoso de 116 pacientes submetidos a capsulotomia para tratamento da ansiedade publicado por Herner, em 1961, no qual o autor descreve a ocorrência de disfunções de lobo frontal em 30% dos pacientes operados e até 13% de complicações consideradas moderadas (Herner, 1961). Destacaram-se no contínuo desenvolvimento desta área de interface entre a psiquiatria e a neurocirurgia o Massachussets General Hospital [MGH, Boston, EUA (Cosgrove e cols., 1995)], o Geoffrey Knight Unit for Affective Disorders [Londres, Reino Unido (Bridges e cols., 1990)] e o Karolinska Institutet [Estocolmo, Suécia (Mindus e cols., 1994)], este último especializando-se em técnicas de radiocirurgia com o uso de raios gama. No Brasil, a partir da década de 70, foi notável a contribuição da Divisão de Neurocirurgia Funcional do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HCFMUSP), sob direção do Professor Raul Marino Jr., neurocirurgião que realizou parte de sua formação no MGH e trouxe de lá os conhecimentos que permitiram a realização das primeiras cingulotomias em nosso meio (Marino, 2005).

Na década de 90, após um longo período de relativa ausência de publicações sobre o assunto, os centros que continuaram a desenvolver essas técnicas começaram a publicar cautelosamente os achados dos mais de 30 anos de experiência e refinamento destas cirurgias. Começou a existir uma preocupação especial com aspectos éticos na seleção de pacientes. A maioria dos estudos demonstrou uma redução significativa de sintomas a longo prazo em uma parcela considerável de pacientes até então refratários a todos os outros tipos de tratamento, com índices de complicações relativamente baixos (Bridges e cols., 1990; Jenike e cols., 1991; Mindus e cols., 1994; Hodgkiss e cols., 1995).

Essas publicações deram início a terceira fase de desenvolvimento da neurocirurgia límbica, caracterizada por avanços na compreensão da neurobiologia e dos circuitos cerebrais relacionados aos transtornos psiquiátricos, combinado com inovações tecnológicas de neuroimagem funcional e estrutural, e avanços nas técnicas de neurocirurgia funcional. Esse processo culminou com a publicação em 1999 do primeiro relato sobre o uso de EEP para o tratamento de pacientes com TOC (Nuttin e cols., 1999), marcando a inclusão da neurocirurgia límbica como uma das áreas de desenvolvimento de fronteira da moderna neuropsiquiatria. Surgiu um novo campo de pesquisa, baseado no uso de dispositivos terapêuticos eletrônicos para o tratamento de transtornos psiquiátricos (“neurotherapeutics”). São exemplos desses dispositivos a estimulação magnética transcraniana, estimulação elétrica transcraniana, estimulação do nervo vago, estimulação cortical e a EEP (para revisão:

Greenberg e cols., 2003; Ebmeier e cols., 2006; Dougherty e cols., 2007; George e cols., 2009). De um modo geral, as técnicas menos invasivas, apesar de mais seguras, apresentam menor amplitude de efeito se comparadas a EEP, e não são utilizadas nos casos mais refratários (Dougherty e cols., 2007).

Paralelamente, as técnicas mais tradicionais de neurocirurgia límbica continuaram sendo desenvolvidas, utilizando recursos de termocaagulação ou radiocirurgia. No momento, as vantagens e desvantagens das técnicas “convencionais” quando comparadas com as técnicas “modernas” de EEP são objeto de discussão, como exposto a seguir.

1.6.2 - Diferentes modalidades de neurocirurgia límbica

As neurocirurgias límbicas para o tratamento de TOC podem ser divididas em dois grupos principais. O primeiro grupo corresponde às cirurgias “convencionais” ablativas, nas quais alvos cerebrais são lesados utilizando técnicas de estereotaxia, causando a interrupção de circuitos neuronais implicados na neurobiologia conhecida do TOC. A ablação pode ser realizada por meio de termocoagulação (um aparelho de radiofrequência aquece a ponta de um eletrodo e deste modo lesa o alvo selecionado) ou através de aparelhos de radiocirurgia (a confluência de feixes de radiação em um ponto causa a lesão de uma região pré-determinada). Dentre as radiocirurgias, a técnica mais difundida em neurocirurgia límbica é a que utiliza radiação gama (“Gamma Knife”, GK), devido a propriedades específicas do método, em particular a

capacidade de criar lesões extremamente bem circunscritas e precisas do ponto de vista espacial. O segundo grupo corresponde às “modernas” cirurgias de EEP, nas quais os alvos cerebrais suspostamente envolvidos na neurobiologia do transtorno são submetidos a estimulação elétrica, causando modificação da atividade neuronal local (em grande parte, interrompendo a transmissão sináptica, mas também com algum efeito excitatório, dependendo dos parâmetros de estimulação) e consequente modulação dos circuitos implicados no TOC. A cirurgia para o implante da EEP também utiliza recursos de neuronavegação estereotáctica, associados à eletrofisiologia, para instalar eletrodos em alvos selecionados no cérebro. Esses eletrodos são conectados a centrais de controle semelhantes a marca-passos e o sistema é implantado no espaço subcutâneo, geralmente abaixo da clavícula. A modificação dos parâmetros de estimulação é realizada através de uma unidade de controle externa que se comunica por telemetria através da pele.

Com relação a seleção dos alvos anatômicos, as neurocirurgias por termocoagulação podem ser empregadas na região dorsal anterior do giro do cíngulo (cingulotomia), nas fibras brancas da região subcaudada (tractotomia subcaudada), por meio uma combinação das duas (cingulotomia e tractotomia subcaudada, resultando em uma leucotomia límbica) e na porção mais ventral ou anterior da cápsula interna (capsulotomia). A GK é atualmente utilizada somente para a realização de capsulotomias e tem sido desenvolvida principalmente em dois centros de pesquisa, o Karolinska Institutet, em Estocolmo na Suécia, que utiliza a técnica convencional, e a Universidade de

Brown, em Rhode Island nos EUA, que utiliza uma técnica aprimorada, com modificações que foram adotadas também no estudo realizado no IPq-HCFMUSP, como será descrito mais adiante. Dentro de cada uma das técnicas ablativas existem variações quanto ao posicionamento ideal do alvo, que é quase sempre bilateral, e parâmetros para realização das lesões. Os alvos utilizados para a realização da EEP, por sua vez, podem ser mais variados. Um dos alvos mais utilizados é a porção mais ventral e anterior da cápsula interna, com base na experiência acumulada com as lesões ablativas nessa região, mas outros alvos, como o núcleo acumbente, o núcleo subtalâmico e núcleos do tálamo também estão sendo estudados, devido a observações clínicas de pacientes com distúrbios do movimento, como a Doença Parkinson (para revisão Hamani e cols., 2005). A EEP também é quase sempre bilateral e os parâmetros de estimulação como voltagem, amplitude de pulso e frequência, podem ser modificados de modo a aumentar as probabilidades de obtenção de melhora clínica.

Até o momento, não há na literatura nenhum estudo comparativo entre as modalidades de neurocirurgia límbica quanto a sua eficácia e perfil de efeitos colaterais. No entanto, algumas diferenças são claras. Dentre as técnicas ablativas, a GK tem o atrativo de não necessitar de trepanações no crânio, evitando o risco de infecção e diminuindo o risco de sangramentos. Por outro lado, a recente constatação da formação de cistos cerebrais causados por radionecrose no seguimento a longo prazo é preocupante (Antonio Carlos Lopes, IPq-HCFMUSP, Benjamin Greenberg e Steven Rasmussen, Universidade

de Brown, EUA, comunicação pessoal, 2009). Por sua vez, a característica mais atraente da EEP é sua reversibilidade, uma vez que, virtualmente, não há lesão cerebral quando não ocorrem complicações e o sistema pode ser retirado quando não se obtém resposta terapêutica. Além disso, a EEP possibilita a modificação dos parâmetros de estimulação e potencializa as chances de se obter melhora dos sintomas. O perfil de segurança da EEP já é bem conhecido, se considerada a ampla experiência existente com essa técnica no tratamento de distúrbios do movimento (Benabid e cols., 2009). Do ponto de vista de pesquisa, a principal vantagem da EEP decorre do fato do paciente quase sempre não perceber efeitos imediatos da estimulação, possibilitando o desenho de estudos encobertos e duplamente-encobertos, determinando seu efeito terapêutico de modo mais eficaz, além de abrir novas possibilidades para investigação sobre a neurobiologia dos transtornos psiquiátricos. Por outro lado, o gasto financeiro com a EEP é muito mais alto do que com as cirurgias ablativas, devido à custos de equipamentos, necessidade de acompanhamento intensivo por uma equipe especializada no ajuste dos parâmetros de estimulação e necessidade de cirurgias periódicas para troca das baterias, causando também importante desgaste emocional para pacientes e familiares (Cusin & Dougherty, 2012). A recente introdução de baterias recarregáveis reduziu esse impacto (Medtronic, 2013a). O argumento favorável para a continuidade das pesquisas com EEP apesar de seu alto custo é que a incapacitação de indivíduos por transtornos psiquiátricos graves e a repetição de tratamentos sem obtenção de melhora clínica poderia representar um gasto

financeiro e social muitas vezes maior a longo prazo. Prova do futuro promissor da EEP em neuropsiquiatria foi a aprovação em 2009 de seu uso para casos selecionados de TOC refratário pela agência reguladora de saúde dos Estados Unidos (*humanitarian device exemption, Food and Drug Administration, FDA*).

Mesmo assim, a experiência acumulada até hoje demonstrou que as cirurgias convencionais podem ser vantajosas em alguns aspectos quando comparadas a EEP. Pacientes de regiões distantes, que buscam tratamento nos centros que realizam neurocirurgia límbica, são submetidos preferencialmente a cirurgias ablativas, uma vez que a impossibilidade de um acompanhamento próximo para regulação periódica dos parâmetros de estimulação da EEP contra-indica seu uso. Por estas e outras razões, é provável que as duas modalidades de neurocirurgia límbica continuem coexistindo pelo menos durante os próximos anos, até que se saiba melhor quais pacientes podem se beneficiar mais de uma ou de outra.

É importante frisar que todas as modalidades de neurocirurgia límbica para o tratamento de transtornos psiquiátricos devem ser administrados como tratamentos concomitantes aos esquemas farmacológicos e psicoterápicos disponíveis. A realização da cirurgia não deve ocasionar a interrupção dos tratamentos já instituídos, salvo em casos pouco frequentes de remissão total dos sintomas. Existe um conceito recente de que as neurocirúrgicas límbicas não resolvem os sintomas, mas tornam mais eficazes os tratamentos recomendados para TOC (Greenberg e cols., 2006).

1.6.3 - Revisão dos estudos sobre neurocirurgia límbica para o TOC

A experiência acumulada sobre a neurocirurgia límbica ablativa desde o início da segunda fase de sua história até o ano de 2000 foi revisada por Lopes em 2001. Nos estudos que utilizaram técnicas ablativas estereotáxicas, foram observadas as seguintes taxas de melhora global pós-operatória: cingulotomia 27 a 57%, capsulotomia 56 a 100%, tractotomia subcaudada 33 a 67% e leucotomia límbica 61 a 69% dos pacientes (Lopes, 2001). O autor observa que quase todos os estudos apresentavam vieses de seleção, execução e detecção de efeito, sendo em sua grande maioria retrospectivos, com taxas de complicação inesperadamente baixas. Nenhum dos estudos realizados nesta fase foi controlado.

Em 2002, o MGH publicou um estudo prospectivo com 44 pacientes com TOC refratário submetidos a cingulotomias, leucotomias límbicas e, em três casos, capsulotomias (Dougherty e cols., 2002). Durante um seguimento médio de 32 meses, 32% dos pacientes atingiram critério de resposta (35% ou mais de redução na YBOCS em relação ao escore pré-operatório e valor de 2 ou menos na Clinical Global Improvement Scale [CGI; Guy, 1976]). Outros 14% obtiveram resultados parciais (um dos dois critérios de melhora, ou melhora atribuída a outros tratamentos após a cirurgia). Deste modo, 46% dos pacientes operados tiveram algum benefício com a cirurgia. Os resultados sobre o seguimento a longo-prazo destes pacientes e de mais 20 casos operados desde então foram publicados em 2013 (Sheth e cols., 2013¹), demonstrando que após um

seguimento médio de 64 meses, uma proporção semelhante dos pacientes operados atingiram critérios de resposta e os mantiveram a longo prazo. Esta estabilidade demonstra a durabilidade dos efeitos benéficos desta modalidade de tratamento sobre os sintomas de TOC em pacientes refratários. Resultados semelhantes foram relatados pelo mesmo grupo para o tratamento da depressão maior (Shields e cols., 2008).

Em 2003, o centro de pesquisa do Karolinska Institutet, em Estocolmo, publicou um estudo com seguimento médio de 10 anos demonstrando que três entre nove pacientes submetidos a GK e capsulotomia por termocoagulação melhoraram de modo significativo seus escores YBOCS (Rück e cols., 2003). O mesmo centro publicou um novo estudo em 2008, relatando a experiência acumulada em 24 pacientes seguidos em média por 10,9 anos. Nessa amostra, 34% dos pacientes tiveram uma redução de pelo menos 35% nos escores YBOCS e 3 pacientes estavam em remissão na última observação (Rück e cols., 2008). Entretanto, foram observados 10 casos de efeitos adversos considerados graves, incluindo apatia, desinibição e disfunções cognitivas.

O centro de pesquisa da Universidade de Brown, nos EUA, irá publicar em breve os resultados dos mais de 12 anos de experiência com o acompanhamento de 37 pacientes submetidos a uma técnica modificada de GK, que realiza lesões menores e mais circunscritas na região mais ventral e anterior da cápsula interna (“gamma ventral capsulotomy”, GVC). Resultados preliminares mostram que cerca de 60% dos pacientes operados obtiveram redução de 35% ou mais dos escores YBOCS em relação ao pré-operatório

após 2 anos de seguimento. Apesar de bem tolerada pela maioria dos pacientes, a identificação tardia de cistos intracerebrais decorrentes de radionecrose nas regiões em continuidade com os alvos na cápsula interna em três indivíduos (um deles sintomático) trouxe alerta a este grupo, levando a demora na publicação dos resultados desta amostra (Rasmussen, 2001; Benjamin Greenberg e Steven Rasmussen, comunicação pessoal, 2009).

Utilizando o método de GVC empregado na Universidade de Brown, e com a colaboração daquele grupo, foi recentemente concluído no IPq-HCFMUSP o primeiro ensaio clínico randomizado, duplamente encoberto e controlado por placebo da história da neurocirurgia límbica ablativa, com resultados iniciais animadores: dos cinco pacientes operados no estudo piloto inicial, três atingiram o critério de resposta após 2 anos de seguimento (Lopes e cols., 2009¹). No estudo randomizado, no grupo de oito pacientes submetidos ao tratamento ativo por GVC, três pacientes foram classificados como respondedores após 1 ano, enquanto que no grupo de oito pacientes submetidos a cirurgia placebo, nenhum paciente apresentou melhora. O encobertamento foi retirado após 12 meses e os pacientes do grupo placebo puderam optar pela realização da cirurgia verdadeira. Após 2 anos de seguimento, do total de 12 pacientes operados do ensaio clínico (oito do grupo ativo e mais quatro do grupo placebo que foram operados), sete pacientes (58%) preencheram critério de resposta (Lopes, comunicação pessoal; Lopes, artigo submetido¹).

¹ Gentil AF é co-autor.

A partir do ano de 2000, aparecem na literatura relatos sobre os efeitos do tratamento com a técnica EEP. O uso da EEP no TOC refratário foi resumido por Greenberg e colegas em 2010, resumindo o conhecimento acumulado durante oito anos nos centros que lideram as pesquisas nessa área nos Estados Unidos e na Europa. Um total de 26 pacientes receberam a estimulação no braço anterior da cápsula interna (baseado na experiência prévia com capsulotomia por ablação) e, após seguimento médio de 31 meses, 61% dos pacientes apresentavam redução maior ou igual a 35% do valor inicial YBOCS. Alguns efeitos colaterais foram relatados, incluindo hemorragias assintomáticas, crises epiléticas, infecções superficiais e piora dos sintomas associado a interrupção da estimulação por falha da bateria, mas, no geral, o perfil de segurança da EEP foi favorável. Não foram detectadas alterações cognitivas indesejadas em avaliações neuropsicológicas sequenciais ou complicações psiquiátricas importantes (Greenberg e cols., 2010). Entretanto, já foram descritos casos de hipomania durante a estimulação da região mais ventral da capsula interna, próxima do núcleo acumbente (Tsai e cols., 2010) e há um relato de caso que descreve a presença de sintomas maníacos com euforia com a utilização do mesmo alvo (Mallet e cols., 2008). Em todos esses casos, os sintomas gradualmente desapareceram com a adequação dos parâmetros de estimulação e intervenção farmacológica. Na literatura sobre o uso de EEP para distúrbios do movimento e tratamento da depressão existem relatos sobre suicídios e psicoses no período pós-operatório (Burkhard e cols., 2004; Voon e cols., 2008;

Cusin e Dougherty, 2012), demonstrando que a técnica não é desprovida de riscos e deve continuar a ser investigada com cautela.

Uma revisão sistemática sobre o uso de EEP em psiquiatria foi publicada por Lakhan e Callaway em 2010 (Lakhan & Callaway, 2010), concluindo que o número pequeno de pacientes operados até então e as diferenças metodológicas entre as publicações impediam comparações significativas. Esta revisão identificou nove estudos clínicos controlados sobre EEP em TOC refratário, com um total de 43 pacientes operados entre 1999 e 2009. Todos os estudos mostraram benefícios para a maioria dos pacientes, incluindo a identificação de sete pacientes que preencheram critérios de remissão para o TOC (YBOCS menor que 10). Resultados semelhantes foram observados para o tratamento da depressão maior (Lozano e cols., 2008; Malone e cols., 2009; Holtzheimer e cols., 2012; Lozano e cols., 2012). Desde então, outros estudos foram realizados sobre os efeitos da EEP em neuropsiquiatria, utilizando amostras menores e, em alguns casos, alvos cerebrais alternativos.

O autor desta tese realizou uma nova revisão da literatura sobre neurocirurgias ablativas e EEP nos últimos 10 anos. Foram incluídos os estudos que avaliaram a eficácia de uma ou mais modalidades de neurocirurgia para o tratamento de pacientes com diagnóstico principal de TOC e que descreviam medidas de eficácia de tratamento utilizando a YBOCS. Foram excluídos estudos que discutiam somente medidas fisiológicas ou de neuroimagem, estudos no qual o TOC não era o diagnóstico principal, e estudos que relatavam informações repetidas sobre a mesma coorte de pacientes. Foram considerados

como mais relevantes 47 estudos publicados entre 2002 e 2012 e, utilizando os critérios acima, foram selecionados nove estudos sobre neurocirurgia ablativa, com um total de 171 pacientes, e 13 estudos sobre EEP, com um total de 91 pacientes. As características principais destes estudos estão indicadas nas Tabelas de 1 a 6. Avaliou-se a utilização de escalas de avaliação de SOC e dimensões de sintomas, em função do tema desta tese. A escala de Jadad (Jadad e cols., 1996; críticas ao uso da escala em Clark, 1999), que avalia de modo simples a qualidade metodológica de estudos clínicos utilizando escores de 0 (muito pouco rigoroso) a 5 (rigoroso), levando em consideração características de randomização, encobertamento e descrição de perdas e desistências, foi aplicada aos estudos selecionados, no intuito de fornecer uma visão geral sobre o rigor científico da literatura disponível.

Tabela 1

Características dos estudos sobre neurocirurgia límbica ablativa.

Autor	Local	Ano de publicação	PMID	N	Seguimento (meses)	Escore JADAD	Duplamente encoberto	Randomizado	Descreve desistências	Grupo controle
Dougherty	Boston, EUA	2002	11823270	44	32	1	Não	Não	Sim	Não
Oliver	Terrassa, ESP	2003	14742970	15	12	0	Não	Não	Não	Não
Richter	Toronto, CAN	2004	15028136	15	12	0	Não	Não	Não	Não
Kim	Seoul, KOR	2008	18642632	25	24-57	0	Não	Não	Não	Não
Liu	Jiangsu, CHI	2008	18406144	35	36	0	Não	Não	Não	Não
Lopes	São Paulo, BRA	2009	19996246	5	48	0	Não	Não	Não se aplica.	Não
Csigó	Budapest, HUN	2010	20299108	5	24	1	Não	Não	Não se aplica.	Sim
Kondziolka	Pittsburgh, EUA	2011	21150752	3	28-55	0	Não	Não	Não se aplica.	Não
Ruck	Estocolmo, SUE	2012	22209362	24	48-204	1	Não	Não	Sim	Não

PMID, PubMed Identifier; EUA, Estados Unidos da América; ESP, Espanha; CAN, Canadá; KOR, Coreia do Sul; CHI, China; BRA, Brasil; HUN, Hungria; SUE, Suécia.

Tabela 2

Descrição das intervenções realizadas pelos estudos sobre neurocirurgia límbica ablativa.

Autor	Ano de publicação	Idade (média)	Sexo (M/F)	N convencional	N radiocirurgia	Aprovação ética e consentimento	Tipo de lesão	Bilateral
Dougherty	2002	34	28/16	44	0	Sim	Cingulotomia	Sim
Oliver	2003	34	9/8	15	0	Sim	Capsulotomia	Sim
Richter	2004	Não informa	Não informa	15	0	Sim	Cingulotomia	Sim
Kim	2008	Não informa	Não informa	14	11	Não descreve	Leucotomia límbica	Sim
Liu	2008	30	22/13	35	0	Sim para consentimento mas não descreve aprovação por comite de ética.	Capsulotomia	Sim
Lopes	2009	35	2/3	0	5	Sim	Capsulotomia	Sim
Csigó	2010	32	3/2	5	0	Sim	Capsulotomia	Sim
Kondziolka	2011	44	1/2	0	3	Sim	Capsulotomia	Sim
Ruck	2012	41	14/10	16	8	Sim	Capsulotomia	21 Sim, 3 somente à direita

M, masculino; F, feminino.

Tabela 3

Descrição de desfecho, avaliação de dimensão de sintomas e efeitos adversos dos estudos sobre neurocirurgia límbica ablativa.

Autor	Ano de publicação	Melhora (n)	Respond. (n)	Remissão (n)	YBOCS individual	YBOCS coorte	Avaliação de escalas de dimensão de sintomas	Algum paciente com pelo menos um dos sintomas principais sendo de colecionismo?	Efeitos adversos significativos (n)
Dougherty	2002	14	20	0	Não	Sim	Não	Não informa	déficit memória (2), apatia (1), disfunção urinária (5), epilepsia (1), hidrocefalia necessitando cirurgia para derivação líquórica (1)
Oliver	2003	Não informa	7	3	Não	Sim	Não	Não informa	alucinações transitórias (1), crise epiléptica única (1), distúrbio de comportamento (1)
Richter	2004	3	4	1	Não	Sim	Não	Não informa	Cefaléia (2), incontinência urinária (1)
Kim	2008	Não informa	18	Não informa	Não	Sim	Não	Não informa	incontinência urinária (1)
Liu	2008	22	32	0	Não	Sim	Não mas descreve sintomas.	Não	hemorragia intracerebral necessitando drenagem ventricular (1), alteração de personalidade e apatia (2), incontinência urinária (3), déficits cognitivos (9)
Lopes	2009	3	4	2	Sim	Sim	Não	Não informa	Vários tipos de sintomas leves, incluindo cefaléia, mas todos transitórios.
Csigó	2010	Não informa	5	2	Não	Sim	Não	Não informa	ansiedade (1), incontinência (2), febre (4), aumento peso (2)
Kondziolka	2011	2	3	1	Sim	Sim	Não mas descreve sintomas.	Não	Nenhum
Ruck	2012	12	12	8	Não	Sim	Não, mas fez avaliação da YBOCS-SC.	Sim	radionecrose pós radiocirurgia com sintoma de apatia (1), disfunção memória e executiva (1), edema cerebral tardio (1), crises epilépticas (1), disfunção urinária (1), desinibição sexual grave (1), vários com ganho de peso.

EUA, Estados Unidos da América; ESP, Espanha; CAN, Canadá; KOR, Coreia do Sul; CHI, China; BRA, Brasil; HUN, Hungria; SUE, Suécia.

YBOCS, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale.

Melhora: descrição de significativa melhora clínica, na opinião do autor, após a cirurgia.

Respond., Respondedores: redução de 35% ou mais nos escores de YBOCS em relação ao escore pré-operatório.

Remissão: escore de YBOCS menor ou igual a 10 após a cirurgia.

Tabela 4

Características dos estudos sobre estimulação encefálica profunda.

Autor	Local	Ano Publicação	PMID	N	Seguimento (meses)	Escore JADAD	Duplamente encoberto	Randomizado	Descreve desistências	Grupo controle
Anderson	Illinois, EUA	2003	12744372	1	3	0	Não	Não	Não se aplica	Não
Sturm	Cologne, ALE	2003	14729131	4	24-30	0	Não	Não	Não se aplica	Não
Abelson	Michigan, EUA	2005	15737666	4	4-23	2	Sim	Não	Não se aplica	Não
Aouizerate	Bordeaux, FRA	2005	15481726	1	27	0	Não	Não	Não se aplica	Não
Mallet	FRA	2008	19005196	17	10	5	Sim	Sim	Sim	Sim
Aouizerate	Bordeaux, FRA	2009	19284243	1	15	0	Não	Não	Não se aplica	Não
Jiménez-Ponce	Mexico, MEX	2009	19934996	5	12	0	Não	Não	Não se aplica	Não
Csigó	Budapeste, HUN	2010	20405672	1	3	0	Não	Não	Não se aplica	Não
Goodman	Florida, EUA	2010	20116047	6	12	5	Sim	Sim	Não se aplica	Sim
Denys	Amsterdan, HOL	2010	20921122	16	21	5	Sim	Sim	Sim	Sim
Huff	Cologne, ALE	2010	20006424	10	12	5	Sim	Sim	Sim	Sim
Greenberg	Brown, Cleveland e Florida, EUA; Bélgica	2010	18490925	21	3-36	1	Não	Não	Sim	Não
Tsai	Taiwan, CHI	2012	22624735	4	15	0	Não	Não	Não se aplica	Não

PMID, PubMed Identifier; M, masculino; F, feminino; EUA, Estados Unidos da América; ALE, Alemanha; FRA, França; MEX, México; HUN, Hungria; HOL, Holanda; CHI, China.

Tabela 5

Descrição das intervenções realizadas pelos estudos sobre estimulação encefálica profunda.

Autor	Ano Publicação	Cruzamento	Estimulação ativa x inativa	Aprovação ética e consentimento	Alvo de estimulação	Estimulação bilateral	Idade (média)	Sexo (M/F)
Anderson	2003	Não	Não	Sim	CI	Sim	35	0/1
Sturm	2003	Não	Não	Não informa	NA	1 Não, 3 Sim	Não informa	Não informa
Abelson	2005	Não	Sim	Sim	CI	Sim	40	2/2
Aouizerate	2005	Não	Não	Sim	NC	Sim	56	1/0
Mallet	2008	Sim	Sim	Sim	NST	Sim	43	10/7
Aouizerate	2009	Não	Não	Sim	NC	Sim	46	1/0
Jiménez-Ponce	2009	Não	Não	Sim	PTI	Sim	37	3/2
Csigó	2010	Não	Não	Sim	CI	Sim	37	1/0
Goodman	2010	Não	Sim	Sim	CI	Sim	36	2/4
Denys	2010	Sim	Sim	Sim	NA	Sim	42	9/7
Huff	2010	Sim	Sim	Sim	NA	Não	36	6/4
Greenberg	2010	Não	Não	Sim	CI	Sim	37	11/10
Tsai	2012	Não	Não	Sim	CI	Sim	25	4/0

CI, braço anterior da cápsula interna; NA, núcleo acumbente; NC, núcleo caudado ventral; NST, núcleo subtalâmico; PTI, pedúnculo talâmico inferior.

Tabela 6

Descrição de desfecho, avaliação de dimensão de sintomas e efeitos adversos dos estudos sobre estimulação encefálica profunda.

Autor	Ano Publicação	Melhora (n)	Respond. (n)	Remissão (n)	YBOCS individual	YBOCS coorte	Avaliação de escalas de dimensão de sintomas	Algum paciente com pelo menos um dos sintomas principais sendo de colecionismo?	Efeitos adversos significativos (n)
Anderson	2003	1	1	1	Sim	Sim	Não	Não informa	Nenhum
Sturm	2003	3	Não informa	0	Não	Não informa	Não	Não informa	Nenhum
Abelson	2005	2	2	1	Sim	Sim	Não	Não	Nenhum
Aouizerate	2005	1	1	0	Sim	Sim	Não	Não	Nenhum
Mallet	2008	10	Não informa	4	Não	Sim	Não	Não informa	infecção (2), hemorragia parenquimatosa (1)
Aouizerate	2009	1	1	1	Sim	Sim	Não	Não	Nenhum
Jiménez-Ponce	2009	4	4	0	Sim	Sim	Não	Não informa	Nenhum
Csigó	2010	1	1	0	Sim	Sim	Não	Não	Nenhum
Goodman	2010	4	4	1	Não	Sim	Não	Não informa	hipomania (4), ataque de pânico (1), alteração gustativa (1), exacerbação SOC (1)
Denys	2010	12	9	6	Não	Sim	Não, mas descreve sintomas.	Sim	infecção (1), hipomania (8), aumento da libido (7), disfunção urinária (2), alteração de memória (5), dificuldade achar palavras (3)
Huff	2010	5	1	0	Sim	Sim	Não	Não informa	hipomania (2), aumento ideação suicida (1), alteração de memória e concentração (1)
Greenberg	2010	13	13	Não informa	Não	Sim	Não	Propositamente excluídos.	infecção (1), hemorragias (2), crise epiléptica (1), quebras de sistema (2), hipomania (1), aumento de ideação suicida (3), exacerbação SOC (3), variações de humor e ansiedade e diminuição concentração em alguns pacientes.
Tsai	2012	3	2	1	Sim	Sim	Não, mas descreve sintomas.	Não	hipomania (2), reação alérgica ao implante (1), vertigem (1)

YBOCS, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale.

Melhora: descrição de significativa melhora clínica, na opinião do autor, após a cirurgia.

Respond., Respondedores: redução de 35% ou mais nos escores de YBOCS em relação ao escore pré-operatório.

Remissão: escore de YBOCS menor ou igual a 10 após a cirurgia.

A comparação entre as características mais relevantes dos estudos incluídos nesta análise estão na Tabela 7.

Tabela 7

Comparação entre as características dos estudos sobre neurocirurgia límbica.

	Estudos Ablativos	EEP
	n	n
Número de estudos	9	13
Escore Jadad 0 - 3	9	9
Escore Jadad 4 - 5	0	4
Duplamente encoberto	0	5
Randomizado	0	4
Grupo controle	1	4
Utilização de escalas de dimensão de sintomas	0 (um estudo usou a YBOCS-SC para identificar dimensões)	0
Descrição de pelo menos um paciente com sintoma de colecionismo	1	1
Número de pacientes	171	91
Melhora clínica	105 (61%, n = 171)	60 (66%, n = 91)
Critério de reposta	56 (44%, n = 126)	39 (55%, n = 70)
Critério de remissão	17 (13%, n = 131)	15 (21%, n = 70)

EEP, Estimulação Encefálica Profunda; YBOCS-SC, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale Symptom Checklist.

Todos os estudos ablativos considerados como mais relevantes dos últimos 10 anos não foram controlados, devido a dificuldade ética de estabelecer grupos controle (o primeiro estudo ablativo randomizado e duplamente encoberto da história foi o estudo realizado por Lopes e colegas em nosso meio, submetido para publicação¹). Por sua vez, a maioria dos estudos recentes sobre EEP são randomizados e duplamente encobertos, devido a possibilidade de

¹ Gentil AF é co-autor.

utilizar a estimulação “falsa” como controle, sendo esta uma das grandes vantagens desta técnica.

Observa-se que as taxas de melhora clínica entre todos os pacientes foi semelhante, independentemente da modalidade de cirurgia, sendo de 61% para as cirurgias ablativas e 66% para a EEP. A EEP apresentou maior frequência de pacientes atingindo critério de resposta e remissão, em comparação com os estudos de cirurgias ablativas, sendo respectivamente 55% versus 44% e 21% versus 13%.

É importante observar que nenhum estudo publicou resultados de escalas de avaliação de dimensões de sintomas (por exemplo, a Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale [DYBOCS], uma escala que mede a presença e importância dos SOC [Rosario-Campos e cols., 2006]) e somente um estudo utilizou um método de agrupamento de sintomas baseado nos escores da Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale Symptom Checklist (YBOCS-SC, questionário integrante da YBOCS que avalia a presença de SOC) para agrupar sintomas em dimensões. Chama também a atenção que dos 22 estudos selecionados, somente dois descreveram a inclusão de pacientes com sintomas evidentes de colecionismo. O estudo sobre neurocirurgia ablativa de Rück e cols, em 2012, descreveu a presença de sintomas de colecionismo em pelo menos nove dos 24 pacientes operados, e observou que estes pacientes em geral tiveram pior resposta em comparação com o restante da amostra (Rück e cols., 2012). Dentre os estudos selecionados sobre EEP, somente o trabalho publicado por Denys e cols., em 2010, descreveu a presença de dois pacientes

com sintomas egossintônicos, incluindo colecionismo, dentre os 16 pacientes submetidos a estimulação. Do mesmo modo, esses dois pacientes apresentaram pior resposta ao tratamento (Denys e cols., 2010).

1.7 - Síntese e proposta deste estudo

Nesta introdução vimos que:

1. O TOC é um transtorno de apresentação heterogênea. Dentre as possíveis estratégias de identificação de grupos mais homogêneos, destaca-se o agrupamento em quatro dimensões de sintomas proposto por Bloch e colegas em 2008 (Bloch e cols., 2008, baseado nos estudos anteriores de Baer, 1994 e Leckman e cols., 1997), sendo elas: 1. pensamentos proibidos (obsessões agressivas, sexuais, religiosas e somáticas e compulsões de checagem); 2. simetria (obsessões de simetria e compulsões de ordenamento, repetição e contagem); 3. contaminação (obsessões de contaminação e compulsões de limpeza); e 4. colecionismo (obsessões e compulsões). Há evidências de que cada dimensão apresenta características fenotípicas, neurobiológicas e de resposta a tratamento distintas, e que essa classificação permanece estável no tempo.

2. Dentre os possíveis fatores preditivos de resposta ao tratamento convencional estudados para o TOC, incluindo idade de início precoce, sexo, número de comorbidades e outros, evidências indicam que pacientes com sintomas de colecionismo representam um subgrupo de maior gravidade dentro

do TOC, com pior resposta aos tratamentos convencionais, e essa característica também se mantém ao longo do tempo.

3. A neurocirurgia límbica é uma alternativa de tratamento somente para pacientes refratários a todos os tipos de tratamentos convencionais, no extremo da gravidade de sintomas e consequente comprometimento de sua qualidade de vida. Uma revisão da história da neurocirurgia límbica deixa claro que é fundamental que em sua fase atual de desenvolvimento a transferência dos achados de pesquisa para a prática clínica seja feita de modo gradual e controlado, em especial no que diz respeito ao rigor dos processos de seleção de pacientes, indicação terapêutica e posterior seguimento.

4. Uma revisão dos estudos mais relevantes dos últimos 10 anos mostrou que as taxas de melhora clínica são semelhantes e se aproximam de 60%, independentemente da modalidade de neurocirurgia utilizada, havendo uma aparente superioridade de eficácia da EEP em comparação com as modalidades ablativas quanto aos critérios de resposta clínica e remissão.

5. Os riscos e custos associados às neurocirurgias límbicas fazem com que a identificação de marcadores clínicos e biológicos que possam prever a resposta ao tratamento seja de extrema valia. A pesquisa direta da influência de dimensões de sintomas sobre o desfecho clínico pós-operatório praticamente inexistiu na literatura até o momento, com uma exceção (Rück e cols., 2012).

Levando em consideração os fatores expostos acima, este estudo teve o intuito de investigar se sintomas de TOC identificados no momento pré-

operatório e agrupados em dimensões de sintomas, poderiam influenciar a resposta terapêutica às neurocirurgias límbicas. Baseado nas evidências de que o colecionismo é particularmente distinto das outras dimensões de sintomas do TOC e tem pior resposta aos tratamentos convencionais, buscou-se avaliar se pacientes operados com sintomas mais pronunciados de colecionismo apresentariam resultado clínico diferente do restante de pacientes com TOC.

Para isto, foi montado um banco de dados com informações de diferentes centros de pesquisa que, no seu conjunto, até hoje não foram publicadas.

Como parte de seu treinamento para pós-graduação, o autor desta tese (AFG) acompanhou atividades realizadas pelo Programa Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo (PROTOC) do IPq-HCFMUSP, relacionadas ao projeto de GVC e a análise do banco de dados do CTOC (Miguel e cols., 2008), resultando na publicação de um artigo como autor principal (Gentil e cols., 2009a) e três artigos como co-autor (Cecconi e cols., 2008; Alvarenga e cols., 2009; Lopes e cols., 2009), além do artigo descrevendo os resultados do ensaio clínico sobre GVC, submetido para publicação, no qual também é co-autor (Lopes e cols., submetido). Estas colaborações permitiram o acesso às informações da amostra de pacientes do estudo piloto e do ensaio clínico sobre GVC para tratamento do TOC, que foram incluídas no banco de dados desta tese.

Entre setembro de 2008 e fevereiro de 2009, AFG realizou um estágio de pesquisa (“Research Fellowship”) no Departamento de Psiquiatria do Hospital Geral de Massachusetts (MGH, Boston, EUA), sob supervisão do diretor da

Divisão de Neuroterapias (“Division of Neurotherapeutics”), Dr. Darin D. Dougherty. Durante 6 meses, AFG participou dos processos relacionados ao desenvolvimento e aplicação de neurocirurgias límbicas, incluindo a participação em reuniões de seleção de candidatos, observação de neurocirurgias ablativas e EEP, seguimento pós-operatório, aplicação de instrumentos estruturados de validação de sintomas e sessões de ajuste de parâmetros de estimulação da EEP. Esta experiência também resultou na publicação de um artigo como autor principal (Gentil e cols., 2009b) e posteriormente na apresentação do mesmo trabalho no 50º Congresso da “American College of Neuropsychopharmacology” (ACNP), em 2011. Nos últimos 3 meses do estágio, com a autorização da Comissão de Ética do MGH (Anexo 1), foram coletadas informações do banco de dados de neurocirurgias límbicas do MGH para subsequente análise nesta tese.

Por fim, foram coletadas informações sobre pacientes submetidos à neurocirurgia ablativa no Karolinska Institutet, em Estocolmo, na Suécia, com autorização do coordenador do projeto naquela instituição, Dr. Cristian Rück (Anexo 2), convidado a participar desta pesquisa.

2 - Objetivo

Identificar as dimensões de sintomas obsessivo-compulsivos que possam influenciar a resposta terapêutica às neurocirurgias límbicas para o tratamento do TOC.

3 - Hipóteses

Diferentes dimensões de sintomas de TOC presentes na avaliação pré-operatória influenciam a resposta terapêutica às neurocirurgias límbicas.

Pacientes que apresentam a dimensão de colecionismo na avaliação pré-operatória obtêm pior resposta terapêutica às neurocirurgias límbicas.

4 - Método

4.1 - Coleta de dados

O banco de dados utilizou como fonte as informações do arquivo de três centros de pesquisa:

1. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (**FMUSP**): pacientes do estudo piloto e do ensaio clínico sobre radiocirurgia por GVC para TOC concluído no IPq-HCFMUSP. AFG é colaborador da pesquisa.

2. “Massachussets General Hospital”, Boston, Estados Unidos da América (**MGH**): pacientes submetidos à neurocirurgias ablativas por termocoagulação para o tratamento do TOC refratário. Informações coletadas pelo pós-graduando durante o estágio de pesquisa naquela Instituição, com autorização do coordenador da Divisão de Neuroterapia, Dr. Darin D. Dougherty (Anexo 1).

3. Karolinska Institutet, Estocolmo, Suécia (**STOCK**): pacientes submetidos à neurocirurgias ablativas, utilizando a radiocirurgia por GK tradicional ou termocoagulação. Um paciente da amostra também foi submetido a uma cingulotomia, após ter recebido uma capsulotomia. Informações sobre os pacientes foram obtidas por meio de comunicação eletrônica (e-mail), com autorização do coordenador do projeto, Dr. Cristian Rück (Anexo 2).

4.2 - Aspectos éticos

Esta pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde.

Os três centros forneceram dados de pesquisas devidamente aprovadas por Comissões de Ética e Pesquisa em suas respectivas Instituições e todos os indivíduos submetidos às neurocirurgias assinaram termos de consentimento, após esclarecimentos sobre os riscos, benefícios e alternativas aos procedimentos.

A coleta de dados realizada pelo pós-graduando durante seu estágio no MGH foi aprovada pela Comissão de Ética daquela Instituição, conforme documento copiado no Anexo 1.

As informações compiladas no banco de dados independente deste estudo serão tratadas como confidenciais. A identidade dos pacientes não será divulgada e será protegida em toda e qualquer publicação ou outros métodos de divulgação científica geradas a partir deste estudo.

4.3 - Desenho do estudo

As informações sobre pacientes submetidos às neurocirurgias límbicas foram inseridas em um banco de dados independente e os seguintes dados foram codificados como variáveis principais para análise, objetivando estudar especificamente a relação entre dimensões de sintomas e resultado clínico: escores YBOCS antes da cirurgia e na última avaliação, porcentagem de redução nos escores YBOCS após o tratamento, classificação de resposta ao tratamento (definida como redução igual ou superior a 35% nos escores YBOCS após a cirurgia), classificação de remissão (definida como escore YBOCS igual ou menor que 10 na última observação) e tempo de seguimento em meses.

Para classificação de subgrupos de pacientes de acordo com as quatro dimensões de sintomas adotadas neste estudo (pensamentos proibidos, simetria, contaminação e colecionismo) foram utilizados dois métodos, de acordo com a disponibilidade de cada informação para cada paciente obtida durante o período pré-operatório. O primeiro método consistiu na somatória do número de itens selecionados de cada dimensão de sintomas na escala YBOCS-SC. A YBOCS-SC avalia a presença de SOC através de 27 itens sobre pensamentos proibidos, 7 sobre simetria, 11 sobre contaminação e 2 sobre colecionismo. O segundo método considerou os escores de sintomas da DYBOCS, que mede a presença e intensidade dos SOC dentro de cada uma das mesmas dimensões de sintomas, em valores de 0 a 15.

Sempre que disponível, a presença ou ausência de sintomas nas informações da história psiquiátrica dos pacientes foram avaliadas para corroborar os dados obtidos com as escalas descritas. Para efeito de comparação entre os diferentes centros de pesquisa, o critério de dimensões de sintomas foi avaliado de modo dicotômico (ter ou não ter algum sintoma por dimensão), uma vez que as escalas adotadas em um hospital poderiam não ter sido adotadas em outro.

Os escores YBOCS, instrumento comum utilizado nos três centros, determinaram a medida de resposta terapêutica às neurocirurgias.

4.4 - Critérios de inclusão e exclusão

Os três centros de pesquisa que forneceram dados para o banco de dados independente utilizaram critérios semelhantes de inclusão e exclusão para o tratamento neurocirúrgico de pacientes com TOC refratário. Os critérios mais rigorosos para inclusão no estudo foram adotados pelo grupo da FMUSP (Lopes e cols., 2009¹) e os menos rigorosos foram adotados pelo grupo do Karolinska Institutet (Rück e cols, 2008), mas mesmo assim, os critérios como um todo foram muito semelhantes. Os critérios de inclusão e exclusão que foram adotados para *todos* os pacientes incluídos no banco de dados independente foram:

¹ Gentil AF é co-autor.

Inclusão:

1. Diagnóstico principal de TOC, segundo critérios da DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV ou DSM-IV-TR.

2. Idade entre 18 e 65 anos.

3. Duração de sintomas de TOC maior que cinco anos.

4. Escores na escala YBOCS igual ou maior a 25.

5. Refratariedade a tratamentos prévios, incluindo, necessariamente, uso de ISRS na dose máxima recomendada ou tolerada, uso prévio de ao menos dois medicamentos potencializadores de efeito em doses adequadas e por tempo suficiente, e redução inferior a 25% nos escores da escala YBOCS após tratamento por pelo menos 2 anos.

O item 5 foi o único que apresentou considerável diferença entre os centros de pesquisa. A realização de pelo menos 20 horas de um programa de terapia cognitivo-comportamental foi uma exigência dos centros de pesquisa da FMUSP e do MGH, mas, apesar de recomendado pelo centro de STOCK, doze pacientes submetidos à neurocirurgia neste centro não realizaram terapia cognitiva-comportamental na fase pré-operatória de forma adequada, devido a dificuldades de acesso a esse tratamento.

Exclusão:

1. História de traumatismo crânio-encefálico, com amnésia pós-traumática.
2. Antecedentes de doenças sistêmicas ou neurológicas com comprometimento encefálico graves e em atividade.
3. uso atual de substâncias capazes de induzir manifestações psicopatológicas.
4. Gestantes ou em lactação.
5. Recusa a assinar o termo de consentimento.

4.5 - Análise estatística

As variáveis clínicas foram analisadas através de tabelas de contingência para comparação entre dimensões de sintomas e resultado clínico, avaliado pela escala YBOCS, de acordo com cada centro de pesquisa.

A comparação entre as médias dos centros de pesquisa foi feita utilizando o Teste F da análise de variância (ANOVA) e quando necessário o teste t-Student (Neter e cols, 1996), com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e nível de significância fixado em 5% (.05). Para comparações que utilizaram os critérios de resposta e remissão como definição de resultado, foi utilizado o teste Qui-Quadrado.

A avaliação da normalidade dos escores YBOCS utilizou o teste de Shapiro Wilks (Siegel e Castellan, 1988). A avaliação de dados não-paramétricos utilizou o método de Mann-Whitney.

A comparação entre as dimensões de sintomas e o resultado medido por meio da redução dos escores da escala YBOCS após o tratamento utilizou um modelo de ANOVA para medidas repetidas (Pinheiro e Bates, 2000), considerando a correlação ao longo do tempo e a variância diferente entre os tempos, ajustado pelo método de mínimos quadrados generalizados.

As análises foram realizadas a partir dos seguintes programas de computador: “Numbers 2009” (versão 2.3/554, Apple Inc., 2012), “Microsoft Excel for Mac 2011” (versão 14.1.4, Microsoft Corp., 2010), R 2.15.2 (R Core Team, 2012) com os pacotes extras “nlme”, “contrast” e “lattice”, além dos pacotes básicos, e “Statistical Package for Social Sciences” (SPSS para Windows, versão 15, 2008).

4.6 - Fontes de financiamento e conflitos de interesse

Este estudo não recebeu nenhuma forma de financiamento. O estágio do autor no MGH foi custeado pelo próprio pós-graduando. O pós-graduando e seu orientador declaram que não há conflito de interesses quanto a realização deste estudo.

5 - Resultados

5.1 - Pacientes incluídos

Foram coletadas informações de 80 pacientes, sendo 17 da FMUSP, 39 do MGH e 24 de STOCK. Todos os pacientes tinham dados sobre o escore YBOCS pré-operatório, escore YBOCS na última observação, tempo de seguimento médio e informações sobre o conteúdo dos SOC na avaliação pré-operatória por meio de informações obtidas pela DYBOCS (FMUSP) ou pela YBOCS-SC (MGH e STOCK), com exceção de 1 paciente de STOCK, para o qual não havia informação sobre YBOCS no seguimento, e que portanto foi excluído. Dois pacientes do MGH foram removidos da análise por terem YBOCS inicial menor do que 25 antes da cirurgia. O primeiro paciente apresentava exclusivamente sintomas obsessivos, sem compulsões, com YBOCS de 13, e o segundo paciente tinha somente sintomas compulsivos, com YBOCS de 17. Portanto, o banco de dados final utilizado para análise deste estudo continha informações coletadas de 77 pacientes (FMUSP, n=17; MGH, n=37; e STOCK, n=23).

Os dados obtidos permitiram determinar a proporção de pacientes que atingiram critério de resposta, critério de remissão e a estratificação dos SOC de acordo com a classificação em quatro dimensões de sintomas.

Todos os pacientes da FMUSP foram submetidos à uma cirurgia de GVC. Os pacientes do MGH foram submetidos à cingulotomia por termocoagulação,

sendo que alguns pacientes foram operados mais do que uma vez: a reoperação é indicada no MGH caso não tenha ocorrido melhora clínica entre 6 a 12 meses após a primeira cirurgia (para revisão, Bourne e cols., 2013). Nove pacientes de STOCK foram operados utilizando-se a técnica de GK “tradicional” com a realização de capsulotomias, sendo que uma segunda aplicação de radiação foi realizada em 3 destes pacientes para obtenção de lesões adequadas. Os outros 14 pacientes de STOCK foram submetidos à capsulotomia por termocoagulação, sendo que em 3 pacientes o procedimento foi repetido para obtenção de lesões adequadas, e em um paciente foi realizada uma cingulotomia após a primeira capsulotomia, devido à falha terapêutica do primeiro procedimento.

5.2 - Características demográficas dos pacientes incluídos

Apenas o centro de pesquisa da FMUSP coletou de modo prospectivo e padronizado informações sobre características demográficas e clínicas dos pacientes submetidos à neurocirurgia. As informações sobre essas características dos centros do MGH e STOCK foram coletadas de modo menos organizado, ou não foram coletadas, impedindo comparações. Como consequência, apenas as variáveis de idade e sexo estavam disponíveis para todos os pacientes dos três centros de pesquisa, como mostra a Tabela 8.

Tabela 8

Características demográficas dos pacientes incluídos no estudo, por centro de pesquisa.

	Centro de pesquisa			
	FMUSP (n=17)	MGH (n=37)	STOCK (n=23)	TOTAL (N=77)
Idade na avaliação inicial (média, min-max, DP)	33,6 (21-55, 9,1)	34,7 (18-69, 10,2)	41,0 (25-68, 11,0)	36,4 (18-69, 10,8)
Sexo	10 M, 7 F	24 M, 13 F	13 M, 10 F	47 M, 30 F

DP, desvio padrão; M, masculino; F, feminino

FMUSP, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; MGH, Massachusetts General Hospital;

STOCK, Karolinska Institutet (Stockholm).

Informações sobre variáveis como idade de início de SOC, duração do TOC, curso do TOC, estado civil, raça, grau de instrução, emprego, histórico prévio de uso de medicações, comorbidades do eixo I e II, avaliação neuropsicológica, entre outras, foram coletadas para todos os pacientes da FMUSP e farão parte da publicação sobre o ensaio clínico recentemente finalizado (Lopes e cols., submetido¹). Como essas informações não puderam ser comparadas com dados dos dois outros centros de pesquisa, não foram incluídas nesta tese.

5.3 - Escores YBOCS e tempo de seguimento por paciente

As Tabelas de 9 a 11 apresentam os escores individuais YBOCS pré e pós-operatório (última observação) e o tempo de seguimento de cada paciente, de cada centro de pesquisa. O centro de pesquisa de STOCK não informou o tempo de seguimento individual de cada paciente, somente a média do grupo,

¹ Gentil AF. é co-autor.

mas isto não prejudicou as análises e comparações entre resposta terapêutica e dimensões de sintomas.

Tabela 9

Descrição dos escores da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale antes da intervenção cirúrgica e na última observação, e tempo de seguimento, dos pacientes do banco de dados do centro de pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Identificação do paciente	YBOCS pré-operatório	YBOCS última observação	% de melhora	Respondedor (melhora YBOCS $\geq 35\%$)	Remissão (YBOCS última observação ≤ 10)	Seguimento total (meses)
FMUSP 1	35	14	60	Sim	Não	86
FMUSP 2	35	25	29	Não	Não	3
FMUSP 3	38	32	16	Não	Não	24
FMUSP 4	30	11	63	Sim	Não	56
FMUSP 5	30	10	67	Sim	Sim	48
FMUSP 6	32	6	81	Sim	Sim	54
FMUSP 7	30	17	43	Sim	Não	54
FMUSP 8	31	21	32	Não	Não	50
FMUSP 9	38	40	-5	Não	Não	12
FMUSP 10	36	27	25	Não	Não	55
FMUSP 11	30	12	60	Sim	Não	56
FMUSP 12	32	8	75	Sim	Sim	51
FMUSP 13	36	34	6	Não	Não	12
FMUSP 14	32	29	9	Não	Não	30
FMUSP 15	40	36	10	Não	Não	45
FMUSP 16	29	29	0	Não	Não	30
FMUSP 17	32	40	-25	Não	Não	48

YBOCS, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; FMUSP, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Tabela 10

Descrição dos escores da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale antes da intervenção cirúrgica e na última observação, e tempo de seguimento, dos pacientes do banco de dados do centro de pesquisa do Massachusetts General Hospital.

Identificação do paciente	YBOCS pré-operatório	YBOCS última observação	% de melhora	Respondedor (melhora YBOCS $\geq$ 35%)	Remissão (YBOCS última observação $\leq$ 10)	Seguimento total (meses)
MGH 1	40	36	10	Não	Não	72
MGH 2	25	19	24	Não	Não	48
MGH 3	32	33	-3	Não	Não	60
MGH 4	38	18	53	Sim	Sim	36
MGH 5	39	33	15	Não	Não	48
MGH 6	36	37	-3	Não	Não	72
MGH 7	31	26	16	Não	Não	11
MGH 8	33	31	6	Não	Não	19
MGH 9	36	32	11	Não	Não	14
MGH 10	35	21	40	Sim	Não	21
MGH 11	29	26	10	Não	Não	6
MGH 12	35	0	100	Sim	Sim	18
MGH 13	36	30	17	Não	Não	18
MGH 14	29	33	-14	Não	Não	55
MGH 15	34	23	32	Não	Não	22
MGH 16	29	18	38	Sim	Não	75
MGH 17	38	17	55	Sim	Não	34
MGH 18	31	25	19	Não	Não	57
MGH 19	32	26	19	Não	Não	49
MGH 20	35	5	86	Sim	Sim	23
MGH 21	28	17	39	Sim	Não	23
MGH 22	34	17	50	Sim	Não	6
MGH 23	33	21	36	Sim	Não	9
MGH 24	34	25	26	Não	Não	6
MGH 25	25	31	-24	Não	Não	12
MGH 26	33	8	76	Sim	Sim	6
MGH 27	32	4	88	Sim	Sim	53
MGH 28	38	35	8	Não	Não	7
MGH 29	35	28	20	Não	Não	69
MGH 30	38	23	39	Sim	Não	12
MGH 31	26	24	8	Não	Não	12
MGH 32	28	27	4	Não	Não	7
MGH 33	38	21	45	Sim	Não	12
MGH 34	40	36	10	Não	Não	25
MGH 35	34	19	44	Sim	Não	47
MGH 36	31	28	10	Não	Não	39
MGH 37	35	22	37	Sim	Não	9

YBOCS, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; MGH, Massachusetts General Hospital.

Tabela 11

Descrição dos escores da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale antes da intervenção cirúrgica e na última observação, dos pacientes do banco de dados do centro de pesquisa do Karolinska Institutet.

Identificação do paciente	YBOCS pré-operatório	YBOCS última observação	% de melhora	Respondedor (melhora YBOCS $\geq$ 35%)	Remissão (YBOCS última observação $\leq$ 10)
STOCK 1	31	18	42	Sim	Não
STOCK 2	37	18	51	Sim	Não
STOCK 3	28	24	14	Não	Não
STOCK 4	30	0	100	Sim	Sim
STOCK 5	30	19	37	Sim	Não
STOCK 6	35	35	0	Não	Não
STOCK 7	35	31	11	Não	Não
STOCK 8	36	5	86	Sim	Sim
STOCK 9	30	9	70	Sim	Sim
STOCK 10	37	25	32	Não	Não
STOCK 11	38	35	8	Não	Não
STOCK 12	38	37	3	Não	Não
STOCK 13	35	2	94	Sim	Sim
STOCK 14	32	29	9	Não	Não
STOCK 15	38	28	26	Não	Não
STOCK 16	35	1	97	Sim	Sim
STOCK 17	39	35	10	Não	Não
STOCK 18	27	15	44	Sim	Não
STOCK 19	32	6	81	Sim	Sim
STOCK 20	38	25	34	Não	Não
STOCK 21	33	1	97	Sim	Sim
STOCK 22	33	24	27	Não	Não
STOCK 23	33	10	70	Sim	Sim

YBOCS, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; STOCK, Karolinska Institutet (Stockholm).

5.4 - Escores YBOCS e tempo de seguimento por centro de pesquisa

Os três grupos de pacientes dos centros de pesquisa apresentaram, em conjunto, resultados clínicos comparáveis quanto a evolução dos escores de gravidade de SOC medidos pela YBOCS, entre a observação pré-operatória e a última observação, durante o seguimento após a intervenção. A Tabela 12 mostra os valores dos escores YBOCS antes e depois da intervenção cirúrgica, de acordo com cada centro de pesquisa.

Tabela 12

Estatísticas descritivas dos escores da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale antes e depois da intervenção cirúrgica, por centro de pesquisa.

Medida	Grupo	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão	IC para média (95%)		Valor p*
							Inferior	Superior	
YBOCS pré-operatório	Todos	77	25	40	33,52	3,72	32,7	34,4	0,833
	FMUSP	17	29	40	33,29	3,39	31,6	35	
	MGH	37	25	40	33,38	4,06	32,7	34,7	
	STOCK	23	27	39	33,91	3,49	32,4	35,4	
YBOCS última observação	Todos	77	0	40	22,05	10,78	19,6	24,5	0,219
	FMUSP	17	6	40	23	11,48	17,1	28,9	
	MGH	37	0	37	23,65	9,07	20,6	26,7	
	STOCK	23	0	37	18,78	12,43	13,4	24,2	
YBOCS % melhora	Todos	77	-25	100	34,23	31,19	27,2	41,3	0,114
	FMUSP	17	-25	81	32,12	31,40	16	48,3	
	MGH	37	-24	100	28,30	27,89	19,6	37,6	
	STOCK	23	0	100	45,35	34,34	30,5	60,2	

* Teste F da ANOVA para comparação entre as médias dos centros de pesquisa.

IC, intervalo de confiança; YBOCS, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale.

FMUSP, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; MGH, Massachusetts General Hospital; STOCK, Karolinska Institutet (Stockholm).

Não houve diferença significativa entre as médias dos escores YBOCS e do percentual de redução entre os momentos pré e pós-procedimento, entre os centros de pesquisa, segundo o teste F da ANOVA, apesar de existir uma tendência de melhor resposta em pacientes submetidos à capsulotomia do que à cingulotomia, com médias de melhora YBOCS de 32,1% e 45,3% (FMUSP e STOCK respectivamente, capsulotomia) e 28,3% (MGH, cingulotomia). Existiu uma diferença considerável entre os desvios padrões YBOCS nos momentos pré e pós-procedimento. A redução média do YBOCS após o procedimento considerando toda a amostra foi de 34,2%, com IC 95% variando entre 27,2% e 41,3%. Essa redução foi estatisticamente significativa, com valor de p do teste t-student pareado menor que 0,001.

Vale observar que as medidas de desvio padrão (DP) apresentaram uma diferença considerável entre o momento pré-operatório e a última observação. Isso é explicável pela maior homogeneidade dos valores YBOCS no momento da indicação de cirurgia, devido a dois fatores: 1. um dos critérios de inclusão no estudo era YBOCS inicial mínimo de 25; 2. a maioria dos pacientes apresentava valores maiores que 30, como é de se esperar, uma vez que pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico do TOC encontram-se no espectro de maior gravidade do transtorno.

Os tempos de seguimento médios em meses para os centros da FMUSP, MGH e STOCK foram, respectivamente: 43,5 (DP 19,6, mínimo 3 e máximo 86), 30,1 (DP 22,4, mínimo 6 e máximo 75) e 52,0 (DP 12,0, mínimo 33 e máximo

83). O tempo de seguimento médio para os 3 centros de pesquisa foi de 34,8 meses.

A Tabela 13 mostra o número de pacientes classificados de acordo com o critério de resposta ou de remissão para cada um dos três centros de pesquisa. Assim como visto na comparação das médias de redução dos escores YBOCS, não há associação significativa entre as frequências dos critérios de resposta e remissão ao tratamento entre os centros, utilizando-se para esta comparação o teste de Qui-Quadrado. Observou-se uma prevalência de 44,2% (IC 95% 33,0 a 55,9%) de critério de resposta ao tratamento e 19,5% (IC 95% 11,7 a 30,4%) de critério de remissão.

O gráfico da Figura 1 mostra o percentual de melhora de sintomas, de acordo com a escala YBOCS, para os três centros de pesquisa.

Tabela 13

Prevalências dos critérios de resposta e remissão entre os centros de pesquisa.

	Centro de pesquisa				Valor p *
	FMUSP (n=17)	MGH (n=37)	STOCK (n=23)	TOTAL (N=77)	
	N (%)				
Critério de resposta	7 (41,2)	15 (40,5)	12 (52,2)	34 (44,2)	0,651
Critério de remissão	3 (17,6)	4 (10,8)	8 (34,8)	15 (19,5)	0,073

* Teste Qui-Quadrado

FMUSP, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; MGH, Massachusetts General Hospital; STOCK, Karolinska Institutet (Stockholm).

Figura 1

O gráfico de boxplot mostra a relação entre cada centro de pesquisa (eixo X) e a porcentagem de redução nos escores da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (eixo Y) entre a avaliação pré-operatória e a última observação. A linha horizontal representa o corte de 35% de redução na escala YBOCS, considerado critério de resposta clínico.

FMUSP, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; MGH, Massachusetts General Hospital; STOCK, Karolinska Institutet (Stockholm).

5.5 - Dimensões de sintomas por paciente

Utilizando os escores DYBOCS para os pacientes da FMUSP e YBOCS-SC para os pacientes dos centros de pesquisa do MGH e de STOCK, foi possível determinar as frequências de cada dimensão de sintomas nos pacientes de cada centro.

As Tabelas de 14 a 19 mostram a presença ou ausência de sintomas de cada uma das quatro dimensões de sintomas e o número de itens selecionados de cada escala de avaliação de sintomas para os pacientes dos 3 centros de pesquisa. Para a escala DYBOCS foram computadas as respostas referentes ao escore total e ao escore de interferência de cada dimensão de sintoma. A determinação da presença ou ausência da dimensão de pensamentos proibidos dos pacientes da FMUSP, que utilizaram a escala DYBOCS, foi determinada pela presença ou ausência de qualquer sintoma das dimensões de agressão e/ou sexual, de modo a obedecer a estratificação em quatro dimensões proposta por Bloch e colegas em 2008.

Tabela 14

Presença ou ausência de sintomas de cada uma das quatro dimensões, antes da intervenção cirúrgica, baseado na avaliação da Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, dos pacientes do banco de dados do centro de pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Identificação do Paciente	Pensamentos proibidos	Simetria	Contaminação	Colecionismo
0 = ausente, 1 = presente				
FMUSP 1	1	1	1	1
FMUSP 2	0	1	1	0
FMUSP 3	0	1	1	1
FMUSP 4	0	1	1	0
FMUSP 5	1	1	0	0
FMUSP 6	1	1	1	0
FMUSP 7	1	1	1	0
FMUSP 8	1	1	0	0
FMUSP 9	1	0	0	1
FMUSP 10	1	1	1	0
FMUSP 11	1	1	1	0
FMUSP 12	1	1	1	0
FMUSP 13	1	1	1	0
FMUSP 14	1	1	1	0
FMUSP 15	1	1	0	0
FMUSP 16	1	1	1	1
FMUSP 17	1	1	1	1

FMUSP, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Tabela 15

Número de itens selecionados da Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, total e interferência, antes da intervenção cirúrgica, dos pacientes do banco de dados do centro de pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Esta escala separa a dimensão de pensamentos proibidos em dois itens: agressão e sexual.

Número de itens endossados na DYBOCS, agrupados por dimensão de sintomas.										
Identificação do Paciente	Agressão Total	Agressão Interferência	Sexual Total	Sexual Interferência	Simetria Total	Simetria Interferência	Contaminação Total	Contaminação Interferência	Colecionismo Total	Colecionismo Interferência
FMUSP 1	8	3	8	3	13	4	14	4	10	3
FMUSP 2	0	0	0	0	12	4	13	4	0	0
FMUSP 3	0	0	0	0	15	5	15	5	11	4
FMUSP 4	0	0	0	0	12	5	15	5	0	0
FMUSP 5	9	4	12	4	11	4	0	0	0	0
FMUSP 6	11	4	0	0	12	4	14	4	0	0
FMUSP 7	0	0	13	5	6	1	7	2	0	0
FMUSP 8	6	1	9	4	11	4	0	0	0	0
FMUSP 9	15	5	15	5	0	0	0	0	10	3
FMUSP 10	10	4	5	1	15	5	9	3	0	0
FMUSP 11	15	5	13	5	13	5	15	5	0	0
FMUSP 12	11	3	10	2	14	5	15	5	0	0
FMUSP 13	0	0	11	3	15	5	15	5	0	0
FMUSP 14	2	0	10	3	14	5	11	4	0	0
FMUSP 15	15	5	9	1	5	2	0	0	0	0
FMUSP 16	7	2	4	1	12	4	12	4	9	3
FMUSP 17	3	1	6	2	3	1	11	3	1	0

DYBOCS, Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; FMUSP, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Tabela 16

Presença ou ausência de sintomas de cada uma das quatro dimensões, antes da intervenção cirúrgica, baseado na avaliação da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale Symptom Checklist, dos pacientes do banco de dados do centro de pesquisa do Massachusetts General Hospital.

Identificação do paciente	Pensamentos proibidos	Simetria	Contaminação	Colecionismo
0 = ausente, 1 = presente				
MGH 1	1	1	1	0
MGH 2	1	1	1	0
MGH 3	1	1	0	0
MGH 4	1	1	1	1
MGH 5	1	1	1	0
MGH 6	1	1	0	1
MGH 7	1	1	1	0
MGH 8	1	1	1	1
MGH 9	1	1	1	1
MGH 10	1	1	1	1
MGH 11	1	1	1	1
MGH 12	1	1	1	0
MGH 13	1	1	1	1
MGH 14	1	1	1	1
MGH 15	1	1	1	1
MGH 16	1	1	1	0
MGH 17	1	1	1	1
MGH 18	1	1	1	0
MGH 19	1	1	1	0
MGH 20	1	1	1	0
MGH 21	1	1	0	0
MGH 22	1	1	1	0
MGH 23	1	1	1	0
MGH 24	0	0	1	0
MGH 25	1	0	1	0
MGH 26	1	1	1	1
MGH 27	1	1	1	0
MGH 28	1	1	1	1
MGH 29	1	1	1	0
MGH 30	1	1	1	0
MGH 31	1	1	1	0
MGH 32	1	1	1	1
MGH 33	1	1	1	1
MGH 34	1	0	1	0
MGH 35	1	1	1	1
MGH 36	1	1	1	1
MGH 37	1	1	1	0

MGH, Massachusetts General Hospital.

Tabela 17

Número de itens selecionados da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale Symptom Checklist, agrupados de acordo com dimensão de sintomas, antes da intervenção cirúrgica, dos pacientes do banco de dados do centro de pesquisa do Massachusetts General Hospital.

Identificação do paciente	Número de itens endossados na YBOCS-SC, agrupados por dimensão de sintomas			
	Pensamentos proibidos max = 27	Simetria max = 7	Contaminação max = 11	Colecionismo max = 2
MGH 1	7	1	3	0
MGH 2	6	2	6	0
MGH 3	4	1	0	0
MGH 4	18	5	10	2
MGH 5	4	2	1	0
MGH 6	14	4	0	2
MGH 7	16	2	8	0
MGH 8	16	3	8	2
MGH 9	12	2	8	1
MGH 10	3	2	4	1
MGH 11	16	4	11	2
MGH 12	12	3	2	0
MGH 13	16	4	4	2
MGH 14	11	5	7	2
MGH 15	2	5	4	2
MGH 16	14	1	4	0
MGH 17	5	2	7	2
MGH 18	6	2	7	0
MGH 19	9	2	1	0
MGH 20	12	1	2	0
MGH 21	2	2	0	0
MGH 22	15	2	9	0
MGH 23	6	3	5	0
MGH 24	0	0	5	0
MGH 25	9	0	3	0
MGH 26	7	3	7	2
MGH 27	12	5	9	0
MGH 28	4	4	8	2
MGH 29	3	1	2	0
MGH 30	11	2	10	0
MGH 31	17	2	3	0
MGH 32	20	5	5	2
MGH 33	4	4	6	2
MGH 34	0	0	10	0
MGH 35	16	5	2	2
MGH 36	1	1	1	1
MGH 37	7	3	8	0

YBOCS, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; max, máximo;
MGH, Massachusetts General Hospital.

Tabela 18

Presença ou ausência de sintomas de cada uma das quatro dimensões, antes da intervenção cirúrgica, baseado na avaliação da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale Symptom Checklist, dos pacientes do banco de dados do centro de pesquisa do Karolinska Institutet.

Identificação do paciente	Pensamentos proibidos	Simetria	Contaminação	Colecionismo
0 = ausente, 1 = presente				
STOCK 1	1	0	1	0
STOCK 2	1	1	1	0
STOCK 3	0	1	1	0
STOCK 4	0	0	1	0
STOCK 5	0	0	1	1
STOCK 6	1	0	1	0
STOCK 7	1	0	1	1
STOCK 8	1	0	1	1
STOCK 9	0	0	1	0
STOCK 10	1	1	1	1
STOCK 11	1	1	1	1
STOCK 12	0	1	1	1
STOCK 13	0	0	0	0
STOCK 14	1	1	1	0
STOCK 15	0	1	1	1
STOCK 16	1	0	1	0
STOCK 17	1	0	1	1
STOCK 18	0	0	0	0
STOCK 19	0	0	1	0
STOCK 20	1	1	1	1
STOCK 21	0	0	1	0
STOCK 22	1	1	1	0
STOCK 23	0	0	1	0

STOCK, Karolinska Institutet (Stockholm)

Tabela 19

Número de ítems selecionados da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale Symptom Checklist, agrupados de acordo com dimensão de sintomas, antes da intervenção cirúrgica, dos pacientes do banco de dados do centro de pesquisa do Karolinska Institutet.

Identificação do paciente	Número de ítems endossados na YBOCS-SC, agrupados por dimensão de sintomas			
	Pensamentos proibidos max = 27	Simetria max = 7	Contaminação max = 11	Colecionismo max = 2
STOCK 1	3	2	5	0
STOCK 2	11	3	9	0
STOCK 3	1	3	3	0
STOCK 4	2	2	1	0
STOCK 5	4	2	3	2
STOCK 6	5	1	8	0
STOCK 7	15	3	8	2
STOCK 8	8	1	6	1
STOCK 9	5	1	3	0
STOCK 10	15	4	10	2
STOCK 11	16	5	1	2
STOCK 12	4	4	4	2
STOCK 13	1	2	0	0
STOCK 14	12	4	10	0
STOCK 15	3	4	9	2
STOCK 16	5	1	3	0
STOCK 17	6	1	9	1
STOCK 18	1	0	0	0
STOCK 19	1	0	1	0
STOCK 20	18	4	10	2
STOCK 21	4	0	4	0
STOCK 22	13	5	8	0
STOCK 23	3	1	3	0

YBOCS, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; max, máximo;
STOCK, Karolinska Institutet (Stockholm).

5.6 - Dimensões de sintomas por centro de pesquisa

Quando agrupadas por centro de pesquisa, as prevalências de dimensão de sintomas mostram que para cada centro a dimensão de sintoma mais frequente foi diferente, mas a dimensão de sintoma menos frequente foi sempre a mesma. Nos pacientes do FMUSP, a dimensão de sintoma mais frequentemente observada foi simetria, presente em 94,1% da amostra, seguida de pensamentos proibidos (82,4%) e contaminação (76,5%). Nos pacientes do MGH, a dimensão de sintomas mais frequentemente observada foi pensamentos proibidos, presente em 97,3% dos pacientes tratados, seguida por simetria e contaminação, ambos com 91,9%. Para os pacientes de STOCK, a dimensão de sintomas mais frequentemente observada foi contaminação, presente em 91,3% dos pacientes, seguida de pensamentos proibidos, presente em 52,2% da amostra. A dimensão de colecionismo foi a menos frequentemente observada nos três centros de pesquisa, estando presente em somente 29,4% da amostra da FMUSP, 43,2% da amostra do MGH e 39,1% da amostra de STOCK, neste caso apresentando a mesma frequência da presença de simetria, também de 39,1%. Considerando todos os pacientes, as prevalências de sintomas de pensamentos proibidos, simetria e contaminação foi consideravelmente maior do que de colecionismo, respectivamente 80,5%, 76,6% e 88,3%, versus 39,0%.

Do ponto de vista estatístico, observou-se que STOCK apresentou menos pacientes com pensamentos proibidos e simetria, quando comparado com

FMUSP e MGH, utilizando para a comparação o teste Qui-Quadrado, como mostra a Tabela 20.

Tabela 20

Frequências de dimensões de sintomas baseados na avaliação da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale Symptom Checklist ou da Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, codificado como presente ou ausente, por centro de pesquisa.

Dimensão de sintoma	Centro de pesquisa				Valor p *
	FMUSP (n=17)	MGH (n=37)	STOCK (n=23) n (%)	TOTAL (N=77)	
Pesamentos Proibidos	14 (82,4)	36 (97,3)	12 (52,2)	62 (80,5)	< 0,001
Simetria	16 (94,1)	34 (91,9)	9 (39,1)	59 (76,6)	< 0,001
Contaminação	13 (76,5)	34 (91,9)	21 (91,3)	68 (88,3)	0,227
Colecionismo	5 (29,4)	16 (43,2)	9 (39,1)	30 (39,0)	0,626

* Teste Qui-Quadrado. Em negrito destaque para a diferença observada nas frequências de pacientes com dimensão de pensamentos proibidos e simetria do centro de pesquisa de STOCK.

FMUSP, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; MGH, Massachusetts General Hospital; STOCK, Karolinska Institutet (Stockholm).

5.7 - Correlação entre melhora clínica e dimensões de sintomas

Considerando uma classificação dicotômica para a presença ou ausência de sintomas de cada uma das dimensões, os gráficos das Figuras de 2 a 4 mostram a relação entre a porcentagem de redução na escala YBOCS, entre o momento pré-operatório e a última observação, com a presença de sintomas de cada uma das quatro dimensões no período pré-operatório, por centro de pesquisa.

Figura 2

O gráfico de dispersão mostra a relação entre a presença ou ausência de sintomas das quatro dimensões (eixo X, 0 = sintoma ausente, 1 = sintoma presente) e a porcentagem de redução nos escores da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale entre a avaliação pré-operatória e a última observação (eixo Y), nos pacientes do centro de pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP. A linha horizontal representa o corte de 35% de redução na escala YBOCS, considerado o critério de resposta clínico.

Figura 3

O gráfico de dispersão mostra a relação entre a presença ou ausência de sintomas das quatro dimensões (eixo X, 0 = sintoma ausente, 1 = sintoma presente) e a porcentagem de redução nos escores da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale entre a avaliação pré-operatória e a última observação (eixo Y), nos pacientes do centro de pesquisa do Massachusetts General Hospital, MGH. A linha horizontal representa o corte de 35% de redução na escala YBOCS, considerado o critério de resposta clínico.

Figura 4

O gráfico de dispersão mostra a relação entre a presença ou ausência de sintomas das quatro dimensões (eixo X, 0 = sintoma ausente, 1 = sintoma presente) e a porcentagem de redução nos escores da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale entre a avaliação pré-operatória e a última observação (eixo Y), nos pacientes do centro de pesquisa do Karolinska Institutet, STOCK. A linha horizontal representa o corte de 35% de redução na escala YBOCS, considerado o critério de resposta clínica.

Os gráficos de dispersão permitem uma apreciação geral sobre a distribuição das variáveis, sem valor estatístico. Observa-se no gráfico sobre colecionismo da Figura 2 (pacientes do centro FMUSP) e nos gráficos sobre simetria e colecionismo da Figura 4 (pacientes do centro STOCK) uma tendência a pior resposta associada a presença destas dimensões de sintomas.

Os gráficos da Figura 5 mostram a relação entre a porcentagem de redução na escala YBOCS, entre o momento pré-operatório e a última observação, com a presença de sintomas de cada uma das quatro dimensões no período pré-operatório, agrupando os três centros de pesquisa. O gráfico de dispersão que mostra a relação entre a redução do YBOCS e a presença de colecionismo também permite observar uma tendência de menor redução de escores YBOCS após o tratamento, com a maior parte dos pacientes distribuídos abaixo da linha de corte de 35% de redução na escala YBOCS.

Figura 5

O gráfico de dispersão mostra a relação entre a presença ou ausência de sintomas das quatro dimensões (eixo X, 0 = sintoma ausente, 1 = sintoma presente) e a porcentagem de redução nos escores da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale entre a avaliação pré-operatória e a última observação (eixo Y), agrupando os pacientes dos três centros de pesquisa (FMUSP, MGH e STOCK). A linha horizontal representa o corte de 35% de redução na escala YBOCS, considerado o critério de resposta clínico.

Apenas o centro da FMUSP quantificou a presença de sintomas de cada dimensão, utilizando a escala DYBOCS, que classifica cada dimensão em uma escala de 0 (sem sintoma) a 15 (maior intensidade do sintoma). A Figura 6 mostra a relação entre a porcentagem de redução na escala YBOCS, entre o momento pré-operatório e a última observação, com a intensidade de sintomas de cada uma das 5 dimensões que a escala avaliou. As dimensões sobre agressividade e sexualidade são unificadas no restante das avaliações como a dimensão de pensamentos proibidos, de modo a compor as quatro dimensões propostas por Bloch e colegas em 2008.

Figura 6

O gráfico de dispersão mostra a relação entre os escores totais de cada dimensão de sintoma da Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (eixo X, escala de 0 a 15) e a porcentagem de redução nos escores da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS) entre a avaliação pré-operatória e a última observação, nos pacientes do centro de pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. A linha horizontal representa o corte de 35% de redução na escala YBOCS, considerado critério de resposta clínica.

Considerando as mesmas ressalvas sobre a interpretação de gráficos de dispersão, observa-se no gráfico sobre colecionismo da Figura 6 que apenas um dos cinco pacientes que indicou a presença de sintomas de colecionismo atingiu critério de resposta após a intervenção. Entretanto, não foi possível observar uma relação entre a intensidade dos sintomas de cada dimensão com a porcentagem de variação dos escores YBOCS após a cirurgia.

O cruzamento do percentual de redução dos escores YBOCS segundo a presença ou ausência dos sintomas, para toda a amostra, está resumido na Tabela 21, com comparações entre as médias pelo teste t-student.

Tabela 21

Médias do percentual de redução dos escores da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale por dimensões de sintomas, codificado como presente ou ausente, incluindo todos os pacientes.

Presença de sintomas	Dimensão de sintomas							
	Pensamentos proibidos		Simetria		Contaminação		Colecionismo	
	Não (n=15)	Sim (n=62)	Não (n=18)	Sim (n=59)	Não (n=9)	Sim (n=68)	Não (n=47)	Sim (n=30)
Média de melhora	51,33	30,10	47,00	30,34	30,56	34,72	41,60	22,70
Desvio padrão	32,74	29,61	40,81	26,84	34,54	30,96	32,23	25,99
Valor de p *	0,033		0,118		0,738		0,006	

* Teste t-student. Em negrito destaque para a diferença no percentual médio de melhora entre os pacientes com e sem pensamentos proibidos e com e sem colecionismo com o percentual de melhora.

A comparação entre a evolução dos escores YBOCS entre o período pré-operatório e a última observação e as dimensão de sintomas mostrou que pacientes que foram apresentavam pensamentos proibidos ($n=62$) e pacientes que apresentavam coleccionismo ($n=30$) tiveram menores médias de redução dos escores YBOCS entre os dois momentos, em relação aos pacientes que não apresentavam essas dimensões. Para a presença de pensamentos proibidos, a redução média dos escores YBOCS foi de 30,10 pontos, versus redução média de 51,33 pontos para os que não apresentavam essa dimensão, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p=0,033$). A mesma observação foi feita para a presença de coleccionismo, sendo a redução média dos escores YBOCS de 22,70 pontos, versus redução média de 41,60 pontos para os que não apresentavam coleccionismo, sendo esta diferença também significativa ($p=0,006$). A redução dos escores YBOCS também foi menor em média nos pacientes com a dimensão de simetria (47,00 pontos para os que não apresentavam a dimensão versus 30,34 pontos para os que apresentavam), mas esse achado não atingiu o nível de significância estabelecido ($p=0,118$). Pacientes com dimensão de contaminação, em média, apresentaram maior redução dos escores YBOCS (34,72 pontos) em relação aos pacientes que não apresentaram essa dimensão (30,56 pontos), não havendo diferença entre os dois subgrupos ($p=0,738$).

Considerando que a maioria dos pacientes apresenta simultaneamente mais de uma dimensão de sintomas, a interpretação dos resultados expostos na Tabela 21 será cuidadosa, uma vez que a ocorrência de uma dimensão (no

caso, colecionismo) pode interferir na interpretação do resultado de outra dimensão (no caso, pensamentos proibidos). A Tabela 22 mostra a média dos escores YBOCS de acordo com a presença ou não de pensamentos proibidos e colecionismo (isoladamente ou em conjunto), antes e após o tratamento.

Tabela 22

Médias dos escores da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale considerando as dimensões de sintomas de pensamentos proibidos e colecionismo, codificado como presente ou ausente, no momento pré e pós-operatório (última observação), incluindo todos os pacientes.

Pensamentos proibidos	Colecionismo	N	Tempo	
			Pré-operatório	Última observação
Não	Não	12	31,75	12,42
Sim	Não	36	33,17	20,83
Não	Sim	4	36,00	29,00
Sim	Sim	25	34,40	26,68

Observa-se que o grupo de pacientes que não apresentava sintomas de pensamentos proibidos e também não apresentava sintomas de colecionismo (n=12) foi o grupo que claramente obteve a maior redução nos escores YBOCS após a intervenção cirúrgica (redução média de 19,33 pontos), indicando melhor resposta terapêutica. Pacientes que apresentavam dimensão de pensamentos proibidos mas não de colecionismo (n=36) tiveram redução média de 12,34 pontos, enquanto pacientes que apresentavam colecionismo mas não pensamentos proibidos (n=4) tiveram redução média de apenas 7 pontos, e pacientes que apresentavam ambas as dimensões (n=25) tiveram redução

média de 7,72 pontos. Estes resultados sugerem que a presença de colecionismo, isoladamente, é preditiva de pior resposta, não se observando o mesmo quando a presença de pensamentos proibidos ocorre sem a presença de colecionismo, esclarecendo a interpretação do achado anterior descrito na Tabela 21. O gráfico da Figura 7 mostra a distribuição destes resultados, por paciente.

Figura 7

Distribuição dos escores da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale por paciente, considerando a presença ou ausência das dimensões de sintomas de pensamentos proibidos e colecionismo, codificado como presente ou ausente, no momento pré e pós-operatório (última observação), incluindo todos os pacientes.

YBOCS, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale.

É importante avaliar como eram os escores destes pacientes no momento pré-operatório, de modo a verificar se pacientes com as dimensões de pensamentos proibidos e colecionismo eram mais graves em relação aos outros.

A Tabela 23 mostra a média dos escores YBOCS no momento pré-operatório, de acordo com a presença ou não das dimensões. Como a avaliação da variável YBOCS não apresentou distribuição normal segundo o teste de Shapiro Wilks (Siegel e Castellan, 1988), a distribuição dos escores YBOCS entre as dimensões foram avaliadas pelo método de Mann-Whitney. O gráfico da Figura 8 mostra um boxplot dos escores YBOCS no momento pré-operatório, de acordo com a presença ou não do sintoma de colecionismo.

Tabela 23

Médias dos escores da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale por dimensões de sintomas, codificado como presente ou ausente, no momento pré-operatório, incluindo todos os pacientes.

Presença de sintomas	Dimensão de sintomas							
	Pensamentos proibidos		Simetria		Contaminação		Colecionismo	
	Não (n=15)	Sim (n=62)	Não (n=18)	Sim (n=59)	Não (n=9)	Sim (n=68)	Não (n=47)	Sim (n=30)
Média do YBOCS pré-operatório	32,73	33,71	33,22	33,61	33,00	33,59	32,74	34,73
Desvio padrão	3,59	3,75	3,96	3,67	3,67	3,64	3,66	3,54
Valor de p *	0,313		0,758		0,644		0,019	

* Teste de Mann-Whitney. Em negrito destaque para a diferença entre os escores de YBOCS no momento pré-operatório entre os pacientes com e sem sintomas de colecionismo.

YBOCS, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale.

Figura 8

O gráfico de boxplot mostra a relação entre a presença ou ausência de sintomas da dimensão de colecionismo (eixo X, 0 = sintoma ausente, 1 = sintoma presente) e escore da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS) na avaliação pré-operatória.

YBOCS, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale.

Os dados da Tabela 23 evidenciam que pacientes com sintomas de colecionismo eram pacientes mais graves desde o momento pré-operatório, com escores médios YBOCS de 32,74 para pacientes sem a dimensão e 34,73 para pacientes com a dimensão, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p=0,019$) e representada graficamente na Figura 8. Não houve diferença em relação às outras dimensões, incluindo pensamentos proibidos.

A Tabela 24 mostra os escores YBOCS na última observação, de acordo com a presença ou ausência de sintomas, com comparações também avaliadas pelo método de Mann-Whitney.

Tabela 24

Médias dos escores da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale por dimensões de sintomas, codificado como presente ou ausente, no momento da última observação, incluindo todos os pacientes.

Presença de sintomas	Dimensão de sintomas							
	Pensamentos proibidos		Simetria		Contaminação		Colecionismo	
	Não (n=15)	Sim (n=62)	Não (n=18)	Sim (n=59)	Não (n=9)	Sim (n=68)	Não (n=47)	Sim (n=30)
Média do YBOCS na última observação	16,27	23,45	17,72	23,37	23,44	21,87	19,11	26,67
Desvio padrão	11,84	10,12	14,14	9,28	13,54	10,47	10,92	8,90
Valor de p *	0,039		0,137		0,657		0,003	

* Teste de Mann-Whitney. Em negrito destaque para a diferença entre os escores de YBOCS no momento da última observação entre os pacientes com e sem sintomas de pensamentos proibidos e colecionismo. YBOCS, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale.

Pacientes com sintomas de pensamentos proibidos apresentaram, na última observação, escores YBOCS significativamente maiores que pacientes sem este sintoma (23,45 versus 16,27, $p=0,039$), sendo a mesma observação válida também para pacientes com sintomas de colecionismo (26,67 versus 19,11, $p=0,003$). Como já foi descrito, a aparente influência negativa da dimensão de pensamentos proibidos nos escores YBOCS da última observação é dependente da co-ocorrência da dimensão de colecionismo.

Nas Tabelas 23 e 24 observa-se que a escolha do percentual de redução dos escores YBOCS após a intervenção como a medida de resultado clínico pode conter um viés, uma vez que, por exemplo, uma redução de 10 pontos em um paciente com escore inicial de 40 corresponde a uma redução de 25%, enquanto uma redução de 10 pontos em um paciente com escore inicial de 28 representa uma redução superior a 35%. Para superar esta limitação, a redução dos valores YBOCS entre os momentos pré-operatório e a última observação e a

correlação deste achado com a presença ou ausência de dimensões de sintomas foi analisada utilizando o modelo de análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas (Pinheiro e Bates, 2000), que leva em consideração a correlação ao longo de tempo e a variância diferente entre os tempos. Como a análise anterior demonstrou que apenas as dimensões de pensamentos proibidos e colecionismo pareciam estar associadas a pior desfecho (sendo que pensamentos proibidos pareceu não causar esta interferência quando ocorrendo sem a presença de colecionismo), o modelo inicial proposto teve como objetivo ajustar a distribuição dos escores YBOCS destas duas dimensões.

Para isso, foi proposto um modelo de ANOVA (Modelo 1) para medidas repetidas pelo método de mínimos quadrados generalizados, considerando que a variabilidade é diferente entre os momentos pré-operatório e última observação, e que existe correlação entre os valores do mesmo indivíduo. A Tabela 25 mostra os resultados para o Modelo 1.

Tabela 25

Modelo de análise de variância (ANOVA) com coeficientes ajustados para o Modelo 1, considerando as dimensões de sintomas de pensamentos proibidos e colecionismo, codificando como presente ou ausente, no momento pré e pós-operatório (última observação), incluindo todos os pacientes.

	Estimado	Intervalo de confiança (95%)		Valor p
		Inferior	Superior	
Efeitos Fixos				
Intercept	31,40	29,26	33,54	<0,001
Pensamentos proibidos (Sim)	1,76	-0,69	4,20	0,158
Colecionismo (Sim)	5,00	0,90	9,11	0,017
Procedimento (Pós)	-17,81	-22,98	-12,63	<0,001
Pensamentos proibidos (Sim) X Colecionismo (Sim)	-3,68	-8,15	0,79	0,106
Pensamentos proibidos (Sim) X Procedimento (Pós)	5,44	-0,21	11,09	0,059
Colecionismo (Sim) X Procedimento (Pós)	5,02	0,43	9,61	0,032
Correlação				
ρ	0,18	-0,05	0,39	
Desvio padrão				
σ^2	3,61	3,07	4,25	
Coeficientes multiplicadores da variância				
Pré-procedimento	1,00	-	-	
Pós-procedimento	2,72	2,17	3,41	

ρ , Rho, teste de Spearman; σ^2 , Sigma ao quadrado.

Os resultados do Modelo 1 fornecem evidências de que o efeito da presença da dimensão de pensamentos proibidos de fato não interfere diretamente na redução dos escores YBOCS, deixando ainda mais clara a influência da presença de colecionismo sobre o desfecho. As medidas dos efeitos fixos da presença da dimensão de pensamentos proibidos, da associação de pensamentos proibidos e colecionismo, e da associação de pensamentos proibidos com a avaliação pós-procedimento, não atingiram significância estatística (respectivamente $p=0,158$, $p=0,106$ e $p=0,059$). Por sua

vez, as medidas dos efeitos da presença de colecionismo e da associação de colecionismo com a avaliação pós-procedimento foram estatisticamente significantes (respectivamente, $p=0,017$ e $p=0,032$).

Assim, considerando os resultados descritos na Tabela 22 e os achados do Modelo 1 da ANOVA, a dimensão de pensamentos proibidos foi retirada como variável explicativa, bem como sua interação com o tempo e com colecionismo, de modo a construir o Modelo 2, como mostra a Tabela 26.

Tabela 26

Modelo de análise de variância (ANOVA) com coeficientes ajustados para o Modelo 2, considerando a dimensão de sintomas de colecionismo, codificando como presente ou ausente, no momento pré e pós-operatório (última observação), incluindo todos os pacientes.

	Estimado	Intervalo de confiança (95%)		Valor p
		Inferior	Superior	
Efeitos Fixos				
Intercept	32,74	31,70	33,79	<0,001
Colecionismo (Sim)	1,99	0,32	3,66	0,020
Procedimento (Pós)	-13,64	-16,53	-10,75	<0,001
Colecionismo (Sim) X Procedimento (Pós)	5,57	0,94	10,20	0,002
Correlação				
ρ	0,22	0,00	0,42	
Desvio padrão				
σ^2	3,61	3,08	4,24	
Coeficientes multiplicadores da variância				
Pré-procedimento	1,00	-	-	
Pós-procedimento	2,82	2,26	3,52	

ρ , Rho, teste de Spearman; σ^2 , Sigma ao quadrado.

Os resultados do Modelo 2 fornecem evidências de que há um efeito da presença da dimensão de colecionismo sobre os resultados dos escores YBOCS, desde seu momento inicial, com 1,99 pontos a mais ($p=0,02$), bem como sobre o efeito do tratamento: enquanto o efeito do tratamento em todos os pacientes é em média a redução de aproximadamente 13 pontos no escore YBOCS, a presença de colecionismo torna o tratamento menos eficaz, e a redução média do escore YBOCS passa a ser de aproximadamente 7 pontos. O gráfico da Figura 9 mostra os perfis médios dos IC 95% das estimativas obtidas para o Modelo 2, ilustrando o efeito negativo da presença de colecionismo sobre o desfecho.

Figura 9

Perfis médios dos intervalos de confiança de 95% das estimativas obtidas para o Modelo 2.

YBOCS, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale.

Em ambos os modelos nota-se que a variabilidade é quase 3 vezes maior no momento da última observação (2,87 para o Modelo 1 e 2,82 para o Modelo 2), mostrando que o efeito do tratamento é instável, ou seja, que a resposta terapêutica à cirurgia límbica é pouco equivalente (pouco parecida) entre todos os pacientes. O coeficiente de correlação baixo, nos dois modelos (0,18 para o Modelo 1 e 0,22 para o Modelo 2), indica que o valor inicial do escore YBOCS tem pouca influência sobre seu valor final.

6 - Discussão

6.1 - Dimensões de sintomas e neurocirurgia límbica

Nos últimos anos, a utilização de estratégias dimensionais auxiliou na melhor compreensão de características fenomenológicas e neurobiológicas do TOC (Miguel e cols., 2005). Por sua vez, técnicas de neurocirurgia límbica tornaram-se mais eficazes e seguras, por exemplo, por meio do aperfeiçoamento da capsulotomia por GK levando a criação da GVC (Lopes e cols., 2009¹) e introdução da EEP, com resultados preliminares animadores (Goodman & Alterman, 2012). O respeito à ética e a elaboração de protocolos de pesquisa com critérios rigorosos de identificação de refratariedade para a indicação de cirurgias, permitiram a reaproximação da psiquiatria com a neurocirurgia, após um hiato de décadas (Fins, 2003; Greenberg e cols., 2003; Miguel e cols., 2004). As pesquisas realizadas com o objetivo de aumentar a efetividade das neurocirurgias concentraram-se na tentativa de identificação de melhores alvos cerebrais e redução de efeitos colaterais (de Koning e cols., 2011), mas pouca atenção foi dada para o aprimoramento dos critérios de seleção de pacientes por meio da identificação de possíveis fatores preditivos de resposta clínica. Conhecimentos adquiridos através da estratificação de sintomas de acordo com dimensões não foram aplicados aos protocolos de pesquisa de neurocirurgias límbicas e, até o momento, apenas um estudo

¹ Gentil AF. é co-autor.

procurou avaliar explicitamente essa questão, ainda que de modo retrospectivo (Rück e cols., 2012).

Esta tese teve por objetivo investigar e informar sobre esta aparente lacuna na literatura. Os resultados obtidos neste estudo produziram evidências de que existe uma associação entre a presença da dimensão de colecionismo e uma pior resposta clínica ao tratamento neurocirúrgico. O efeito inicialmente observado para a dimensão de pensamentos proibidos mostrou-se dependente da co-ocorrência de colecionismo: a análise utilizando o modelo de ANOVA confirmou que apenas a presença da dimensão de colecionismo exerceu influência negativa significativa sobre o resultado clínico final após as neurocirurgias, e esse efeito se manteve mesmo quando controlado para os valores iniciais de YBOCS maiores deste grupo. As dimensões de sintomas de simetria e contaminação não mostraram associação significativa com a redução dos escores YBOCS após as intervenções. Esses resultados apontam para a existência de uma relação entre características de SOC no momento pré-tratamento e resposta terapêutica, neste caso às intervenções cirúrgicas, à semelhança das evidências que já existem sobre a interferência da presença da dimensão de colecionismo em tratamentos farmacológicos e psicoterápicos (Mataix-Cols e cols., 1999; Alonso e cols., 2001; Rufer e cols., 2006; Stein e cols., 2007; 2008; Landeros-Weisenberger e cols., 2010).

Este estudo é o primeiro a fornecer informações sobre dimensões de sintomas de TOC em pacientes submetidos à neurocirurgia límbica em diferentes centros de pesquisa, utilizando diferentes técnicas e alvos

neuroanatômicos, e utilizar informações com um número expressivo de pacientes (N=77). Os centros de pesquisa que colaboraram para o estudo forneceram informações de pacientes de diferentes regiões geográficas (FMUSP, estados do sudeste do Brasil, principalmente São Paulo; MGH, estados americanos, principalmente da costa leste; STOCK, arredores de Estocolmo e países vizinhos à Suécia), submetidos a diferentes tipos de neurocirurgia límbica, realizadas por diferentes neurocirurgiões, utilizando diferentes aparelhos e materiais, e acompanhados por diferentes equipes multidisciplinares. A amostra analisada nesta tese pretendeu ser bem representativa da heterogeneidade de apresentações de TOC ao incluir sujeitos de diferentes culturas, conferindo aos resultados maior possibilidade de generalização. Como os critérios de indicação de cirurgia e definição de refratariedade ao tratamento convencional utilizados pelos centros colaboradores foram muito semelhantes, seguindo orientações internacionalmente aceitas sobre indicação de neurocirurgia límbica, observou-se que, do ponto de vista de gravidade do TOC no momento pré-operatório, não houve diferença para o valor médio do escore YBOCS pré-operatório entre os 3 centros. O valor inicial dos escores YBOCS teve pouca influência sobre o escore final, como demonstrado pelo baixo valor dos coeficientes de correlação nos modelos de ANOVA. O efeito do tratamento cirúrgico, apesar das inúmeras diferenças possíveis entre os pacientes e centros, também foi semelhante, considerando que as técnicas utilizadas são as mais modernas e aceitas para cada tipo de intervenção. Não houve diferença significativa entre os centros no que diz respeito à medida de melhora clínica por meio dos escores YBOCS da

última observação ou porcentual de redução da YBOCS entre os dois momentos, apesar de ter existido uma tendência de melhor resposta em pacientes submetidos à capsulotomia do que à cingulotomia, com médias de melhora do YBOCS de 32,1% e 45,3% (FMUSP e STOCK respectivamente, capsulotomia em todos os pacientes e um paciente de STOCK submetido à capsulotomia e cingulotomia) e 28,3% (MGH, cingulotomia em todos os pacientes). Como era de se esperar, a resposta ao tratamento não foi homogênea entre os pacientes, como atestado pelo aumento do desvio padrão dos escores YBOCS no momento da última observação. O seguimento médio entre os 3 centros de pesquisa, de 34,8 meses, provavelmente permitiu que os efeitos das intervenções já estivessem estabelecidos no momento da última observação. Assim, foi possível avaliar se diferenças entre características de dimensões de sintomas, em particular a presença de colecionismo, poderiam explicar, pelo menos em parte, as tendências às diferenças de efetividade do tratamento cirúrgico.

A comparação entre a evolução dos escores de gravidade de sintomas medidos pela YBOCS entre o momento pré-operatório e última observação mostraram, em uma primeira análise, que a presença de pensamentos proibidos e colecionismo influenciaram de modo significativo a resposta clínica às intervenções, estando associadas a um pior desfecho, à semelhança de achados prévios em estudos farmacológicos (Nestadt e cols., 2000; Eisen e cols., 2006; Landeros-Weisenberger e cols., 2010). Entretanto, o efeito aparentemente causado pela dimensão de pensamentos proibidos mostrou-se

dependente da co-ocorrência da dimensão de colecionismo, ou seja, a dimensão de pensamentos proibidos isoladamente não interferiu de modo significativo na piora da resposta clínica. Uma análise subsequente, com o ajuste de um modelo de ANOVA, permitiu concluir que de fato apenas a dimensão de colecionismo exerceu influência negativa e modificou significativamente a resposta clínica às cirurgias na amostra estudada (redução YBOCS em média de 6 pontos a menos que o restante da amostra). Esse efeito se manteve quando ajustado para a gravidade inicial dos pacientes com colecionismo. Observou-se que o pequeno grupo de pacientes que não apresentavam nem sintomas de pensamentos proibidos, nem sintomas de colecionismo, representando 14% da amostra, foram os pacientes que claramente apresentaram a melhor resposta ao tratamento, com uma redução média YBOCS de quase 20 pontos entre os momentos observados. Os modelos de ANOVA também deixaram claro que o efeito do tratamento foi instável, fortalecendo o argumento de que amostras de pacientes submetidos a neurocirurgia são de fato heterogêneas, apesar da semelhança de seus escores de gravidade, refratariedade e prejuízo de qualidade de vida.

Os pacientes dos centros de pesquisa da FMUSP e MGH apresentaram frequências de dimensões de sintomas semelhantes, com predomínio de pensamentos proibidos, simetria e contaminação, sobre colecionismo. Os pacientes de STOCK apresentaram frequências significativamente diferentes, com contaminação em primeiro lugar, seguida de pensamentos proibidos e, por último, frequências de colecionismo e simetria iguais. Não foi possível determinar as causas dessa diferença, mas a baixa frequência do sintoma de

simetria está em desacordo com observações de estudos sobre prevalências de sintomas, nos quais sintomas de simetria e ordenação tem mostrado-se sempre entre os mais dominantes (por exemplo, Fontenelle e cols., 2004; Storch e cols., 2007; Samuels e cols., 2007; Miguel e cols., 2008; Wheaton e cols., 2008; Matsunaga e cols., 2010b). É possível que as diferenças nas frequências de sintomas observados entre os centros da FMUSP e MGH e o centro de STOCK se devam ao fato de que neste último parte das entrevistas para o preenchimento do questionário YBOCS-SC foi realizado tardiamente no seguimento, em 11 casos em que a escala não havia sido preenchida na avaliação pré-operatória, como o coordenador daquele centro descreveu em sua publicação mais recente (Rück e cols., 2012). Mesmo assim, não existe explicação para a menor frequência de sintomas de simetria na amostra de STOCK, levando-se em conta que as dimensões de SOC tendem a se manter estáveis ao longo do curso do transtorno (Bloch e cols., 2008).

A análise da influência das dimensões de sintomas sobre o resultado clínico realizada na amostra de STOCK demonstrou que a dimensão de simetria esteve associada à pior desfecho (Rück e cols., 2012). Os autores descrevem também que em algumas análises a presença de colecionismo foi a maior preditora de má resposta clínica. As diferenças entre esses achados e os resultados desta tese podem ser explicados por: 1. o método utilizado por Rück e colegas utilizou o número de itens selecionados da YBOCS-SC para codificar a intensidade do efeito de cada dimensão sobre o resultado clínico. Esse método pode superestimar o efeito da dimensão de simetria e subestimar o

efeito de colecionismo, uma vez que o número de categorias sobre simetria é de 5 (com 7 questões na YBOCS-SC), e sobre colecionismo, de 2 (2 questões na YBOCS-SC); 2. a avaliação dos dados de STOCK nesta tese revelaram que dos 9 pacientes que apresentavam sintomas de simetria, 5 pacientes tinham co-ocorrência de sintomas de colecionismo. A influência da presença de colecionismo sobre os resultados obtidos para a dimensão de simetria não foi explicitamente descrita no trabalho publicado por Rück e colegas (Rück e cols., 2012), mas pode ter sido determinante para os resultados obtidos, à semelhança dos achados encontrados nesta tese sobre a co-ocorrência de pensamentos proibidos e colecionismo; e 3. a amostra de pacientes de STOCK apresentou frequências de simetria significativamente menores que as encontradas nos centros da FMUSP e MGH, e menores que as encontradas na literatura, reduzindo o poder de generalização dos resultados obtidos.

Na amostra de pacientes analisados para esta tese, nenhum apresentava colecionismo como o sintoma mais proeminente (baseado nos escores da DYBOCS para os pacientes da FMUSP, acesso às histórias psiquiátricas dos pacientes do MGH e comunicação pessoal com o pesquisador responsável pelo estudo de STOCK, uma vez que a avaliação dos escores da YBOCS-SC não permite esse tipo de avaliação) e nos três centros de pesquisa essa dimensão foi a menos frequente (com igual frequência de simetria para pacientes de STOCK). As prevalências de obsessões e compulsões de colecionismo em pacientes com TOC são comumente mais baixas que a presença de outras dimensões, variando entre 8,6% (Li e cols., 2009) a até 40% (Lochner e cols.,

2005) dependendo da amostra e definição de sintomas. Pacientes com colecionismo primário tendem a ter menos discernimento e procuram menos ajuda, e é possível que uma parte dos pacientes com dimensão de colecionismo secundário ao TOC apresentem a mesma tendência (Jakubovski e cols., 2011; Dimauro e cols., 2013; Fontenelle e cols., 2013). Como as frequências de colecionismo observadas na amostra deste estudo variaram entre 29,4% (FMUSP) e 43,2% (MGH), supõe-se que as frequências observadas decorreram da prevalência esperada para amostras de pacientes com TOC em geral. Mesmo entre pacientes com sintomas de colecionismo, apenas uma minoria que varia entre 5 a 15% refere que este sintoma é o mais proeminente (Steketee e Frost, 2003; Saxena, 2007; Pertusa e cols., 2010b). Na amostra com 1001 pacientes do CTOC (Miguel e cols., 2005), aplicando de modo prospectivo a escala DYBOCS, 52,7% dos pacientes apresentavam algum sintoma de colecionismo, mas em apenas 3,7% tais sintomas eram mais importantes que sintomas de outras dimensões, e somente quatro pacientes do total da amostra apresentavam colecionismo como expressão única dos sintomas de TOC (Torres e cols., 2012). Os sintomas de colecionismo em geral são pouco intensos em colecionismo secundário ao TOC, quando comparado com casos de colecionismo primário, que passaram a ser classificados pela DSM-5 como TC (Matsunaga e cols., 2010b). Neste estudo, nenhum paciente com colecionismo ocorrendo sem a presença de TOC foi incluído, e, portanto, os resultados não são aplicáveis a pacientes com TC.

Apesar da baixa frequência de pacientes com colecionismo em estudos sobre neurocirurgia límbica provavelmente decorrerem exclusivamente das baixas prevalências epidemiológicas dessa dimensão, é possível que outros fatores estejam presentes. Considerando que pacientes com sintomas de colecionismo podem apresentar pior resposta à tratamentos convencionais (Mataix-Cols e cols., 1999; Alonso e cols., 2001; Rufer e cols., 2006; Stein e cols., 2007; 2008; Landeros-Weisenberger e cols., 2010), a presença de sintomas mais pronunciados de colecionismo em um candidato à cirurgia pode reduzir suas probabilidades de ser selecionado para o tratamento, caracterizando assim um viés de seleção. A maioria dos estudos na área, contudo, não relata o perfil de sintomas dos pacientes operados, impedindo essa investigação. Não há evidências na literatura sobre o efeito das neurocirurgias límbicas em pacientes com sintomas mais pronunciados de colecionismo. Greenberg e colegas, em 2010, no maior estudo sobre o uso de EEP para o tratamento de TOC publicado até o momento (Greenberg e cols., 2010), descrevem que nenhum dos 21 pacientes operados e seguidos por 8 anos nos 4 centros de pesquisa da Europa e EUA apresentavam o sintoma de colecionismo como predominante. Estudos futuros são necessários para determinar a eficácia da EEP neste tipo de fenótipo e, possivelmente, em pacientes com TC, mas essas pesquisas devem ser realizadas com cautela, tendo em vista as evidências de maior refratariedade associada ao colecionismo.

Efeitos colaterais e complicações cirúrgicas ocorreram em pacientes dos 3 centros de pesquisa. A maioria dos efeitos colaterais dos pacientes operados

na FMUSP e incluídos nesta tese foram leves e temporários (Lopes e cols., submetido¹), incluindo dois pacientes que tiveram episódios de mania, controlados com estabilizadores de humor. Porém, um paciente evoluiu com radionecrose e edema ao redor do alvo cirúrgico, desenvolvendo sintomas de delírio, confabulações, halucinações visuais, déficits de memória e dificuldades em funções executivas. Esses sintomas regrediram após o tratamento com corticoesteróides e a área de radionecrose evoluiu para um cisto não hipertensivo. O grupo da Universidade de Brown, que desenvolveu a técnica de GVC, também identificou a formação tardia de cistos intracerebrais em três indivíduos da sua amostra (Benjamin Greenberg e Steven Rasmussen, comunicação pessoal, 2009) sendo esta, atualmente, a maior preocupação quanto à segurança das neurocirurgias límbicas com o uso de GK. Informações sobre efeitos colaterais e complicações não foram sistematicamente coletadas nos pacientes do MGH e STOCK incluídos nesta tese, mas os dados que puderam ser obtidos são relevantes. A experiência do MGH relatada por Sheth e colegas (Sheth e cols., 2013¹) em 64 pacientes com TOC submetidos à cingulotomia, incluindo os 37 pacientes analisados nesta tese, identificou 19 eventos adversos, a maioria também leve e auto-limitada, incluindo déficits de memória, abulia temporária e retenção urinária. Dentre as complicações consideradas graves, três ocorreram em pacientes incluídos neste estudo: hidrocefalia necessitando a colocação de um catéter de derivação externa, epilepsia, e um caso de suicídio 3 meses após a cirurgia, em uma paciente com comorbidade de depressão grave. Outras duas complicações graves ocorreram

¹ Gentil AF. é co-autor.

em pacientes do MGH, não analisados nesta tese: infecção no sítio cirúrgico com empiema subdural, necessitando a realização de uma craniotomia para limpeza, e outra ocorrência de suicídio, 8 dias após a cirurgia, em uma paciente com co-diagnóstico de Transtorno Bipolar. Os efeitos colaterais e complicações dos pacientes operados em STOCK incluídos nesta tese também foram, em sua maioria, leves e auto-limitados, conforme publicações daquele centro (Rück e cols., 2008 e 2012), mas 4 casos foram considerados graves: uma ocorrência de radionecrose, com sintomas de apatia, alteração de memória e prejuízo de funções executivas (à semelhança do caso ocorrido na FMUSP), um caso de edema perilesional um ano após a radiocirurgia, com apatia, incontinência e crises epiléticas, e dois casos de desinibição sexual grave. Ocorreu na experiência de STOCK um caso de suicídio após o procedimento.

A observação de uma incidência menor de feitos colaterais graves em pacientes operados na FMUSP pode decorrer de um menor tempo de seguimento em comparação com os centros do MGH e STOCK, mas também pode indicar que o aperfeiçoamento da técnica de GK, com o desenvolvimento da GVC, associou-se a uma melhora do perfil de segurança. Fica evidente pela análise da experiência dos centros que colaboraram com informações de pacientes para este estudo que neurocirurgias límbicas ablativas apresentam riscos consideráveis de efeitos colaterais e complicações graves. Conforme já discutido na introdução, a técnica de EEP parece ter um melhor perfil de segurança se comparado às cirurgias ablativas, mas também tem riscos potenciais, que não devem ser descartados.

¹ Gentil AF. é co-autor.

Se por um lado é evidente que os riscos de efeitos colaterais e complicações devem ser seriamente considerados no momento da indicação da neurocirurgia límbica, por outro, também deve ser considerado o intenso sofrimento causado pelos SOC. Neurocirurgias límbicas representam a última alternativa de tratamento com perspectivas reais de oferecer melhora clínica e alívio de sintomas graves e incapacitantes. A ocorrência de suicídios após a cirurgia, pouco tempo após os procedimentos, pode estar associada a percepção de que as cirurgias de fato representam uma “última chance” de melhora, com risco de consequente impacto psicológico negativo quando não se obtém resposta terapêutica favorável, em particular em pacientes com comorbidade de depressão. A ocorrência de suicídio não está limitada a pacientes operados com técnicas ablativas, e já foi relatada para pacientes tratados com EEP para distúrbios de movimento e depressão (Burkhard e cols., 2004; Voon e cols., 2008; Cusin e Dougherty, 2012). Portanto, fica ainda mais clara a importância de buscar identificar possíveis fatores preditivos de resposta clínicos, como apresentados nesta tese, ou biológicos, como se planeja para o futuro, de modo que critérios de indicação de cirurgia possam ser aprimorados visando não apenas a aumentar as taxas de eficácia, mas, ao mesmo tempo, reduzir a realização de procedimentos desnecessários e suas possíveis consequências negativas.

Um dos maiores impedimentos para a realização de comparações entre estudos clínicos de neurocirurgia límbica para transtornos psiquiátricos é a utilização de diferentes instrumentos de avaliação de sintomas por diferentes

centros de pesquisa. No caso do TOC, uma das vantagens em relação a pesquisa sobre depressão refratária é a utilização praticamente universal da escala YBOCS como critério de definição de gravidade de sintomas. Proposta por Goodman e colegas em 1989 (Goodman e cols., 1989), a YBOCS tornou-se rapidamente um instrumento válido e confiável para a avaliação da gravidade clínica do TOC. Apesar de propostas para a adoção da YBOCS-II (Storch e cols., 2010), contendo aprimoramentos no conteúdo e metodologia de avaliação de sintomas, a YBOCS continua sendo o instrumento de referência para pesquisas sobre TOC. Todos os estudos clínicos publicados desde 1998 sobre neurocirurgia límbica para o tratamento de TOC relatam a gravidade dos SOC utilizando escores YBOCS, com exceção de apenas um (Sturm e cols., 2003). Por outro lado, existe mais de um tipo de definição sobre dimensões de sintomas, tendo sido adotada para esta tese a definição proposta por Bloch e colegas (Bloch e cols., 2008). Apenas o centro de pesquisa da FMUSP definiu em seu protocolo de pesquisa, *a priori*, investigar dimensões de sintomas, utilizando para isto a escala de DYBOCS. A DYBOCS, proposta por Rosario-Campos e colegas em 2006 (Rosario-Campos e cols., 2006), utiliza 88 itens para avaliar a frequência, desconforto e interferências de sintomas dentro de uma estrutura de seis dimensões principais, cada uma com um escore que varia de 0 a 15, incluindo uma dimensão distinta para colecionismo, mostrando alta consistência interna e validade. A avaliação de SOC por meio da aplicação da DYBOCS fornece um panorama mais detalhado sobre a presença e influência de cada tipo de sintoma sobre o quadro clínico do paciente, em comparação

com os dados coletados pela YBOCS e YBOCS-SC. Os outros dois centros, MGH e STOCK, não definiram como objetivo durante a elaboração de seus protocolos de pesquisa o estudo da relação entre sintomas e resultado clínico. A avaliação *a posteriori* dessa relação foi possível por meio da extração de informações sobre SOC coletados de todos os pacientes pela YBOCS-SC. Assim, a classificação dos pacientes na amostra desta tese foi realizada através da identificação de presença ou ausência de sintomas dentro de cada dimensão, não levando em consideração para as análises a gravidade individual de cada sintoma dentro da apresentação de cada paciente. Isso seria possível somente se todos os pacientes tivessem sido avaliados pela DYBOCS. Um dos principais objetivos desta tese era avaliar a influência do colecionismo no desfecho clínico, mas a dimensão de colecionismo é a que recebe menos importância na YBOCS-SC, variando entre os escores de 0 a 2, enquanto, por exemplo, pensamentos proibidos variam de 0 a 27. Mesmo assim, a definição da presença de dimensões de sintomas como ausente ou presente, apesar de não ser ideal e trazer consigo menor poder estatístico, permitiu a realização de comparações válidas, considerando o tamanho total da amostra. Parte da solução para a melhor investigação da relação entre dimensões de sintomas e resposta clínica à neurocirurgias límbicas poderia ser encontrada através da reformulação dos critérios de indicação de cirurgia nos protocolos de pesquisa, incluindo a sistematização da avaliação de SOC através de escalas como a DYBOCS. A utilização difundida da DYBOCS como instrumento de avaliação de SOC no momento pré-operatório e durante o seguimento pós-operatório permitiria avaliar

a influência de cada dimensão de sintomas levando em consideração não apenas a presença ou ausência da dimensão (como foi feito nesta tese), mas sim a importância de cada dimensão dentro do universo de sintomas de cada paciente. Por enquanto, a DYBOCS tem sido utilizada em poucos centros de pesquisa. A escala de Padua revisada (Burns e cols., 1996), outro instrumento de avaliação de SOC utilizado principalmente na Europa, é menos adequada para a estratificação de sintomas nas quatro dimensões propostas por Bloch e colegas em 2008.

Parece paradoxal que estudos sobre neurocirurgia límbica, considerando a demanda por maior empenho na elaboração e autorização de protocolos de pesquisa, não tenham até agora demonstrado maior interesse em estudar a relação entre dimensões de sintomas e resposta clínica às cirurgias. Sabe-se no entanto que, apesar da primeira descrição sobre fatores/dimensões de sintomas ter sido feita por Baer em 1994, a disseminação desse conceito e ampla utilização desta estratégia é recente, guiada pela publicação de Bloch e colegas sobre o tema em 2008. Assim, é razoável assumir que a maioria dos estudos sobre neurocirurgia límbica foram concebidos e tiveram início antes do conceito de dimensões adquirir a importância atual. Virtualmente todas as pesquisas sobre neurocirurgia límbica publicadas antes de 2010 não abordaram a questão da heterogeneidade e complexidade das apresentações de SOC nas amostras dos pacientes operados, mas estudos publicados mais recentemente começaram a atentar para isto. Mesmo assim, apenas um estudo teve como objetivo analisar essa questão (Rück e cols., 2012) e apenas outros três estudos

(Greenberg e cols., 2010; Denys e cols., 2012; Sheth e cols, 2013¹) fizeram comentários entre a possível relação de SOC e resultado clínico, confirmando o surgimento recente de mais interesse pelo estudo desse tema. Outra possível explicação para a ausência de correlações de desfecho clínico e tipos de SOC em estudos de neurocirurgia límbica é o pequeno tamanho amostral da maioria dos estudos, impedindo análises mais complexas. Por fim, outra possibilidade para essa aparente lacuna é que pacientes candidatos a intervenção cirúrgica necessariamente encontram-se no extremo do espectro de gravidade do TOC, obrigatoriamente com grave comprometimento de qualidade de vida e comprovadamente refratários a todos os tratamentos convencionais disponíveis. A maioria desses pacientes têm múltiplas comorbidades psiquiátricas e apresentações complexas de sintomas, muitas vezes apresentado sintomas de várias dimensões, como observado na amostra estudada nesta tese. Tais pacientes, *per si*, formariam portanto um grupo de pacientes, dentro da totalidade de pacientes com TOC, composto pelos casos de maior gravidade. O erro desta interpretação seria considerar que esse grupo de pacientes, que preenchem critérios de indicação de cirurgia, é homogêneo. Apesar da representatividade de cada dimensão de sintomas dentro de amostras de pacientes operados ser em grande parte composta por sobreposição de dimensões, vimos nesta tese que é possível distinguir padrões de SOC mais presentes em alguns pacientes do que em outros, e essa estratégia deve continuar a ser explorada.

¹ Gentil AF. é co-autor.

Foi com este objetivo que foram incluídas nesta tese diferentes amostras, de modo a atingir um tamanho amostral relevante, permitindo a comparação dos achados sobre dimensões de sintomas com o desfecho clínico. Utilizando uma análise pelo método de ANOVA, foi possível identificar uma relação entre colecionismo com pior resultado clínico.

As evidências acumuladas sobre pesquisas com estratégias dimensionais no TOC, somadas aos resultados desta tese, apontam para a importância de investigar o possível papel de características de SOC como fatores preditivos de resposta clínica em tratamentos neurocirúrgicos para o TOC refratário, seja qual for a técnica utilizada. Em especial, será importante estudar a real influência da dimensão de colecionismo sobre o resultado clínico.

6.2 - Limitações

Dentre as diversas limitações deste estudo, podemos considerar como sendo as mais relevantes:

1. A utilização de duas escalas para a definição de presença ou ausência de sintomas de cada uma das quatro dimensões de sintomas na avaliação dos pacientes. O método ideal para definição e quantificação da importância de cada dimensão de sintoma seria a utilização da escala DYBOCS em todos os casos, porém, essa escala foi aplicada somente nos casos da FMUSP, tendo-se utilizado, de modo retrospectivo, a avaliação dos escores YBOCS-SC para classificação em dimensões de sintomas nos centros do MGH e STOCK. Essa

limitação também impossibilitou a análise da relação entre a intensidade dos sintomas de colecionismo com a redução porcentual do YBOCS no pós-operatório.

2. As análises deste estudo são retrospectivas. A realização de um estudo prospectivo seria inviável no período disponível para a realização desta tese, considerando o número pequeno de neurocirurgias límbicas realizadas anualmente pelos principais centros de pesquisa envolvidos. Pacientes submetidos a EEP não foram incluídos no estudo, entre outras razões, porque os resultados clínicos das pesquisas atualmente em andamento nos EUA e Europa continuam sendo confidenciais.

3. Os pesquisadores do centro de pesquisa de STOCK aplicaram a YBOCS-SC de modo retrospectivo em 11 pacientes, podendo ter ocorrido viés de memória.

4. Somente o YBOCS da última observação foi considerado para a avaliação de resultado clínico. A avaliação do curso clínico após as cirurgias, incluindo possíveis períodos de recaída e melhora, não foi realizada devido à falta informações detalhadas do seguimento de pacientes pelos centros do MGH e STOCK. Da mesma forma, informações detalhadas sobre os tratamentos farmacológicos e psicoterápicos aos quais os pacientes dos centros do MGH e STOCK foram submetidos após as cirurgias não estavam disponíveis.

5. Pelos motivos já expostos, não foram avaliadas outras variáveis que poderiam ter influenciado no resultado, incluindo entre outras: idade de início de SOC, duração do TOC, curso do TOC, grau de instrução, emprego, grau de

funcionalidade prévio, comorbidades do eixo I e II, avaliação neuropsicológica, outras escalas de medida de resultado, etc.

Por fim, seria interessante observar também se outras características clínicas presentes no momento pré-operatório poderiam estar associadas a pior resposta clínica aos tratamentos neurocirurgicos do TOC. Por exemplo, seria interessante observar a relação entre o TOC associado a presença de tiques e/ou Síndrome de Tourette à resposta ao tratamento cirúrgico, sabendo que essa associação está vinculada a maior proporção de sexo masculino, menor idade de início de sintomas, diferenças neuroquímicas e diferenças em padrões de resposta aos tratamentos convencionais (Miguel e cols., 1995; 1997; 2000; Leckman e cols., 1995; 1997. Rosario-Campos, 2004; Diniz e cols., 2006). Do mesmo modo, deve ser estudada a relação entre o desfecho pós-operatório com a presença de fenômenos sensoriais na sintomatologia, como sentimentos de incompletude, ou à necessidade de realizar atos até que “tudo esteja em ordem”. Há evidências sobre a associação de fenômenos sensoriais e colecionismo (Torres e cols., 2012) e, de modo interessante, no estudo multicêntrico sobre EEP, em 3 pacientes a estimulação teve que ser interrompida por ausência de benefício clínico, sendo que 2 destes 3 pacientes o quadro clínico era dominado por sintomas de incompletude (Greenberg e cols., 2010).

A falta de homogeneidade de outras características, decorrente da reunião de dados de três centros de pesquisa localizados em regiões geográficas distintas, como por exemplo diferenças culturais, demográficas, de perfil multidisciplinar na atenção e tratamentos realizados antes e após as

cirurgias, incluindo medicamentos e técnicas de terapia cognitivo-comportamental utilizadas, de equipes cirúrgicas e materiais utilizados para as intervenções, de tipos de intervenção e variações no detalhamento de alvos cirúrgicos, dentre inúmeras outras possíveis variações, a princípio, poderia ser vista como uma desvantagem para a interpretação dos dados coletados e resultados obtidos. Porém, pode-se considerar que, mesmo na concomitância de tantos fatores potencialmente confundidores, foi possível identificar que a presença da dimensão de colecionismo, isoladamente, interferiu no resultado clínico obtido com o tratamento, podendo ter-se sobressaído, dentre todas as variáveis, como um fator preditivo de resposta. Essa inferência otimista sobre a interpretação dos resultados observados somente terá validade com a realização de estudos futuros que abordem essa questão de modo prospectivo e, idealmente, utilizando a DYBOCS como instrumento para avaliação dos SOC.

6.3 - Perspectivas futuras

Um possível caminho para a neuropsiquiatria no futuro seria a reconceitualização dos fenótipos em psiquiatria, com sub-componentes baseados em caracterização neurofisiológica, refletindo redes e circuitos cerebrais, determinados por expressão gênica. A identificação desses fenótipos e seus correlatos neurobiológicos permitiria o desenvolvimento de fatores preditivos não somente clínicos, como esta tese buscou investigar, mas também neurobiológicos. A união destes achados com medidas neuropsicológicas, de

neuroimagem, e avaliações intraoperatórias mais detalhadas, indo além dos atuais microrregistros de atividade neuronal, poderia permitir a identificação de novos alvos cerebrais para intervenção em fenótipos específicos, buscando maior especificidade, eficácia e segurança, além de permitir intervenções cada vez mais precoces.

O futuro das técnicas de neurocirurgia límbica dependerá da contínua validação de sua eficácia e segurança. A revisão da literatura dos últimos 10 anos deixa claro que a qualidade metodológica dos estudos de EEP tem sido superior a dos estudos com cirurgias ablativas. A única aparente exceção é o estudo randomizado e duplamente encoberto recentemente finalizado em nosso meio por Lopes e colegas, que produziu a primeira evidência de que a GVC tem eficácia superior ao placebo (Lopes e cols., submetido¹). Considerando a situação atual, é provável que nos próximos anos a EEP expanda seu alcance no tratamento dos transtornos psiquiátricos refratários, levando os tratamentos ablativos para o segundo plano. Falam a favor desta previsão a história recente das cirurgias para o tratamento de distúrbios de movimento (incluindo a Doença de Parkinson), na qual a EEP tornou-se o tratamento de escolha (Hariz, 2012). Também é importante levar em consideração a influência da indústria, considerando os altos investimentos e lucros associados ao desenvolvimento e comercialização dos aparelhos de EEP (Medtronic, 2013a e 2013b).

Neste futuro mais próximo, dominado pela EEP, espera-se a descoberta de novos alvos, mais eficazes e seguros, e a expansão de sua aplicação para o tratamento de outras doenças, incluindo o tratamento de obesidade, anorexia

¹ Gentil AF. é co-autor.

nervosa, abuso de substâncias, epilepsia, doença de Alzheimer e lesões cerebrais causadas por traumatismo cranioencefálico (Sankar e cols., 2012). No 68º Congresso da “Society of Biological Psychiatry”, realizado em São Francisco, EUA, em maio de 2013, foi apresentado um modelo animal em ratos no qual sensores localizados nos lobos frontais permitiram o controle voluntário da estimulação de alvos límbicos através da EEP, provando um conceito no qual o próprio paciente assumiria o controle da estimulação de acordo com suas necessidades (Widge & Moritz, 2013). Esse tipo de estratégia, permitindo o controle da EEP de modo voluntário através de treinamento cognitivo (“biofeedback”), poderia ser útil, por exemplo, no tratamento de dependência química.

Em um futuro um pouco mais distante, é possível imaginar a substituição dos aparelhos de EEP por técnicas totalmente não invasivas. Apesar de virtualmente não causar lesão cerebral no trajeto de sua inserção, a colocação dos eletrodos de EEP requer a trepanação do crânio, sempre existindo o risco de complicações (Mallet e cols., 2008). O desenvolvimento de outras técnicas de modulação neuronal não invasivas, como o aperfeiçoamento das técnicas de estimulação magnética transcraniana, permitindo a estimulação de alvos mais profundos (Ciampi de Andrade e cols., 2012), estimulação transcraniana com corrente direta (Kammer & Spitzer, 2012), ou outras que possam vir a existir, poderá suplantará a EEP, oferecendo o mesmo tipo de intervenção com menos risco. Para um futuro ainda mais distante, já existem iniciativas para o desenvolvimento de um novo tipo de intervenção farmacológica, utilizando

drogas que modulariam os potenciais de ação de neurônios específicos ou de grupos neuronais com a mesma função, além de serem capazes de se adaptar aos padrões fisiológicos do indivíduo e modular sua função neuronal conforme sua necessidade. Esse novo campo, denominado em inglês “eletroceuticals”, está em sua fase inicial de concepção e desenvolvimento (Famm e cols., 2013).

Considerando todas essas perspectivas, um primeiro passo em direção a ao futuro corresponde a melhor caracterização fenotípica dos pacientes candidatos a neurocirurgia límbica, e foi nesta direção que esta tese investigou a relação entre dimensões de sintomas e resultado clínico.

7 - Conclusão

Na amostra de 77 pacientes com TOC refratário submetidos à neurocirurgia límbica em três centros de pesquisa diferentes, foi demonstrado que a presença da dimensão de colecionismo no momento pré-operatório esteve associada a redução da melhora clínica decorrente da intervenção, no momento da última observação pós-operatória.

8 - Anexos

Anexo 1 - Autorização para coleta de dados do Massachusetts General Hospital

Psychiatric Neuroscience Program
Department of Psychiatry
Massachusetts General Hospital-East
Building 149, Thirteenth Street, CNY-2612
Charlestown, Massachusetts 02129
Tel: 617 724-6143, Fax: 617 726-4078
E-mail: ddougherty@partners.com

Darin D. Dougherty, M.D.
*Department of Psychiatry
Massachusetts General Hospital
Assistant Professor of Psychiatry
Harvard Medical School*

Authorization for Patient Data Collection

I hereby state that, in my capacity as Director of the Division of Neurotherapeutics, I authorized Andre Felix Gentil, M.D., to access and collect information from patient files from the following studies :

1. "Electrical Stimulation of the Internal Capsule for Intractable Depression - DBS"
2. "Psychophysiologic Assessment of Patients Undergoing Limbic System Surgery for Intractable Psychiatric Illness"
3. "Clinical Assessment of Patients Undergoing Limbic System Surgery"

For this purpose, Dr. Gentil served as Research Fellow at the Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital, during the period of data collection (October 3, 2008 to February 25, 2009) and was added as co-investigator for the aforementioned studies with the Institutional Review Board.

This information will be subsequently analyzed and presented by him as a Doctoral Thesis at the University of Sao Paulo Medical School, in Brazil, under co-supervision by myself and Prof. Euripedes C. Miguel.

Dr. Gentil agreed that any resulting work based on such data files and information will be submitted to me or my lawful substitute before publication.

Boston, February 27th, 2009

Darin D. Dougherty, M.D.
Director, Division of Neurotherapeutics
Department of Psychiatry
Massachusetts General Hospital
Associate Professor of Psychiatry
Harvard Medical School

Anexo 2 - Autorização para coleta de dados do Karolinska Institutet

Authorization for Patient Data Analysis

I hereby state that, in my capacity as research group leader at Karolinska Institutet (Stockholm, Sweden), I authorized Andre Felix Gentil, M.D., to access anonymized information from patients from our capsulotomy cohort.

This information will be analyzed and subsequently presented by him as a Doctoral Thesis at the University of Sao Paulo Medical School, in Brazil, under the supervision of Prof. Euripedes Constantino Miguel Filho.

An Institutional Review Board approved the original study (published as Rück C, Karlsson A, Steele JD, Edman G, Meyerson BA, Ericson K, Nyman H, Åsberg M, Svanborg P. Capsulotomy for Obsessive-Compulsive Disorder – long-term follow-up of 25 patients. Arch Gen Psychiatry, 2008 Aug;65(8):914-21), and all patients signed written informed consents at follow-up.

Dr. Gentil agreed that any work based on such data and information will be submitted to me before publication, and I will be invited as co-author.

Stockholm, March 7th, 2012

Christian Rück, M.D., Ph.D.
Center for Psychiatric Research
Karolinska Institutet
Stockholm, Sweden

Anexo 3 - Artigo submetido para publicação**FURTHER EVIDENCE OF SYMPTOM DIMENSIONS CORRELATING WITH LIMBIC SYSTEM SURGERY CLINICAL OUTCOMES FOR TREATMENT-REFRACTORY OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER: A REVIEW OF 77 CASES FROM 3 RESEARCH CENTERS.**

Andre F. Gentil¹; Antonio C. Lopes¹, Darin D. Dougherty², Christian Rück³, Marcelo Q. Hoexter¹, Marcelo C. Batistuzzo¹, Emad N. Eskandar², Teagan L. Lukacs², David Mataix-Cols⁴, Euripedes C. Miguel¹.

¹ Department & Institute of Psychiatry, Hospital das Clinicas, University of Sao Paulo Medical School, Sao Paulo, Brazil.

² Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA.

³ Department of Clinical Neuroscience, Division of Psychiatry, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.

⁴ Institute of Psychiatry, King's College London, London, United Kingdom.

Corresponding author: Andre F. Gentil, M.D., Instituto de Psiquiatria, R. Dr. Ovidio Pires de Campos, 785, 01060-970, Sao Paulo, Brazil. Email: afgentil@usp.br

Key Words: Obsessive-Compulsive Disorder, Neurosurgery, Radiosurgery, Capsulotomy, Anterior Cingulotomy, Symptom dimensions.

Abstract words: 249 / Text words: 2436 / Figures: 1 / Tables: 5

ABSTRACT

Recent findings have suggested a correlation between obsessive-compulsive disorder (OCD) symptom dimensions and clinical outcome after limbic system surgery for treatment-refractory patients. Based on previous evidence that the hoarding dimension is associated with worse outcome to conventional treatments, and may have a distinct neural substrate within OCD, we examined a large sample of patients undergoing limbic surgery and investigated if symptom dimensions, in particular hoarding, could influence treatment outcome. Data from 77 patients from 3 different research centers at Sao Paulo (n=17), Boston (n=37), and Stockholm (n=23) was analysed. Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Sao Paulo) or Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale Symptom Checklist (Boston and Stockholm) scores were used to codify patients in 4 well-established symptom dimensions: forbidden thoughts, contamination/cleaning, symmetry/order, and hoarding, and YBOCS score reductions determined clinical outcome. Mean YBOCS scores reduced 34.2% after surgery (CI 95% = 27.2% to 41.3%), with a mean follow-up of 34.8 months. Patients with hoarding symptoms had worse response to treatment (mean YBOCS reduction of 22.70% [SD = 32.23] vs. 41.60% [SD = 25.99], $p=0.006$). Patients with forbidden thoughts apparently also had worse response to treatment, but this effect was dependent upon the co-occurrence of the hoarding dimension. Indeed, only the negative influence of the hoarding dimension remained using an analysis of variance model (ANOVA). In conclusion, the presence of hoarding symptoms prior to surgery was associated with worse clinical outcome after the interventions.

INTRODUCTION

Research on obsessive-compulsive disorder (OCD) using symptom dimension strategies to identify more homogeneous patient subgroups (Baer, 1994; Leckman et al., 1997; Bloch et al., 2008) has produced evidence supporting that distinct dimensions can influence response to pharmacological and psychotherapeutic treatments (Mataix-Cols et al., 1999; Nestadt et al., 2000; Alonso et al., 2001; Eisen et al., 2006; Rufer et al., 2006; Stein et al., 2008; Landeros-Weisenberger et al., 2010; Mataix-Cols et al., 2010; Torres et al., 2012). However, the association between symptom dimensions and limbic system surgery clinical outcomes has not been systematically investigated, with possibly only two exceptions in the literature (Ruck et al., 2012; Sheth et al., 2013). Neurosurgical procedures, carrying intrinsic risks for side-effects and complications, are reserved for the most severe, disabling, and treatment-refractory cases of OCD. Therefore, any strategy that could shed light on clinical or biological predictors of outcome would be highly desirable and should be pursued.

Most studies of ablative interventions or deep-brain stimulation (DBS) for treatment-refractory OCD published in the last 10 years did not provide information on obsessive-compulsive symptoms (OCS) (ablative: Dougherty et al., 2002; Oliver et al., 2003; Richter et al., 2004; Kim et al., 2008; Lopes et al., 2009; Csigó et al., 2010a; DBS: Anderson et al., 2003; Sturm et al., 2003; Abelson et al., 2005; Aouizerate et al., 2005; Mallet et al., 2008; Aouizerate et al., 2009; Jiménez-Ponce et al., 2009; Csigó et al., 2010b; Goodman et al., 2010; Huff et al., 2010), while five studies described or commented on symptom characteristics (ablative: Liu et al., 2008; Kondziolka et al., 2011; DBS: Denys et al., 2010; Greenberg et al., 2010; Tsai et al., 2012), and only two actively investigated the association of symptom dimensions and clinical outcome. The first, by Ruck and colleagues (2012), used an algorithm to calculate symptom dimensions based on the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale Symptom Checklist (YBOCS-SC, Goodman et al., 1989), and reported that patients with prominent symmetry/order and/or hoarding symptoms were less likely to benefit from anterior capsulotomy. The second, by Sheth and colleagues (2013), found that symptom dimensions did not predict clinical

outcome in an univariate regression analysis of 64 patients undergoing anterior cingulotomy or limbic leucotomy. Preliminary evidence also suggests that patients with more ego syntonic OCS, including need for symmetry and hoarding, benefit less from DBS (Denys et al., 2010). Although still tentative, correlations between patterns of OCS and surgical outcome (using different brain targets) could not only improve surgical protocols, but also provide more direct evidence to support the assumption that symptom dimensions are individually associated with distinct neurobiological substrates (Rauch et al., 1998; Phillips et al., 2000; Mataix-Cols et al., 2004; Saxena et al., 2004; Gilbert et al., 2008; An et al., 2009; van den Heuvel et al., 2009; Alvarenga et al., 2012).

The objective of this study was to further investigate if symptom dimensions influence the treatment outcome of limbic system neurosurgeries for OCD, analyzing data from three different research centers. Specifically, Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (DYBOCS, Rosario-Campos et al., 2006) or YBOCS-SC scores were used to codify patients in 4 symptom dimensions (as proposed by Bloch et al., 2008): forbidden thoughts, contamination/cleaning, symmetry/order, and hoarding, and YBOCS score reductions determined clinical outcome. Based on previous findings that the hoarding dimension is particularly linked to worse response to conventional treatments (Mataix-Cols et al., 2010; Torres et al., 2012), distinct neuroimaging characteristics (Saxena et al., 2004; An et al., 2009; van den Heuvel et al., 2009), and possibly reduced benefit from neurosurgical interventions (Denys et al., 2010; Ruck et al., 2012), we predicted that patients with hoarding symptoms would have worse outcome when compared to non-hoarders.

METHODS

Subjects and surgical interventions

Information on 77 patients that underwent limbic ablative procedures for treatment-refractory OCD from three research centers at Sao Paulo (University of Sao Paulo Medical School [Brazil], USPMS, n=17), Boston (Massachusetts General Hospital [USA], MGH, n=37), and Stockholm (Karolinska Institutet [Sweden], STOCK, n=23)

was analyzed (only patients with complete datasets were included). Full description of patient selection and surgical procedures has already been published (USPMS: Lopes et al., 2009; MGH: Dougherty et al., 2002, Sheth et al., 2013; STOCK: Ruck et al., 2003, 2008). In short, USPMS patients underwent a modified radiosurgical capsulotomy (Gamma Ventral Capsulotomy, GVC; Lopes et al., submitted; see Lopes et al., 2009, for preliminary results), MGH patients were submitted to thermoelectric ablative cingulotomy or limbic leucotomy (some patients received two or three surgeries, refer to Sheth et al., 2013, and Bourne et al., 2013), and patients from STOCK received radiosurgical or thermoelectric capsulotomy (six patients underwent more than one procedure, refer to Ruck et al., 2003, 2008).

All centers received approval from local ethics committees, and written informed consents were obtained from all patients.

Symptom dimensions and outcome measures

Symptom stratification based on the well-established 4 factors proposed by Bloch et al. (Bloch et al., 2008) was obtained using the Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DYBOCS; USPMS) or the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale Symptom Checklist (YBOCS-SC; MGH and STOCK), and treatment outcome was defined based on YBOCS score reductions at the last follow-up visit. DYBOCS and YBOCS-SC scores are not equivalent, precluding symptom severity comparisons.

Statistical analyses

Statistical analyses were conducted using the Statistical Package for Social Science version 15.0 (SPSS Inc., USA, 2008), and R software 2.15.2 (R Core Team, 2012). Normality was evaluated using the Shapiro Wilks test. An analysis of variance (ANOVA) model, adjusted by least squares, was used to compare symptom dimensions and YBOCS scores before and after surgery. Reported results are based on t-student tests and analysis of mean scores using the ANOVA F-Test, with a 95% confidence interval and p-value set at 0.05.

RESULTS

Research Centers Comparisons

There was no difference among basic demographic characteristics between centers. Mean age at the time of surgery was 36.4 years (SD = 10.8, range 18-69), and 47 males and 30 females underwent the various procedures. There was no difference among centers with regards to pre-operative and last observation YBOCS scores, as shown in Table 1. As expected, standard deviation increased in post-operative measures, indicating that pre-operative YBOCS scores were more homogeneous (due to similar inclusion criteria requirements for surgical procedures) and indicating that the treatment effect is heterogeneous (i.e. patients responded differently to the interventions). In all, YBOCS scores reduced 34.2% after surgery (CI 95% = 27.2% to 41.3%, $p < 0.001$, paired t-test) with a mean follow-up of 34.8 months (USPMS, 43.5 [SD = 19.6, range 3-86]; MGH, 30.1 [SD = 22.4, range 6-75]; STOCK, 52.0 [SD = 12.0, range 33-83]. Although there was no significant difference between centers, patients from STOCK tended to benefit more from the interventions. Symptom dimension frequencies varied among centers, with forbidden thoughts and symmetry being significantly less represented in the STOCK cohort when compared to the whole sample, and hoarding being the least prevalent dimension in all centers, as shown in Table 2.

Symptom dimensions comparisons with clinical results

Patients with hoarding symptoms had worse response to treatment (mean YBOCS reduction of 22.70% [SD = 32.23, $n=30$] vs. 41.60% [SD = 25.99, $n=47$] for all other patients, $p=0.006$), as shown in Table 3. Patients with forbidden thoughts apparently also had worse response to treatment (mean YBOCS reduction of 30.10% [SD = 29.61, $n=62$] vs. 51.33% [SD = 32.74, $n=15$], $p=0.033$), but this effect proved dependent on the co-occurrence of forbidden thoughts with hoarding, as shown in Table 4. Indeed, using an analysis of variance model (ANOVA), and adjusting for higher pre-operative YBOCS scores among hoarding patients (pre-operative mean YBOCS = 34.73 vs. 32.74,

$p=0.019$), only the negative influence of the hoarding dimension remained: patients with hoarding symptoms had a mean YBOCS reduction of 7 points, while patients without hoarding had a mean YBOCS reduction of 13 points ($p=0.002$), as shown in Table 5 and Figure 1. A multiplier coefficient value of 2.82 confirmed that the treatment effect was unstable (i.e. it varied among patients, as expected), and the low correlation coefficient indicated that pre-operative YBOCS scores had little effect on post-operative measures. Finally, it is noteworthy that patients without forbidden thoughts and without hoarding symptoms ($n=12$) clearly had the best clinical result (mean YBOCS reduction = 19.33, Table 4).

DISCUSSION

This study used a dimensional strategy to evaluate if different OCS could predict clinical outcome in a large sample of patients undergoing ablative limbic surgery from three different research centers. We observed that the hoarding dimension significantly correlated with worse response to treatment, and this effect was maintained when controlling for higher pre-operative YBOCS scores and the presence of other symptom dimensions. The apparent effect of the forbidden thoughts dimension was dependent on the co-occurrence of hoarding, and patients without these two dimensions benefited the most after with treatment.

The association of hoarding with worse clinical outcome supports the proposal that hoarders represent a more treatment-resistant subgroup within OCD, as previously reported for conventional treatments (Mataix-Cols et al., 1999; Stein et al., 2007, 2008; Pertusa et al., 2010a; Mataix-Cols et al., 2010; Landeros-Weisenberger et al., 2010; Torres et al., 2012), and is line with the same tendency reported in smaller surgical samples (Denys et al., 2010; Ruck et al., 2012). Accordingly, in the new DSM-5 released in May 2013, hoarding disorder has been classified as a separate disorder from OCD (APA, 2013).

Ruck et al. (2012), in their previous analysis of the STOCK cohort, reported that the presence and severity of symmetry/order symptoms correlated with worse outcome,

and that “*in some analyses, hoarding rather than symmetry/ordering scores appeared as the strongest predictors*” (page 409). Although the latter conforms with our results, the former was not found in our study, probably for three main reasons: 1. the strategy used by Ruck et al. (2012) was based on the extraction of OCS data from the YBOCS-SC. The YBOCS-SC has a tendency to underestimate hoarding symptoms, as only 2 items refer to hoarding obsessions or compulsions, while 7 items refer to symmetry, 11 to contamination, and 27 to forbidden thoughts. YBOCS-SC scores were not available for USPMS patients, and instead the DYBOCS was used to measure symptom types and severity. Since there is no equivalency between YBOCS-SC and DYBOCS scores, our strategy could not replicate the same methodology, and was restricted to a dicotomic definition of symptom dimensions based on lifetime occurrence, without measures of severity; 2. the prevalence of the symmetry dimension was significantly lower in the STOCK cohort, compared to USPMS and MGH samples, and the increased number of patients endorsing the symmetry dimension in the combined sample could have dissolved the effect found in their cohort; 3. our analysis of the STOCK sample revealed that among the 9 patients with the symmetry dimension, 5 also had hoarding symptoms. Although this was accounted for in the regression model used by Ruck et al., it could partially explain why in some analysis hoarding was the strongest predictor of worse outcome, similarly to the correlation we found with the co-occurrence of forbidden thoughts and hoarding, the latter being associated with more refractory psychopathology.

As expected, hoarding had the lowest prevalence among the 4 dimensions in all centers. Hoarding symptoms, when secondary to OCD, are not usually prominent (Steketee e Frost, 2003; Saxena, 2007; Pertusa e cols., 2010b; Torres et al., 2012), and in our combined sample hoarding was never the primary OCD symptom. To our knowledge, there are no reports of patients with primary hoarding (either as the most prominent symptom of OCD, or fulfilling current criteria for Hoarding Disorder [DSM-5, APA, 2013]) undergoing limbic system surgery. Indeed, ours and previous findings should not be generalized to encompass this subgroup of patients. Future studies aiming to

investigate the effects of surgical interventions on severe and refractory cases of primary hoarding should proceed with caution.

Details about side-effects and complications from the three centers, including all patients analysed in this study, have been submitted to publication at the time of this writing (USP, Lopes et al., submitted), or have already been published (MGH, Sheth et al., 2013; STOCK, Ruck et al., 2003, 2008). In short, most adverse events were mild and self-limited, but serious complications occurred, the most important being: 1. symptomatic radionecrotic cyst formation (USPMS, n=1; STOCK, n=1); 2. hydrocephalus (MGH, n=1); 3. epilepsy (MGH, n=1); 4. suicide (MGH, n=1; STOCK, n=1); and 5. sexual disinhibition (STOCK, n=2).

Among the many limitations of this retrospective study, three of the most relevant are: 1. the lack of equivalent rating scales to measure OCS severity among centers meant that it was not possible to replicate the method used by Ruck et al. (2012) or to appropriately compare symptom severity with YBOCS measurements. 2. the heterogeneity of our sample, inherent to the combination of three cohorts from different research centers, in geographically and culturally distinct regions, undergoing different surgical procedures, managed by independent multidisciplinary teams, could be interpreted as a limitation. However, the fact that even in the presence of numerous confounding factors our analysis identified that hoarding significantly correlated with worse outcome, could be optimistically interpreted as an indication that hoarding indeed stands apart, among OCD symptom dimensions, as a predictor of poorer response to treatment, including limbic surgery; 3. other variables that could have influenced our results were not analysed, such as psychiatric comorbidities, or ratings from secondary outcome measure instruments, because data was not comparable among centers. However, since inclusion and exclusion criteria was broadly the same in all centers, and considering that all patients were in the extreme of the severity and refractory spectrum of OCD, it is unlikely that these variables could have significantly interfered.

Despite these and other limitations, our findings extend previous observations that the hoarding dimension could be associated with reduced limbic surgical efficacy (Denys

et al., 2010; Ruck et al., 2012), and should encourage the systematic screening of symptom profiles in protocols for limbic system surgical interventions, including DBS. By adopting specialized rating scales such as the DYBOCS, future studies could better determine the predictive value of hoarding and other dimensions for surgical treatments.

ACKNOWLEDGMENTS

We wish to thank Lucas Damiani for consultation with the statistical analyses.

REFERENCES

- Abelson JL, Curtis GC, Sagher O, Albucher RC, Harrigan M, Taylor SF, Martis B, Giordani B. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. Mar 1;57(5):510-6, 2005.
- Alonso P, Menchon JM, Pifarre J, Mataix-Cols D, Torres L, Salgado P, Vallejo J. Long-term follow-up and predictors of clinical outcome in obsessive-compulsive patients treated with serotonin reuptake inhibitors and behavioral therapy. *J. Clin. Psychiatry* 62, 535–540, 2001.
- Alvarenga PG, do Rosario MC, Batistuzzo MC, Diniz JB, Shavitt RG, Duran FL, Dougherty DD, Bressan RA, Miguel EC, Hoexter MQ. Obsessive-compulsive symptom dimensions correlate to specific gray matter volumes in treatment-naïve patients. *J Psychiatr Res*. 46(12):1635-42, 2012.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5*, Fifth Edition. Washington DC: American Psychiatric Press. 2013.
- An SK, Mataix-Cols D, Lawrence NS, et al. To discard or not to discard: the neural basis of hoarding symptoms in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 14:318–331, 2009.
- Anderson D, Ahmed A. Treatment of patients with intractable obsessive-compulsive disorder with anterior capsular stimulation. Case report. *J Neurosurg*. May;98(5):1104-8, 2003.
- Aouizerate B, Cuny E, Martin-Guehl C, Guehl D, Amieva H, Benazzouz A, Fabrigoule C, Allard M, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, Burbaud P. Deep brain stimulation for OCD and major depression. *Am J Psychiatry* 162:11, 2005.
- Aouizerate B, Cuny E, Bardinet E, Yelnik J, Martin-Guehl C, Rotge JY, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, Mallet L, Burbaud P, Guehl D. Distinct striatal targets in treating obsessive-compulsive disorder and major depression. *J Neurosurg*. Oct;111(4):775-9, 2009.
- Baer L. Factor Analysis of Subtypes of Symptoms of Obsessive-Compulsive Disorder and Relation to Personality and Tic Disorder. *J Clin Psychiatry*. 55(March Suppl.):18-23, 1994.
- Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Rosario MC, Pittenger C, Leckman JF. Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. Dec;165(12):1532-42, 2008.
- Csigó K, Harsányi A, Demeter G, Rajkai C, Németh A, Racsmány M. Long-term follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder treated by anterior capsulotomy: a neuropsychological study. *J Affect Disord*. Oct;126(1-2):198-205, 2010a.
- Csigó K, Dome L, Valálik I, Harsányi A, Demeter G, Racsmány M. Deep brain stimulation for treatment refractory obsessive-compulsive disorder—a case report. *Ideggyogy Sz*. Mar 30;63(3-4):137-42, 2010b.

Denys D, Mantione M, Figee M, van den Munckhof P, Koerselman F, Westenberg H, Bosch A, Schuurman R. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. Oct;67(10):1061-8, 2010.

Dougherty DD, Baer L, Cosgrove GR, Cassem EH, Price BH, Nierenberg AA, e cols. Prospective long-term follow-up of 44 patients who received cingulotomy for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 159:269-275, 2002.

Eisen JL, Greenberg BD, Mancebo M, Pinto A, Rasmussen S, Marsland R, Orphanides A, Dyck I, Stout R. OCD Subtypes. American Psychiatric Association, Toronto, CA, 2006.

Gilbert AR, Mataix-Cols D, Almeida JR, Lawrence N, Nutche J, Diwadkar V, Keshavan MS, Phillips ML. Brain structure and symptom dimension relationships in obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometry study. *J Affect Disord*. Jul;109(1-2):117-26, 2008.

Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, e cols. The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale: I. Development, use, and reliability. *Archives of General Psychiatry*, 46:1006-1011, 1989.

Goodman WK, Foote KD, Greenberg BD, Ricciuti N, Bauer R, Ward H, Shapira NA, Wu SS, Hill CL, Rasmussen SA, Okun MS. Deep brain stimulation for intractable obsessive compulsive disorder: pilot study using a blinded, staggered-onset design. *Biol Psychiatry*. Mar 15;67(6):535-42, 2010.

Greenberg BD, Gabriels LA, Malone DA, Rezai AR, Friehs GM, Okun MS, e cols. Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: Worldwide experience. *Molecular Psychiatry*, 15(1):64-79, 2010.

Huff W, Lenartz D, Schormann M, Lee SH, Kuhn J, Koulousakis A, Mai J, Daumann J, Maarouf M, Klosterkötter J, Sturm V. Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: Outcomes after one year. *Clin Neurol Neurosurg*. Feb; 112(2):137-43, 2010.

Jiménez-Ponce F, Velasco-Campos F, Castro-Farfán G, Nicolini H, Velasco AL, Salín-Pascual R, Trejo D, Criales JL. Preliminary study in patients with obsessive-compulsive disorder treated with electrical stimulation in the inferior thalamic peduncle. *Neurosurgery*. Dec;65(6 Suppl):203-9, 2009.

Kim MC, Lee TK. Stereotactic lesioning for mental illness. *Acta Neurochir Suppl*. 101:39-43, 2008.
Kondziolka D, Flickinger JC, Hudak R. Results following gamma knife radiosurgical anterior capsulotomies for obsessive compulsive disorder. *Neurosurgery*. Jan;68(1):28-32; discussion 23-3, 2011.

Landeros-Weisenberger A, Bloch MH, Kelmendi B, Wegner R, Nudel J, Dombrowski P, Pittenger C, Krystal JH, Goodman WK, Leckman JF, Coric V. Dimensional predictors of response to SRI pharmacotherapy in obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord*. Feb;121(1-2):175-9, 2010.

Leckman JF, Grice DE, Boardman J, Zhang H, Vitale A, Bondi C, Alsobrook JP, Peterson BS, Cohen DJ, Rasmussen AS, Goodman WK, McDougle CJ, Pauls DL. Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 154:911-917, 1997.

Liu K, Zhang H, Liu C, Guan Y, Lang L, Cheng Y, Sun B, Wang H, Zuo C, Pan L, Xu H, Li S, Shi L, Qian J, Yang Y. Stereotactic treatment of refractory obsessive compulsive disorder by bilateral capsulotomy with 3 years follow-up. *J Clin Neurosci*. Jun;15(6):622-9, 2008.

Lopes AC, Greenberg BD, Norén G, Canteras MM, Busatto GF, de Mathis ME, Taub A, D'Alcanta CC, Hoexter MQ, Gouvea FS, Cecconi JP, Gentil AF, Ferrao YA, Fuentes D, de Castro CC, Leite CC, Salvajoli JV, Duran FL, Rasmussen S, Miguel EC. Treatment of resistant obsessive-compulsive disorder ventral capsular/ventral striatal gamma capsulotomy: a pilot prospective study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 21(4):381-392, 2009.

Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med* 359:2121–2134, 2008.

Mataix-Cols D, Rauch SL, Manzo PA, Jenike MA, Baer L: Use of factor-analyzed symptom dimensions to predict outcome with serotonin reuptake inhibitors and placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*; 156: 1409–1416, 1999.

Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer MJ, Speckens A, Phillips ML: Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*; 61:564–576, 2004.

Mataix-Cols D, Frost RO, Pertusa A, Clark LA, Saxena S, Leckman JF, Stein DJ, Matsunaga H, Wilhelm S. Hoarding disorder: a new diagnosis for DSM-V? *Depress Anxiety*. Jun;27(6):556-72, 2010.

Nestadt G, Lan T, Samuels J, Riddle M, Bienvenu III OJ, Liang KY, Hoehn-Saric R, Cullen B, Grados M, Beaty TH, Shugart YY. Complex segregation analysis provides compelling evidence for a major gene underlying obsessive-compulsive disorder and for heterogeneity by sex. *Am. J. Hum. Genet.* 67, 1611–1616, 2000.

Pertusa A, Frost RO, Mataix-Cols D. When hoarding is a symptom of OCD: A case series and implications. *Behavior Res Therapy* 48:1012-1020. 2010a.

Pertusa A, Frost R, Fullana MA, et al. Refining the diagnostic boundaries of compulsive hoarding: a critical review. *Clin Psychol Rev*, Jun;30(4):371-86, 2010b.

Phillips ML, Marks IM, Senior C, Lythgoe D, O'Dwyer A-M, Meehan O, Williams SC, Brammer MJ, Bullmore ET, McGuire PK. A differential neural response in obsessive-compulsive disorder patients with washing compared with checking symptoms to disgust. *Psychol Med*.30:1037-1050, 2000.

R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2012. Página na internet: www.r-project.org

Rauch SL, Dougherty DD, Shin LM, Alpert NM, Manzo P, Leahy L, Fischman AJ, Jenike MA, Baer L. Neural correlates of factor-analyzed OCD symptom dimensions: a PET study. *CNS Spectr*.;3:37-43, 1998.

Richter EO, Davis KD, Hamani C, Hutchison WD, Dostrovsky JO, Lozano AM. Cingulotomy for psychiatric disease: microelectrode guidance, a callosal reference system for documenting lesion location, and clinical results. *Neurosurgery*. Mar;54(3):622-28, 2004.

Rosario-Campos MC, Miguel EC, Quatrano S, Chacon P, Ferrao Y, Findley D, Katsoyich L, Scathill L, King RA, Woody SR, Tolin D, Hollander E, Kano Y, Leckman JF. The Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-BOCS): an instrument for assessing obsessive-compulsive symptom dimensions. *Molecular Psychiatry* 11, 495 – 504, 2006.

Rück C, Andreewitch S, Flyckt K, Edman G, Nyman H, Meyerson BA, Lippitz BE, Hindmarsh T, Svanborg P, Mindus P, Asberg M. Capsulotomy for refractory anxiety disorders: long-term follow-up of 26 patients. *Am J Psychiatry*. Mar;160(3):513-21, 2003.

Rück C, Karlsson A, Steele JD, Edman G, Meyerson BA, Ericson K, Nyman H, Asberg M, Svanborg P. Capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: long-term follow-up of 25 patients. *Arch Gen Psychiatry*. Aug;65(8):914-21, 2008.

Rück C, Larsson KJ, Mataix-Cols D. Predictors of medium and long-term outcome following capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: one site may not fit all. *Eur Neuropsychopharmacol*. Jun;22(6):406-14, 2012.

Rufer M, Fricke S, Moritz S, Kloss M, Hand I. Symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder: prediction of cognitive-behavior therapy outcome. *Acta Psychiatr. Scand.* 113, 440–446, 2006.

Saxena S, Brody AL, Maidment KM, et al. Cerebral glucose metabolism in obsessive-compulsive hoarding. *Am J Psychiatry*;161:1038–1048, 2004.

Sheth SA, Neal J, Tangherlini F, Mian MK, Gentil A, Cosgrove GR, Eskandar EN, Dougherty DD. Limbic system surgery for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: a prospective long-term follow-up of 64 patients. *J Neurosurg*. Mar;118(3):491-7, 2013.

Stein DJ, Andersen EW, Overo KF. Response of symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder to treatment with citalopram or placebo. *Rev. Bras. Psiquiatr*. 29, 303–307, 2007.

Stein DJ, Carey PD, Lochner C, Seedat S, Fineberg N, Andersen EW. Escitalopram in obsessive-compulsive disorder: response of symptom dimensions to pharmacotherapy. *CNS Spectr*. 13, 492–498, 2008.

Steketee G, Frost R. Compulsive hoarding: current status of the research. *Clinical Psychology Review*. 23:905e27, 2003.

Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A, Treuer H, Herholz K, Klein JC, Klosterkötter J. The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive- and anxiety-disorders. *J Chem Neuroanat*. Dec;26(4):293-9, 2003.

Torres AR, Fontenelle LF, Ferrao YA, Rosario MC, Torresan RC, Miguel EC, Shavitt RG. Clinical features of obsessive-compulsive disorder with hoarding symptom: a multicenter study. *Journal of Psychiatric Research*, 26:724-32, 2012.

Tsai HC, Chang CH, Pan JJ, Hsieh HJ, Tsai ST, Hung HY, Chen SY. Pilot study of deep brain stimulation in refractory obsessive-compulsive disorder ethnic Chinese patients. *Psychiatry Clin Neurosci*. Jun;66(4): 303-12, 2012.

van den Heuvel OA, Remijnse PL, Mataix-Cols D, Vrenken H, Groenewegen HJ, Uylings HB, van Balkom AJ, Veltman DJ. The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain*. Apr;132(Pt 4):853-68, 2009.

Table 1

Descriptive statistics of Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale scores before and after surgery, by research center.

	Group	N	Min.	Max.	Mean	SD	95% CI (Mean)		p value*
							Inferior	Superior	
YBOCS, pre-operative	All	77	25	40	33.52	3.72	32.7	34.4	0.833
	USPMS	17	29	40	33.29	3.39	31.6	35	
	MGH	37	25	40	33.38	4.06	32.7	34.7	
	STOCK	23	27	39	33.91	3.49	32.4	35.4	
YBOCS, last observation	All	77	0	40	22.05	10.78	19.6	24.5	0.219
	USPMS	17	6	40	23	11.48	17.1	28.9	
	MGH	37	0	37	23.65	9.07	20.6	26.7	
	STOCK	23	0	37	18.78	12.43	13.4	24.2	
YBOCS, % reduction	All	77	-25	100	34.23	31.19	27.2	41.3	0.114
	USPMS	17	-25	81	32.12	31.40	16	48.3	
	MGH	37	-24	100	28.30	27.89	19.6	37.6	
	STOCK	23	0	100	45.35	34.34	30.5	60.2	

* ANOVA F Test; Min., minimum; Max., maximum; SD, Standard Deviation; CI, confidence interval; YBOCS, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale.

USPMS, University of Sao Paulo Medical School; MGH, Massachusetts General Hospital; STOCK, Karolinska Institutet (Stockholm).

Table 2

Frequencies of symptom dimensions based on Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale Symptom Checklist or Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale scores, coded as present/absent, by research center.

Symptom Dimension	Research Center			TOTAL (N=77)	p value
	USPMS (n=17)	MGH (n=37)	STOCK (n=23)		
	n (%)				
Forbidden thoughts	14 (82.4)	36 (97.3)	12 (52.2)	62 (80.5)	< 0.001
Symmetry	16 (94.1)	34 (91.9)	9 (39.1)	59 (76.6)	< 0.001
Contamination	13 (76.5)	34 (91.9)	21 (91.3)	68 (88.3)	0.227
Hoarding	5 (29.4)	16 (43.2)	9 (39.1)	30 (39.0)	0.626

* Chi-square test. Bold letters highlight significant differences in symptom prevalences among STOCK patients.

USPMS, University of Sao Paulo Medical School; MGH, Massachusetts General Hospital; STOCK, Karolinska Institutet (Stockholm).

Table 3

Mean percentage of Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale score reductions according to symptom dimension, coded as present/absent, including all patients.

	Symptom dimension							
	Forbidden thoughts		Symmetry		Contamination		Hoarding	
	absent	present	absent	present	absent	present	absent	present
	(n=15)	(n=62)	(n=18)	(n=59)	(n=9)	(n=68)	(n=47)	(n=30)
Mean reduction	51.33	30.10	47.00	30.34	30.56	34.72	41.60	22.70
SD	32.74	29.61	40.81	26.84	34.54	30.96	32.23	25.99
p value *	0.033		0.118		0.738		0.006	

* Student's t-test.

SD, Standard deviation. Bold letters highlight significant differences.

Table 4

Mean Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale scores for forbidden thoughts and hoarding dimensions, coded as present/absent, at the pre-operative and last observation evaluations, including all patients.

Forbidden Thoughts	Hoarding	N	Evaluation	
			Pre-operative	Last observation
absent	absent	12	31.75	12.42
present	absent	36	33.17	20.83
absent	present	4	36.00	29.00
present	present	25	34.40	26.68

Table 5

Analysis of Variance (ANOVA) model examining the hoarding dimension, coded as present/absent, at the pre-operative and last observation evaluations, including all patients.

	Estimated	95% Confidence Interval		p value
		Inferior	Superior	
Fixed effects				
Intercept	32.74	31.70	33.79	<0.001
Hoarding (present)	1.99	0.32	3.66	0.020
Intervention (last observation)	-13.64	-16.53	-10.75	<0.001
Hoarding x Intervention	5.57	0.94	10.20	0.002
Correlation				
Rho (Spearman test)	0.22	0.00	0.42	
Standard deviation				
Square sigma	3.61	3.08	4.24	
Multiplier coefficient value				
Pre-operative	1.00	-	-	
Last observation	2.82	2.26	3.52	

Figure 1

Analysis of Variance (ANOVA) average profiles for the 95% confidence interval mean estimates for the hoarding dimension, coded as present/absent, at the pre-operative and last follow up evaluations, including all patients.

YBOCS, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale.

9 - Referências

Abelson JL, Curtis GC, Sagher O, Albucher RC, Harrigan M, Taylor SF, Martis B, Giordani B. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. Mar 1;57(5):510-6, 2005.

Almeida-Filho N, Mari JJ, Coutinho E, Franca JF, Fernandes J, Andreoli SB, Busnello ED. Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity: methodological features and prevalence estimates. *Br. J. Psychiatry* 171:524–529, 1997.

Alonso P, Menchon JM, Pifarre J, Mataix-Cols D, Torres L, Salgado P, Vallejo J. Long-term follow-up and predictors of clinical outcome in obsessive-compulsive patients treated with serotonin reuptake inhibitors and behavioral therapy. *J. Clin. Psychiatry* 62, 535–540, 2001.

Alvarenga PG, Flores AC, Torres AR, Hounie AG, Fossaluza V, Gentil AF, Pereira CA, Miguel EC. Higher prevalence of obsessive-compulsive disorder in rheumatic fever. *Gen Hosp Psychiatry* 31(2):178-80, 2009.

Alvarenga PG, de Mathis MA, Dominguez Alves AC, do Rosário MC, Fossaluza V, Hounie AG, Miguel EC, Rodrigues Torres A. Clinical features of tic-related obsessive-compulsive disorder: results from a large multicenter study. *CNS Spectr*. Jun;17(2):87-93, 2012a.

Alvarenga PG, do Rosario MC, Batistuzzo MC, Diniz JB, Shavitt RG, Duran FL, Dougherty DD, Bressan RA, Miguel EC, Hoexter MQ. Obsessive-compulsive symptom dimensions correlate to specific gray matter volumes in treatment-naive patients. *J Psychiatr Res*. 46(12):1635-42, 2012b.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-III-R. Third Edition Revised*. Washington DC: American Psychiatric Press, 1987.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV, Fourth Edition*. Washington DC: American Psychiatric Press. 1994.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV-TR, Fourth Edition, Text Review. Washington DC: American Psychiatric Press. 2000.

American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Obsessive-Compulsive Disorder. American Psychiatric Organization, Arlington, VA, EUA, 2007.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5, Fifth Edition. Washington DC: American Psychiatric Press. 2013.

An SK, Mataix-Cols D, Lawrence NS, et al. To discard or not to discard: the neural basis of hoarding symptoms in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 14:318–331, 2009.

Anderson D, Ahmed A. Treatment of patients with intractable obsessive-compulsive disorder with anterior capsular stimulation. Case report. *J Neurosurg*. May;98(5):1104-8, 2003.

Anderson SW, Damasio H, Damasio AR. A neural basis for collecting behaviour in humans. *Brain*. Jan;128:201-12, 2005.

Andrade LH, Wang YP, Andreoni S, Silveira CM, Alexandrino-Silva C, Siu ER, Nishimura R, Anthony JC, Gattaz WF, Kessler RC, Viana MC. Mental disorders in megacities: findings from the Sao Paulo megacity mental health survey, Brazil. *PLoS One*. 7(2):e31879, 2012.

Aouizerate B, Cuny E, Martin-Guehl C, Guehl D, Amieva H, Benazzouz A, Fabrigoule C, Allard M, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, Burbaud P. Deep brain stimulation for OCD and major depression. *Am J Psychiatry* 162:11, 2005.

Aouizerate B, Cuny E, Bardinet E, Yelnik J, Martin-Guehl C, Rotge JY, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, Mallet L, Burbaud P, Guehl D. Distinct striatal targets in treating obsessive-compulsive disorder and major depression. *J Neurosurg*. Oct; 111(4):775-9, 2009.

Attitullah N, Eisen JL, Rasmussen SA. Clinical features of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 23:469-491, 2000.

Baer L. Factor Analysis of Subtypes of Symptoms of Obsessive-Compulsive Disorder and Relation to Personality and Tic Disorder. *J Clin Psychiatry*. 55(March Suppl.):18-23, 1994.

Baker JC, LeBlanc LA, Raetz PB, Hilton LC. Assessment and treatment of hoarding in an individual with dementia. *Behav Ther*. 42(1):135-42, 2011.

Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's Disease. *Lancet Neurol*, 8(1): 67-81, 2009.

Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Rosario MC, Pittenger C, Leckman JF. Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. Dec;165(12):1532-42, 2008.

Bloch MH, Craiglow BG, Landeros-Weisenberger A, Dombrowski PA, Panza KE, Peterson BS, Leckman JF. Predictors of early adult outcomes in pediatric-onset obsessive-compulsive disorder. *Pediatrics*. Oct;124(4):1085-93, 2009.

Bloch MH, McGuire J, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF, Pittenger C. Meta-analysis of the dose-response relationship of SSRI in obsessive-compulsive disorder. *Molecular Psychiatry*; 15(8): 850-855, 2010.

Bloch MH, Green C, Kichuk SA, Dombrowski PA, Wasylink S, Billingslea E, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, Goodman WK, Leckman JF, Coric V, Pittenger C. Long-term outcome in adults with obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety*, Epub ahead of print, 2013.

Bourne SK, Sheth SA, Neal J, Strong C, Mian MK, Cosgrove GR, Eskandar EN, Dougherty DD. Beneficial effect of subsequent lesion procedures after nonresponse to initial cingulotomy for severe, treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Neurosurgery*. Feb;72(2):196-202, 2013.

Bridges P. Psychosurgery Revisited. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 2:326-331, 1990.

Burkhard PR, Vingerhoets FJG, Berney A, Bogousslavsky J, Villemure JG, Ghika J. Suicide after successful deep brain stimulation for movement disorders. *Neurology* 63(11):2170-72, 2004.

Burns GL, Keortge SG, Formea GM, Sternberger LG. Revision of the Padua Inventory of obsessive compulsive disorder symptoms: distinctions between worry, obsessions, and compulsions. *Behav Res Ther.* Feb;34(2):163-73, 1996.

Cecconi JP, Lopes AC, Duran FL, Santos LC, Hoexter MQ, Gentil AF, Canteras MM, Castro CC, Noren G, Greenberg BD, Rauch SL, Busatto GF, Miguel EC. Gamma ventral capsulotomy for treatment of resistant obsessive-compulsive disorder: a structural MRI pilot prospective study. *Neurosc Lett* 447(2-3):138-42, 2008.

Ciampi de Andrade D, Galhardoni R, Pinto LF, Lancelotti R, Rosi J Jr, Marcolin MA, Teixeira MJ. Into the island: a new technique of non-invasive cortical stimulation of the insula. *Neurophysiol Clin.* 42(6):363-8, 2012.

Clark AN, Mankikar GD, Gray I. Diogenes syndrome. A clinical study of gross neglect in old age. *Lancet* 1(7903):366-8, 1975.

Clark HD. Assessing the quality of randomized trials: reliability of the Jadad scale. *Control Clinical Trials* 20 (5): 448–52, 1999.

Cooney C, Hamid W. Review: diogenes syndrome. *Age Ageing* 24(5):451-3, 1995.

Csigó K, Harsányi A, Demeter G, Rajkai C, Németh A, Racsmány M. Long-term follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder treated by anterior capsulotomy: a neuropsychological study. *J Affect Disord.* Oct;126(1-2):198-205, 2010a.

Csigó K, Dome L, Valálik I, Harsányi A, Demeter G, Racsmány M. Deep brain stimulation for treatment refractory obsessive-compulsive disorder--a case report. *Ideggyogy Sz.* Mar 30;63(3-4):137-42, 2010b.

Cosgrove GR, Rauch S. Psychosurgery. In: Gildenberg PL, ed. *Neurosurgery Clinics of North America*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1995.

Cusin C, Dougherty DD. Somatic therapies for treatment-resistant depression: ECT, TMS, VNS, DBS. *Biol Mood Anxiety Disord*. 2:14, 2012.

de Koning PP, Figee M, van den Munckhof P, Schuurman PR, Denys D. Current status of deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a clinical review of different targets. *Curr Psychiatry Rep*. Aug;13(4):274-82, 2011.

de Mathis MA, Diniz JB, Torres AR, Hoexter M, Hasler G, Miguel EC. What is the optimal way to subdivide obsessive-compulsive disorder? *CNS Spectrums* 11 (10), 762–769, 2006.

de Mathis MA, Diniz JB, Hounie AG, Shavitt RG, Fossaluza V, Ferrao Y, Leckman JF, de Braganca Pereira C, do Rosario MC, Miguel EC. Trajectory in obsessive-compulsive disorder comorbidities. *Eur Neuropsychopharmacol*. Epub ahead of print, 2012.

Denys D, Mantione M, Figee M, van den Munckhof P, Koerselman F, Westenberg H, Bosch A, Schuurman R. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. Oct; 67(10):1061-8, 2010.

Dimauro J, Tolin DF, Frost RO, Steketee G. Do people with hoarding disorder under-report their symptoms? *J Obsessive Compuls Relat Disord*. 1;2(2): 130-136, 2013.

Diniz JB, Rosario-Campos MC, Hounie AG, Curi M, Shavitt RG, Lopes AG, Miguel EC. Chronic tics and Tourette syndrome in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatr Res*. Sep;40(6):487-93, 2006.

Dougherty DD, Baer L, Cosgrove GR, Cassem EH, Price BH, Nierenberg AA, et al. Prospective long-term follow-up of 44 patients who received cingulotomy for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 159:269-275, 2002.

Dougherty DD, Weiss AP, Cosgrove GR, Alpert NM, Cassem EH, Nierenberg AA, Price BH, Mayberg HS, Fischman AJ, Rauch SL. Cerebral metabolic correlates as potential predictors of response to anterior cingulotomy for treatment of major depression. *J. Neurosurg.* 99, 1010–1017, 2003.

Dougherty DD, Rauch SL. Somatic therapies for treatment resistant depression: new therapeutic interventions. *Psychiatric Clinics of North America*, 30:31-37, 2007.

Eisen JL, Greenberg BD, Mancebo M, Pinto A, Rasmussen S, Marsland R, Orphanides A, Dyck I, Stout R. *OCD Subtypes*. American Psychiatric Association, Toronto, CA, 2006.

El-Hai, J. *The Lobotomist: a maverick medical genius and his tragic quest to rid the world of mental illness*. Nova Jersey, EUA: John Wiley and Sons; 2007.

Elliot Valenstein. *Great and Desperate Cures: The Rise and Decline of Psychosurgery and Other Radical Treatments for Mental Illness*. Nova Iorque, EUA: Basic Books; 1986.

Famm K, Litt B, Tracey KJ, Boyden ES, Slaoui M. Drug discovery: a jump-start for eletroceuticals. *Nature* 496:159-161, 2013.

Ferrão YA, Shavitt RG, Prado H, Fontenelle LF, Malavazzi DM, de Mathis MA, Hounie AG, Miguel EC, do Rosário MC. Sensory phenomena associated with repetitive behaviors in obsessive-compulsive disorder: an exploratory study of 1001 patients. *Psychiatry Res.* May 30;197(3):253-8, 2012.

Fins JJ. From psychosurgery to neuromodulation and palliation: history's lessons for the ethical conduct and regulation of neuropsychiatric research. *Neurosurg Clin N Am* 14:303-19, 2003.

Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Soares ID, Versiani M. Patients with obsessive-compulsive disorder and hoarding symptoms: a distinctive clinical subtype? *Comprehensive Psychiatry* 45(5):375e83, 2004.

Fontenelle IS, Fontenelle LF, Borges MC, Prazeres AM, Rangé BP, Mendlowicz MV, et al. Quality of life and symptom dimensions of patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*. 179(2):198-203, 2010.

Fontenelle JM, Harrison BJ, Santana L, Conceição do Rosário M, Versiani M, Fontenelle LF. Correlates of insight into different symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Ann Clin Psychiatry*. Feb;25(1):11-6, 2013.

Frost RO, Gross RC. The hoarding of possessions. *Behaviour Research and Therapy* ;31:367e81, 1993.

Frost RO, Steketee G, Tolin D, Glossner K. Diagnostic comorbidity in hoarding and OCD. In World congress of behavioral and cognitive therapies. Boston, 25 June 2010.

Gentil AF, de Mathis MA, Torresan RC, Diniz JB, Alvarenga P, do Rosario MC, Cordioli AV, Torres AR, Miguel EC. Alcohol use disorders in patients with obsessive-compulsive disorders: the importance of appropriate dual-diagnosis. *Drug Alcohol Depend*. 100(1-2):173-7, 2009a.

Gentil AF, Eskandar EN, Marci CD, Evans KC, Dougherty DD. Physiological responses to brail stimulation during limbic surgery: further evidence of anterior cingulate modulation of autonomic arousal. *Biol Psychiatry*. 66(7):695-701, 2009b.

George MS, Padberg F, Schlaepfer TE, O'Reardon JP, Fitzgerald PB, Nahas ZH, Marcolin MA. Controversy: Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation shows efficacy in treating psychiatric diseases (depression, mania, schizophrenia, obsessive-compulsive disorder, panic, posttraumatic stress disorder). *Brain Stimul*. Jan;2(1):14-21, 2009.

Gilbert AR, Mataix-Cols D, Almeida JR, Lawrence N, Nutche J, Diwadkar V, Keshavan MS, Phillips ML. Brain structure and symptom dimension relationships in obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometry study. *J Affect Disord*. Jul;109(1-2):117-26, 2008.

Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, e cols. The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale: I. Development, use, and reliability. *Archives of General Psychiatry*, 46:1006-1011, 1989.

Goodman WK, Foote KD, Greenberg BD, Ricciuti N, Bauer R, Ward H, Shapira NA, Wu SS, Hill CL, Rasmussen SA, Okun MS. Deep brain stimulation for intractable obsessive compulsive disorder: pilot study using a blinded, staggered-onset design. *Biol Psychiatry*. Mar 15;67(6):535-42, 2010.

Goodman, WK, Alterman RL. Deep brain stimulation for intractable psychiatric disorders. *Annu Rev Med*. 63:511-24, 2012.

Greenberg BD, Price LH, Rauch SL, Jenike MA, Malone D, Friehs G, e cols. Neurosurgery for intractable obsessive-compulsive disorder and depression: critical issues. *Neurosurgery Clinics of North America*, 14:199-212, 2003.

Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, Rezai AR, Kubu CS, Malloy PF, Salloway SP, Okun MS, Goodman WK, Rasmussen SA. Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 31(11):2384-93, 2006.

Greenberg BD, Gabriels LA, Malone DA, Rezai AR, Friehs GM, Okun MS, e cols. Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: Worldwide experience. *Molecular Psychiatry*, 15(1):64-79, 2010.

Guy W. Clinical global impression. In: *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*, National Institute of Mental Health, 1976.

Hamani C, Richter E, Shwalb JM, Lozano AM. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's Disease: a systematic review of the clinical literature. *Neurosurgery*, 56:1313-1324, 2005.

Hamilton MA. Rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Neuropsychiatry*, 23:56-62, 1960.

Hariz M. Twenty-five years of deep brain stimulation: celebrations and apprehensions. *Mov Disord*. Jun; 27(7):930-3, 2012.

Hasler G, LaSalle-Ricci VH, Ronquillo JG, Crawley SA, Cochran LW, Kazuba D, Greenberg BD, Murphy DL: Obsessive-compulsive disorder symptom dimensions show specific relationships to psychiatric comorbidity. *Psychiatry Res*; 135:121–132, 2005.

Hasler G, Kazuba D, Murphy DL: Factor analysis of obsessive-compulsive disorder YBOCS-SC symptoms and association with 5-HTTLPR ser polymorphism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*; 141:403–408, 2006.

Herner T. Treatment of mental disorders with frontal stereotaxic thermo-lesions: a follow-up study of 116 cases. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Suppl 36:941-967, 1961.

Hodkiss BA, Malizia AL, Barlett JR, Bridges PK. Outcome after the psychosurgical operation of stereotactic subcaudate tractotomy, 1979-1991. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 7:230-234, 1995.

Huff W, Lenartz D, Schormann M, Lee SH, Kuhn J, Koulousakis A, Mai J, Daumann J, Maarouf M, Klosterkötter J, Sturm V. Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: Outcomes after one year. *Clin Neurol Neurosurg*. Feb;112(2):137-43, 2010.

Holtzheimer PE, Kelley ME, Gross RE, Filkowski MM, Garlow SJ, Barrocas A, Wint D, Craighead MC, Kozarsky J, Chrismar R, Moreines JL, Mewes K, Posse PR, Gutman DA, Mayberg HS. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant unipolar and bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*. 69(2): 150-8, 2012.

Hwang JP, Tsai SJ, Yang CH, Liu KM, Lin JF. Hoarding behavior in dementia. A preliminary report. *Am J Geriatr Psychiatry*. 6(4):285-9, 1998.

Insel, T. Director's Blog: Transforming Diagnosis. [Internet] 2013 Apr 29 [cited 2013 Jun 01]. Available from: <http://www.nimh.nih.gov/about/director/2013/transforming-diagnosis.shtml>

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Rynolds DJM, Gavaghan DJ, McQuay HJ.. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*;17(1):1–12, 1996.

Jakubovski E, Pittenger C, Torres AR, Fontenelle LF, do Rosario MC, Ferrão YA, de Mathis MA, Miguel EC, Bloch MH. Dimensional correlates of poor insight in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. Aug 15;35(7):1677-81, 2011.

Jakubovski E, Diniz JB, Valerio C, Fossaluza V, Belotto-Silva C, Gorenstein C, Miguel E, Shavitt RG. CLINICAL PREDICTORS OF LONG-TERM OUTCOME IN OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER. *Depress Anxiety*. 2012 Oct 25. [Epub ahead of print]

Jenike MA, Baer L, Ballantine T, Martuza R, Tynes S, Giriunas I, e cols. Cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder: a long-term follow-up of 33 patients. *Archives of General Psychiatry*, 48:548-555 , 1991.

Jenike MA, Rauch SL. Managing the patient with treatment-resistant obsessive compulsive disorder: current strategies. *J Clin Psychiatry*. 55(3 Suppl):11-7, 1994.

Jiménez-Ponce F, Velasco-Campos F, Castro-Farfán G, Nicolini H, Velasco AL, Salín-Pascual R, Trejo D, Criales JL. Preliminary study in patients with obsessive-compulsive disorder treated with electrical stimulation in the inferior thalamic peduncle. *Neurosurgery*. Dec;65(6 Suppl):203-9, 2009.

Kammer T, Spitzer M. Brain stimulation in psychiatry: methods and magnets, patients and parameters. *Curr Opin Psychiatry*. Nov;25(6):535-41, 2012.

Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnan MA. The Epidemiology of Obsessive Compulsive Disorder in Five us Communities. *Arch Gen Psychiatry*; 45:1094-1099, 1988.

Kessler RC, CHiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 62:617-627, 2005.

Kim MC, Lee TK. Stereotactic lesioning for mental illness. *Acta Neurochir Suppl.* 101:39-43, 2008.

Kondziolka D, Flickinger JC, Hudak R. Results following gamma knife radiosurgical anterior capsulotomies for obsessive compulsive disorder. *Neurosurgery.* Jan;68(1):28-32; discussion 23-3, 2011

Lakhan SE, Callaway E. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder and treatment-resistant depression: systematic review. *BMC Res Notes,* 3:60, 2010.

Landeros-Weisenberger A, Bloch MH, Kelmendi B, Wegner R, Nudel J, Dombrowski P, Pittenger C, Krystal JH, Goodman WK, Leckman JF, Coric V..Dimensional predictors of response to SRI pharmacotherapy in obsessive-compulsive disorder.*J Affect Disord.* Feb;121(1-2):175-9, 2010.

Leckman JF, Grice DE, Boardman J, Zhang H, Vitale A, Bondi C, Alsobrook JP, Peterson BS, Cohen DJ, Rasmussen AS, Goodman WK, McDougle CJ, Pauls DL. Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 154:911-917, 1997.

Leckman JF, Pauls DL, Zhang H, Rosario-Campos MC, Katsoyich L, Kidd KK, Pakstis AJ, Alsobrook JP, Robertson MM, McMahon WM, Walkup JT, van de Wetering BJ, King RA, Cohen DJ: Obsessive-compulsive symptom dimensions in affected sibling pairs diagnosed with Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*; 116:60–68, 2003.

Li Y, Marques L, Hinton DE, Wang Y, Xiao ZP. Symptom dimensions in Chinese patients with obsessive-compulsive disorder. *CNS Neuroscience & Therapeutics.* 15(3):276e82, 2009.

Liu K, Zhang H, Liu C, Guan Y, Lang L, Cheng Y, Sun B, Wang H, Zuo C, Pan L, Xu H, Li S, Shi L, Qian J, Yang Y. Stereotactic treatment of refractory obsessive compulsive disorder by bilateral capsulotomy with 3 years follow-up. *J Clin Neurosci.* Jun;15(6):622-9, 2008.

Lochner C, Kinnear CJ, Hemmings SM, Sellar C, Niehaus DJ, Knowles JA, et al. Hoarding in obsessive-compulsive disorder: clinical and genetics correlates. *Journal of Clinical Psychiatry*. 66:1155e60, 2005.

Lopes AC. Tratamento cirúrgico estereotáxico do transtorno obsessivo-compulsivo: uma revisão sistemática da literatura. Tese de Mestrado. São Paulo, Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, 2001.

Lopes AC, de Mathis ME, Canteras MM, Salvajoli JV, Del Porto JA, Miguel EC. Atualização sobre o tratamento neurocirúrgico do transtorno obsessivo-compulsivo. *Rev Bras Psiquiatr*. Mar;26(1):62-6, 2004.

Lopes AC. Capsulotomia ventro-capsular e ventro-estriatal por raios gama no transtorno obsessivo-compulsivo: avaliação inicial da eficácia e perfil de eventos adversos. Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2007.

Lopes AC, Greenberg BD, Norén G, Canteras MM, Busatto GF, de Mathis ME, Taub A, D'Alcante CC, Hoexter MQ, Gouvea FS, Cecconi JP, Gentil AF, Ferrao YA, Fuentes D, de Castro CC, Leite CC, Salvajoli JV, Duran FL, Rasmussen S, Miguel EC. Treatment of resistant obsessive-compulsive disorder ventral capsular/ventral striatal gamma capsulotomy: a pilot prospective study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*.21(4):381-392, 2009.

Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, Hamani C, Craddock C, Kennedy SH. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 64:461-467, 2008.

Lozano AM, Giacobbe P, Hamani C, Rizvi SJ, Kennedy SH, Kolivakis TT, Debonnel G, Sadikot AF, Lam RW, Howard AK, Ilcewicz-Klimek M, Honey CR, Mayberg HS. A multicenter pilot study of subcallosal cingulate area deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *J Neurosurg*. 116(2):315-22, 2012.

Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med* 359:2121–2134, 2008.

Malone DA, Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL, Friehs GM, Eskandar EN, et al. Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 65:267-275, 2009.

Mancebo MC, Eisen JL, Pinto A, Greenberg BD, Dyck IR, Rasmussen SA. The brown longitudinal obsessive compulsive study: treatments received and patient impressions of improvement. *J. Clin. Psychiatry* 67, 1713–1720, 2006.

Marino R. Reflections on a stereotactic and functional journey: the blessing and inspiration of working among giants. *Neurosurgery*, 56:172-177, 2005.

Mashour GA, Walker EE, Martuza RL. Psychosurgery: past, present, and future. *Brain Research Reviews*, 38:409-419, 2005.

Mataix-Cols D, Rauch SL, Manzo PA, Jenike MA, Baer L: Use of factor-analyzed symptom dimensions to predict outcome with serotonin reuptake inhibitors and placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*; 156: 1409–1416, 1999.

Mataix-Cols D, Marks IM, Greist JH, Kobak KA, Baer L: Obsessive-compulsive symptom dimensions as predictors of compliance with and response to behaviour therapy: results from a controlled trial. *Psychother Psychosom*; 71:255–262, 2002.

Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer MJ, Speckens A, Phillips ML: Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*; 61:564–576, 2004.

Mataix-Cols D, Frost RO, Pertusa A, Clark LA, Saxena S, Leckman JF, Stein DJ, Matsunaga H, Wilhelm S., Hoarding disorder: a new diagnosis for DSM-V? *Depress Anxiety*. Jun;27(6):556-72, 2010.

Mathis MA, Alvarenga Pd, Funaro G, Torresan RC, Moraes I, Torres AR, Zilberman ML, Hounie AG. Gender differences in obsessive-compulsive disorder: a literature review. *Rev Bras Psiquiatr*. Dec;33(4):390-9. Review, 2011.

Matsunaga H, Hayashida K, Kiriike N, Maebayashi K, Stein DJ. The clinical utility of symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research* 180(1):25-9, 2010a.

Matsunaga H, Hayashida K, Kiriike N, Nagata T, Stein DJ. Clinical features and treatment characteristics of compulsive hoarding in Japanese patients with obsessive-compulsive disorder. *CNS Spectrums* 15(4):231-6, 2010b.

Medtronic. <http://www.medtronic.com/about-us/businesses/neuromodulation-neurostimulation-systems/index.htm>. Acessado na Internet em 20 de maio de 2013a.

Medtronic. <http://www.medtronic.com/patients/parkinsons-disease/therapy/index.htm> Acessado na Internet em 20 de maio de 2013b.

Miguel EC, Rosario-Campos MC, Silva Prado H da, Valle RV, Rauch RL, Coffey BJ, Baer L, Savage CR, O'Sullivan RL, Jenike MA, Leckman JF. Sensory Phenomena in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) and/or Gilles de la Tourette Syndrome (TS). *J Clin Psychiatry* 61:150-156, 2000.

Miguel EC, Coffey BJ, Baer L, Savage CR, Rauch SL, Jenike MA. Phenomenology of intentional repetitive behaviors in obsessive-compulsive disorder and Tourette's Syndrome. *J Clin Psychiatry*. 56:246-255, 1995.

Miguel EC, Baer L, Coffey BJ, Rauch SL, Savage CR, O'Sullivan RL, Phillips K, Moretti C, Leckman JF, Jenike MA. Phenomenological differences appearing with repetitive behaviours in obsessive-compulsive disorder and Gilles de la Tourette Syndrome. *Brit J Psych* 170:140-145, 1997.

Miguel EC, Lopes AC, Guertzenstein EZ, Calazas MEB, Teixeira MJ, Brasil MA. Diretrizes para a neurocirurgia dos transtornos psiquiátricos graves no Brasil: uma proposta preliminar. *Rev Bras Psiquiatria* 26(1):8-9, 2004.

Miguel EC, Leckman JF, Rauch S, do Rosario-Campos MC, Hounie AG, Mercadante MT, Chacon P, Pauls DL. Obsessive-compulsive disorder phenotypes: implications for genetic studies. *Mol Psychiatry*, 10(3):258-75, 2005.

Miguel EC, Ferrão YA, Rosário MC, Mathis MA, Torres AR, Fontenelle LF, Hounie AG, Shavitt RG, Cordoli AV, Gonzalez CH, Petribú K, Diniz JB, Malavazzi DM, Torresan RC, Raffin AL, Meyer E, Braga DT, Borcato S, Valério C, Gropo LN, Prado Hda S, Perin EA, Santos SI, Copque H, Borges MC, Lopes AP, Silva ED; Brazilian Research Consortium on Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders. The Brazilian Research Consortium on Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders: recruitment, assessment instruments, methods for the development of multicenter collaborative studies and preliminary results. *Rev Bras Psiquiatr.* Sep; 30(3):185-96, 2008.

Mindus P, Rasmussen SA, Lindquist C. Neurosurgical treatment for refractory obsessive-compulsive disorder: implications for understanding frontal lobe function. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 6:467-477, 1994.

Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry*, 134:382-389, 1979.

Nestadt G, Lan T, Samuels J, Riddle M, Bienvenu III OJ, Liang KY, Hoehn-Saric R, Cullen B, Grados M, Beaty TH, Shugart YY. Complex segregation analysis provides compelling evidence for a major gene underlying obsessive-compulsive disorder and for heterogeneity by sex. *Am. J. Hum. Genet.* 67, 1611–1616, 2000.

Neter, J, Kutner, MH, Nachtsheim, CJ, Wasserman, W. *Applied Linear Statistical Models*. 4a. ed., EUA, Times Mirror Higher Education Group., 1996.

NICE. Obsessive-Compulsive Disorder: Core Interventions in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder and Body Dysmorphic Disorder. National Institute for Health and Clinical Excellence, London, 2005.

Nordsletten AE, Mataix-Cols D. Hoarding versus collecting: where does pathology diverge from play? *Clin Psychol Rev.* Apr;32(3):165-76, 2012.

Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J, Meyerson B. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 354: 1526, 1999.

Oliver B, Gascón J, Aparicio A, Ayats E, Rodriguez R, Maestro De León JL, García-Bach M, Soler PA. Bilateral anterior capsulotomy for refractory obsessive-compulsive disorders. *Stereotact Funct Neurosurg.* 81(1-4):90-5, 2003.

Pallanti S, Quercioli L. Treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: methodological issues, operational definitions and therapeutic lines. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 30:400–412, 2006.

Patel SR, Sheth SA, Martinez-Rubio C, Milan MK, Asaad WF, Gerrard JL, Kwon CS, Dougherty DD, Flaherty AW, Greenberg BD, Gale JT, Williams ZM, Eskandar EN. Studying task-related activity of individual neurons in the human brain. *Nat Protoc* 8(5):949-57, 2013.

Pauls DL, Leckman JK. The inheritance of Gilles de la Tourette's Syndrome and Associated Behaviors: Evidence of Autosomal Dominant Transmission. *N Engl J Med* 315:993-997, 1986.

Pertusa A, Frost RO, Mataix-Cols D. When hoarding is a symptom of OCD: A case series and implications. *Behavior Res Therapy* 48:1012-1020. 2010a.

Pertusa A, Frost R, Fullana MA, et al. Refining the diagnostic boundaries of compulsive hoarding: a critical review. *Clin Psychol Rev*, Jun;30(4):371-86, 2010b.

Perry DC, Whitwell JL, Boeve BF, Pankratz VS, Knopman DS, Petersen RC, Jack CR Jr, Josephs KA. Voxel-based morphometry in patients with obsessive-compulsive behaviors in behavioral variant frontotemporal dementia. *Eur J Neurol.* 19(6):911-7, 2012.

Phillips ML, Marks IM, Senior C, Lythgoe D, O'Dwyer A-M, Meehan O, Williams SC, Brammer MJ, Bullmore ET, McGuire PK. A differential neural response in obsessive-compulsive disorder patients with washing compared with checking symptoms to disgust. *Psychol Med.*30:1037-1050, 2000.

Pinheiro, JC, Bates, DM. *Mixed-Effects Models in S and S-PLUS.* EUA, Springer, 2000.

R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2012. Página na internet: www.r-project.org

Rasmussen SA, Eisen JL: The epidemiology and clinical features of obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 15:743–758, 1992.

Rasmussen SA. Anterior gamma capsulotomy for intractable OCD. In: *Proceedings of the 5th International Obsessive Compulsive Disorder Conference*. Sardinia, Italy; 2001.

Rauch SL, Dougherty DD, Shin LM, Alpert NM, Manzo P, Leahy L, Fischman AJ, Jenike MA, Baer L. Neural correlates of factor-analyzed OCD symptom dimensions: a PET study. *CNS Spectr*;3:37-43, 1998.

Rauch SL, Dougherty DD, Cosgrove GR, Cassem EH, Alpert NM, Price BH, Nierenberg AA, Mayberg HS, Baer L, Jenike MA, Fischman AJ. Cerebral metabolic correlates as potential predictors of response to anterior cingulotomy for obsessive compulsive disorder. *Biol. Psychiatry* 50, 659–667, 2001.

Richter EO, Davis KD, Hamani C, Hutchison WD, Dostrovsky JO, Lozano AM. Cingulotomy for psychiatric disease: microelectrode guidance, a callosal reference system for documenting lesion location, and clinical results. *Neurosurgery*. Mar;54(3):622-28, 2004.

Rosario-Campos MC. Transtorno Obsessivo-Compulsivo de Início Precoce e de Início Tardio: Características Clínicas, Psicopatológicas e de Comorbidade. *Tese de Mestrado*, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 1998.

Rosario-Campos MC, Leckman JF, Mercadante MT, Shavitt RG, Prado HS, Sada P, Zamignani D, Miguel EC. Adults with early-onset obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. Nov;158(11):1899-903, 2001.

Rosario-Campos MC. Estudo genético familiar de crianças e adolescentes com transtorno obsessivo-compulsivo. Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2004.

Rosario-Campos MC, Miguel EC, Quatrano S, Chacon P, Ferrao Y, Findley D, Katsovich L, Scahill L, King RA, Woody SR, Tolin D, Hollander E, Kano Y, Leckman JF. The Dimensional Yale–Brown Obsessive–Compulsive Scale (DY-BOCS): an instrument for assessing obsessive–compulsive symptom dimensions. *Molecular Psychiatry* 11, 495 – 504, 2006.

Rück C, Andreewitch S, Flyckt K, Edman G, Nyman H, Meyerson BA, Lippitz BE, Hindmarsh T, Svanborg P, Mindus P, Asberg M. Capsulotomy for refractory anxiety disorders: long-term follow-up of 26 patients. *Am J Psychiatry*. Mar; 160(3):513-21, 2003.

Rück C, Karlsson A, Steele JD, Edman G, Meyerson BA, Ericson K, Nyman H, Asberg M, Svanborg P. Capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: long-term follow-up of 25 patients. *Arch Gen Psychiatry*. Aug;65(8):914-21, 2008.

Rück C, Larsson KJ, Mataix-Cols D. Predictors of medium and long-term outcome following capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: one site may not fit all. *Eur Neuropsychopharmacol*. Jun;22(6):406-14, 2012.

Rufer M, Fricke S, Moritz S, Kloss M, Hand I. Symptom dimensions in obsessive–compulsive disorder: prediction of cognitive-behavior therapy outcome. *Acta Psychiatr. Scand*. 113, 440–446, 2006.

Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry*. Jan;15(1):53-63, 2010.

Samuels J, Bienvenu OJ, Riddle MA, Cullen BA, Grados MA, Ling KY, et al. Hoarding in obsessive-compulsive disorder: results from a case-control study. *Behaviour Research and Therapy* 40:517-28, 2002.

Samuels J, Shugart YY, Grados MA, Willour VL, Bienvenu J, Greenberg BD, et al. Significant linkage to compulsive hoarding on chromosome 14 in families with obsessive-compulsive disorder: results from the OCD Collaborative Genetics Study. *American Journal of Psychiatry* 164:493, 2007.

Sankar T, Tierney TS, Hamani C. Novel applications of deep brain stimulation. *Surg Neurol Int*. 3(Suppl. 1):S26-33, 2012.

Sasson Y, Zohar J, Chopra M, et al. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder: a world view. *J Clin Psychiatry* 58(Suppl 12):7–10, 1997.

Saxena S, Rauch SL. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 23:563–586, 2000.

Saxena S, Brody AL, Maidment KM, et al. Cerebral glucose metabolism in obsessive-compulsive hoarding. *Am J Psychiatry*;161:1038–1048, 2004.

Saxena S. Is compulsive hoarding a genetically and neurobiologically discrete syndrome? Implications for diagnostic classification. *American Journal of Psychiatry* .164(3):380e4, 2007.

Saxena S. Neurobiology and treatment of compulsive hoarding. *CNS Spectr*; 13:29–36, 2008.

Saxena S, Ayers CR, Maidment KM, Vapnik T, Wetherell JL, Bystritsky A. Quality of life and functional impairment in compulsive hoarding. *Journal of Psychiatric Research* 2011;45(4):475-80.

Sheth SA, Neal J, Tangherlini F, Mian MK, Gentil A, Cosgrove GR, Eskandar EN, Dougherty DD. Limbic system surgery for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: a prospective long-term follow-up of 64 patients. *J Neurosurg.* Mar;118(3):491-7, 2013.

Shields DC, Asaad E, Eskandar EN, Jain FA, Cosgrove GR, Flaherty AW, et cols. Prospective assessment of stereotactic ablative surgery for intractable major depression. *Biological Psychiatry*, 64:449-454, 2008.

Siegel, S., Castellan, NJ. *Nonparametric Statistics*. 2a ed., EUA, McGraw-Hill., 1988.

Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AJ. Stereotactic apparatus for operations on the human brain. *Science*, 106:349-350, 1947.

Stein DJ, Andersen EW, Overo KF. Response of symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder to treatment with citalopram or placebo. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 29, 303–307, 2007.

Stein DJ, Carey PD, Lochner C, Seedat S, Fineberg N, Andersen EW. Escitalopram in obsessive-compulsive disorder: response of symptom dimensions to pharmacotherapy. *CNS Spectr.* 13, 492–498, 2008.

Steketee G, Frost R. Compulsive hoarding: current status of the research. *Clinical Psychology Review.* 23:905e27, 2003.

Steketee G, Frost R, Tolin D, et al. Cognitive behavior therapy for compulsive hoarding: results from a waitlist-controlled trial. *Depress Anxiety*, May;27(5): 476-84, 2010.

Stewart SE, Yu D, Scharf JM et cols. Genome-wide association study of obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* Epub ahead of print, 2012.

Storch AL, Lack CW, Merlo L, Geffken GR, Jacob ML, Murphy TK, et al. Clinical features of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder and hoarding symptoms. *Comprehensive Psychiatry* 48:313-8, 2007.

Storch, EA, Larson, MJ, Goodman, WK, Rasmussen, SA, Price, LH, Murphy, TK. Development and Psychometric Evaluation of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale—Second Edition. *Psychological Assessment*, 22(2), 223-232, 2010.

Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A, Treuer H, Herholz K, Klein JC, Klosterkötter J. The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive- and anxiety-disorders. *J Chem Neuroanat.* Dec;26(4):293-9, 2003.

Tolin DF, Kiehl KA, Worhunsky P, et al. An exploratory study of the neural mechanisms of decision making in compulsive hoarding. *Psychol Med*;19:1–12, 2008.

Torres AR, Fontenelle LF, Ferrao YA, Rosario MC, Torresan RC, Miguel EC, Shavitt RG. Clinical features of obsessive-compulsive disorder with hoarding symptom: a multicenter study. *Journal of Psychiatric Research*, 26:724-32, 2012.

Torresan RC, Ramos-Cerqueira ATA, De Mathis MA, Diniz JB, Ferrao YA, Miguel EC, Torres AR. Sex differences in phenotypic expression of obsessive-compulsive disorder: an exploratory study from Brazil. *Comprehensive Psychiatry* 50, 63–69, 2009.

Torresan RC, Ramos-Cerqueira AT, Shavitt RG, do Rosário MC, de Mathis MA, Miguel EC, Torres AR. Symptom dimensions, clinical course and comorbidity in men and women with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 2013 Jan 5. [Epub ahead of print]

Treatment of obsessive-compulsive disorder. The Expert Consensus Panel for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*; 58(Suppl 4): 2–72, 1997.

Tsai H, Chen S, Tsai S, Hung H. Hypomania following bilateral ventral capsule stimulation in a patient with refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, Jul 15;68(2):e7-8, 2010.

Tsai HC, Chang CH, Pan JI, Hsieh HJ, Tsai ST, Hung HY, Chen SY. Pilot study of deep brain stimulation in refractory obsessive-compulsive disorder ethnic Chinese patients. *Psychiatry Clin Neurosci.* Jun;66(4):303-12, 2012.

van den Heuvel OA, Remijnse PL, Mataix-Cols D, Vrenken H, Groenewegen HJ, Uylings HB, van Balkom AJ, Veltman DJ. The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain.* Apr;132(Pt 4):853-68, 2009.

Voon V, Krack P, Lang AE, Moro E. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain.* 131(10): 2720-28, 2008.

Wheaton M, Timpano KR, Lassalle-Ricci VH, Murphy D. Characterizing the hoarding phenotype in individuals with OCD: associations with comorbidity, severity and gender. *Journal of Anxiety Disorders* 22(2):243-52, 2008.

Widge AS, Moritz CT. Proof of Concept of a Patient-Controllable Brain Stimulator (Closed-Loop Limbic Prosthesis) in a Rodent Model. In: Abstracts of the 68th Annual Scientific Convention of the Society of Biological Psychiatry, May 16-18, 2013, San Francisco, California, EUA.

Winsberg ME, Cassic KS, Koran LM. Hoarding in obsessive-compulsive disorder: a report of 20 cases. *J Clin Psychiatry*;60:591–597, 1999.

World Health Organization (WHO), 2006. Revised Global Burden of Disease 2002 Estimates. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/index.html (acessado em 01 de fevereiro de 2012).