ANTONIO CARLOS LOPES

**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 para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Área de concentração: Psiquiatria

Orientador:
Prof. Dr. Eurípedes Constantino Miguel Filho

São Paulo

2007

*Dedico esta tese à minha esposa Alessandra, que
carinhosamente me tolerou e compreendeu, apesar das inúmeras
horas envolvidas neste estudo.*

*Aos meus pais, Geraldo e Leonilda, pelo amor, dedicação e apoio
em todos os momentos da minha vida.*

*Aos meus sogros Benedito e Deodete,
pelo apoio nesta etapa da minha vida.*

*Ao amigo Garibaldi, por muitas vezes conseguir me alegrar
nos momentos mais preocupantes.*

AGRADECIMENTOS

Ao orientador e Professor Dr Eurípedes Constantino Miguel Filho, pelo incansável apoio e entusiasmo, desde a elaboração, até a execução e conclusão deste estudo, mesmo nos momentos mais difíceis.

A Maria Eugênia Simões de Mathis, por ter sido um verdadeiro “braço direito” na execução e organização administrativa deste estudo.

Aos valiosos amigos da equipe “*Gamma Knife*” do PROTOC, que inúmeras vezes me ajudaram, trabalhando para que tantos dados pudessem ser coletados: Anita Taub, Carina Chaubet D’Alcante, Marcelo Q. Hoexter, Fernando Sauerbronn Gouvêa, Marcelo Camargo Batistuzzo.

Ao Dr Miguel Montes Canteras, neurocirurgião do Instituto de Radiocirurgia Neurológica, pelo seu brilhante profissionalismo e seriedade, ao planejar e conduzir os procedimentos radiocirúrgicos.

A Navid Tahamtani, que garantiu os recursos necessários, oriundos do Instituto de Radiocirurgia Neurológica, desde o início do estudo.

À equipe do Instituto de Radiocirurgia Neurológica: Dra Soraya Aurani Cecílio, Dr João Victor Salvajoli, Dr Douglas G Castro, Sérgio L Franco, e Patrícia Yamashita, sempre tão empenhados em suas nobres tarefas.

Aos Professores Drs Georg Norén, Benjamin D Greenberg, e Steven A Rasmussen, da Universidade de Brown, que apesar da distância, estiveram tão próximos de nós, tanto ensinando a técnica cirúrgica, quanto discutindo casos.

Ao Professor Dr Scott Rauch, da Universidade de Harvard, por gentilmente permitir a discussão de detalhes do estudo.

À direção do Hospital Santa Paula, especialmente o Dr George Schahin.

À equipe de anestesiólogistas do Hospital Santa Paula: Dr Lauro Morubaiashi e Dr Ademir J Bonassa.

Aos radiologistas do Hospital Santa Paula: Dr Rui Castello Branco, Dr Carlos Longo, Dra Cláudia Midori Yamao.

Ao comitê independente de avaliação de casos: Dr Luiz Carlos Aiex Alves, Dra Christina Hajaj Gonzalez, Cristina de Lucca, e Professor Dr Francisco Lotufo Neto.

Aos Drs Ygor Arzeno Ferrão e Roseli Gedanke Shavitt, pelo apoio entusiasmado a este estudo.

Aos estatísticos: Victor Fossaluzza e Professor Dr Carlos Alberto Pereira, pela paciência com que explicaram os testes estatísticos.

Aos Professores Drs Geraldo Busatto Filho, Cláudio Campi de Castro, e Cláudia Leite, pelo valioso auxílio no planejamento, execução e discussão dos exames de neuroimagem. A Fábio LS Duran, pelo empenho no processamento das imagens.

Aos Professores Drs Guilherme Carvalho Ribas e Sara C Lagnado, pelas brilhantes discussões de neuroanatomia. Ao Professor Dr Manuel Jacobsen Teixeira, pela contribuição na elaboração das diretrizes éticas em procedimentos neurocirúrgicos para transtornos mentais. Aos Professores Drs Raul Marino Júnior e Valentim Gentil Filho, pelo apoio para o início deste projeto.

Aos neurologistas: Drs Adriana Pinto, Dr Miguel Matamoros (*in memoriam*) e Dr Flávio Huck.

Aos colegas do PROTOC: Sônia Borcatto, Nil Moraes, Cristina Belotto da Silva, Idalina T Shimoda, Terumi, Yara Garzuzi, Gláucia Macedo, Marilena O Siviero (*in memoriam*).

Aos Drs Fábio Corregiari e Carlos Mansur, e ao Professor Dr Márcio Bernik, que tantos pacientes nos encaminharam.

À ASTOC, por estar aberta a discutir com os portadores de transtorno obsessivo-compulsivo as várias opções de tratamento.

A todos os pacientes portadores de transtorno obsessivo-compulsivo refratário que participaram deste estudo, por sempre manterem uma chama de esperança acesa, mesmo quando tudo parecia perdido.

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. Serviço 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 Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	x
LISTA DE FIGURAS	xi
LISTA DE TABELAS.....	xvi
LISTA DE SÍMBOLOS	xxi
RESUMO	xxii
SUMMARY	xxv
1 – Introdução e revisão da literatura	1
1.1 - Introdução.....	1
1.2 – Revisão da literatura.....	3
1.2.1 - <i>Aspectos gerais sobre o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC)</i>	3
1.2.2 - <i>Cirurgia para o tratamento do TOC</i>	6
1.2.2.1 – Aspectos neuroanatômicos	6
1.2.2.2 - Aspectos históricos das neurocirurgias para tratamento de transtornos mentais	10
1.2.2.3 - Resultado comparativo das principais técnicas neurocirúrgicas no TOC.....	15
1.2.2.4 - Resultados prévios com a capsulotomia ventral por raios gama	17
1.2.2.5 - Estudos controlados de cirurgia no TOC.....	18
2 - Objetivos	21
2.1 - Objetivos primários.....	21
2.2 - Objetivos secundários	21
3 - Hipóteses.....	22
4 - Métodos	23
4.1 - Aspectos éticos	23
4.1.1 - <i>Comissões de ética</i>	25
4.1.2 - <i>Comitê independente de revisão de casos</i>	26
4.1.3- <i>Consentimento informado</i>	26
4.1.4- <i>Fontes de financiamento e conflitos de interesse</i>	27
4.2 - Desenho do estudo	28
4.3 - Seleção da amostra.....	31
4.3.1 - <i>Descrição dos pacientes que foram recrutados ou procuraram triagem inicial</i>	31
4.3.2 - <i>Amostra Final</i>	34
4.3.3 - <i>Critérios de seleção</i>	35
4.3.3.1 - Avaliação psiquiátrica.....	35
4.3.3.2 - Critérios de inclusão	35
4.3.3.3 - Critérios de refratariedade a tratamentos prévios	37
4.3.3.4 - Critérios de exclusão	39
4.4 - Cuidados clínicos	40
4.4.1 - <i>Acompanhamento psiquiátrico</i>	40
4.4.1.1 - Avaliação inicial.....	40
4.4.1.2 - Avaliações no seguimento prospectivo	46
4.5 - Características do procedimento radiocirúrgico	49
4.5.1 - <i>Admissão e preparo do paciente</i>	49
4.5.2 - <i>Fixação do halo estereotáxico</i>	49
4.5.3 - <i>Exames de imagem e aquisição de medidas do crânio</i>	50
4.5.4 – <i>Planejamento</i>	51
4.5.5 – <i>Radiocirurgia</i>	52
4.6 - Seguimento longitudinal	56

4.6.1 - Tempos do seguimento.....	56
4.6.2 - Análise por intenção de tratar.....	56
4.7 - Avaliações dos desfechos clínicos.....	57
4.7.1 - Critérios de resposta ao tratamento.....	57
4.7.2 - Avaliações de efeitos adversos, complicações e eventos fatais.....	57
4.8 - Exames de neuroimagem.....	58
4.9 - Análise estatística.....	59
5 - Resultados	60
5.1 - Perfil da amostra: Característica sócio-demográficas e clínicas.....	61
5.1.1 - Características sócio-demográficas e de instalação dos sintomas obsessivo-compulsivos.....	61
5.1.2 - Características clínicas: presença de comorbidades.....	67
5.2 - Avaliação da Eficácia do Procedimento	72
5.2.1 - Avaliação da melhora dos sintomas obsessivo-compulsivos	73
5.2.1.1 - Grupo piloto.....	73
5.2.1.2 - Ensaio clínico	75
5.2.1.3 - Grupo de pacientes que receberam a cirurgia placebo e foram operados posteriormente sem mascaramento	80
5.2.1.4 - Análise estatística da evolução dos sintomas obsessivo-compulsivos segundo a escala YBOCS entre pacientes do ensaio clínico	84
5.2.2 - Avaliação da melhora clínica global pela escala CGI.....	86
5.2.2.1 - Grupo piloto.....	86
5.2.2.2 - Ensaio clínico	87
5.2.2.3 - Grupo de pacientes que receberam a cirurgia placebo e foram operados posteriormente sem mascaramento	88
5.2.3 - Avaliação da melhora segundo os nossos critérios de resposta ao tratamento.....	90
5.2.4 - Avaliação da resposta em outras escalas medindo sintomas obsessivo-compulsivos.....	93
5.2.4.1 - Escala "National Institutes of Mental Health – Obsessive-Compulsive scale" (NIMH-OC).....	93
5.2.4.2 - Escala "Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale" (DYBOCS)	96
5.2.5 - Avaliação da melhora clínica global segundo a escala "Global Assessment of Functioning" (GAF).....	104
5.3 - Avaliação dos sintomas depressivos.....	108
5.4 - Avaliação dos sintomas ansiosos	114
5.5 - Avaliação de sintomas de exaltação do humor	119
5.6 - Avaliação da presença de tiques.....	122
5.7 - Avaliação dos eventos adversos médicos gerais e neurológicos.....	123
5.8 - Avaliação das alterações da personalidade.....	141
5.9 - Avaliação das alterações neuropsicológicas.....	145
5.10 - Avaliação radiológica das lesões radiocirúrgicas.....	146
6 – Discussão	149
6.1 - Eficácia do procedimento radiocirúrgico.....	150
6.1.1 - Avaliação da resposta a partir de outras escalas medindo sintomas obsessivo-compulsivos.....	155
6.1.2 - Avaliação clínica global.....	157
6.1.3 - Avaliação dos sintomas depressivos e ansiosos.....	157
6.1.4 - Avaliação de sintomas de mania	158
6.2 - Eventos adversos e complicações	160
6.3 - Alterações neuropsicológicas.....	163
6.4 - Alterações de personalidade	165
6.5 - Correlações com os achados de neuroimagem	166
6.6 - Mecanismo de ação da lesão radiobiológica	167
6.7 - Possíveis mecanismos de ação da capsulotomia ventro-capsular e ventro estriatal para a resposta terapêutica	168
6.8 - A seleção de pacientes e preocupações éticas deste estudo	170

7 – Principais limitações do estudo	174
8 – Perspectivas futuras.....	176
9 - Conclusões	178
10 – Anexos	180
Anexo A – Artigo principal da tese	180
Anexo B	234
Anexo C	239
11 - Referências	241

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AT	Paciente do grupo ativo
ASTOC	Associação Brasileira de Síndrome de Tourette, Tiques e Transtorno Obsessivo-Compulsivo
BAI	“Beck Anxiety Inventory”
BDI	“Beck Depression Inventory”
CGI	“Clinical Global Impression”
CREMESP	Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo
DOTA-Gd	Ácido Gadotérico
DYBOCS	“Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale”
EUA	Estados Unidos da América
FBST	“Full Bayesian Significance Test”
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
DSM-IV	“Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition
GAF	“Global Assessment of Functioning”
HAMA	“Hamilton Anxiety Rating Scale”
HAMD	“Hamilton Depression Rating Scale”
NIMH-OC	“National Institute of Mental Health Global Obsessive-Compulsive Scale”
PL	Paciente do grupo placebo
PROTOD	Projeto Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo
PVPI	Polivinil pirrolidona iodo
QI	Quociente de inteligência
SAFTEE	“SAFTEE Event List and Interview”
SCID	“Structured Clinical Interview for Diagnosis of DSM-IV”
SIDP-IV	“Structured Interview for Diagnosis of Personality of DSM-IV”
SOC	Sintomas obsessivo-compulsivos
TOC	Transtorno obsessivo-compulsivo
YBOCS	“Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale”
YGTSS	“Yale Global Tic Severity Scale”
YMRS	“Young Mania Rating Scale”

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1 - Regiões cerebrais e procedimentos neurocirúrgicos encontrados na literatura, incluindo aqueles utilizados no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo	14
Figura 4.1 – Posicionamento do halo estereotáxico sobre crânio de um paciente submetido a radiocirurgia “ <i>Gamma Knife</i> ”	50
Figura 4.2 – Imagem do planejamento e delimitação dos alvos cirúrgicos antes do procedimento de radiocirurgia “ <i>Gamma Knife</i> ”	52
Figura 4.3 – Posicionamento do paciente junto ao equipamento de radiocirurgia “ <i>Gamma Knife</i> ”	53
Figura 4.4 – Falsa câmara acoplada ao equipamento “ <i>Leksell Gamma Knife</i> ”	55
Figura 5.1 - Evolução dos escores da escala “Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale” (YBOCS) entre indivíduos do grupo piloto, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 36 meses de seguimento	75
Figura 5.2 - Evolução dos escores da escala “Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale” (YBOCS) entre indivíduos randomizados para receber cirurgia ativa, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 24 meses de seguimento	78
Figura 5.3 – Evolução dos escores da escala “Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale” (YBOCS) entre indivíduos randomizados para receber cirurgia placebo, até o período máximo de 12 meses de seguimento duplo-cego	80
Figura 5.4 – Evolução dos escores da escala “Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale” (YBOCS) entre indivíduos randomizados para receber cirurgia placebo, e evolução pós-cirurgia verdadeira, até o período máximo de 24 meses de seguimento	82

Figura 5.5 –	Intervalos de confiança 95% ao redor das médias dos escores da escala “Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale” (YBOCS) entre pacientes participantes do ensaio clínico randomizado de capsulotomia ventral por raios gama para tratamento do TOC	86
Figura 5.6 -	Evolução dos escores da escala “National Institutes of Mental Health – Obsessive-Compulsive scale” (NIMH-OC) entre indivíduos do grupo piloto, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 36 meses de seguimento	94
Figura 5.7 -	Evolução dos escores da escala “National Institutes of Mental Health – Obsessive-Compulsive scale” (NIMH-OC) entre indivíduos randomizados para receber cirurgia ativa, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 24 meses de seguimento	95
Figura 5.8 –	Evolução dos escores da escala “National Institutes of Mental Health – Obsessive-Compulsive scale” (NIMH-OC) entre indivíduos randomizados para receber cirurgia placebo, e evolução pós-cirurgia verdadeira, até o período máximo de 24 meses de seguimento*	96
Figura 5.9 -	Evolução dos escores da escala “Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale” (DYBOCS) entre indivíduos randomizados para receber cirurgia ativa, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 24 meses de seguimento	99
Figura 5.10 -	Evolução dos escores da escala “Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale” (DYBOCS) entre indivíduos randomizados para receber cirurgia placebo, e evolução pós-cirurgia verdadeira, até o período máximo de 24 meses de seguimento	102
Figura 5.11 -	Evolução dos escores da escala “Global Assessment of Functioning” (GAF) entre indivíduos do grupo piloto, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 36 meses de seguimento	105

Figura 5.12 -	Evolução dos escores da escala “Global Assessment of Functioning” (GAF) entre indivíduos randomizados para receber cirurgia ativa, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 24 meses de seguimento	106
Figura 5.13 -	Evolução dos escores da escala “Global Assessment of Functioning” (GAF) entre indivíduos randomizados para receber cirurgia placebo, e evolução pós-cirurgia verdadeira, até o período máximo de 24 meses de seguimento	107
Figura 5.14 -	Evolução dos escores da escala “Beck Depression Inventory” (BDI) entre indivíduos do grupo piloto, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 36 meses de seguimento	109
Figura 5.15 -	Evolução dos escores da escala “Beck Depression Inventory” (BDI) entre indivíduos randomizados para receber cirurgia ativa, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 24 meses de seguimento	110
Figura 5.16 -	Evolução dos escores da escala “Beck Depression Inventory” (BDI) entre indivíduos randomizados para receber cirurgia placebo, e evolução pós-cirurgia verdadeira, até o período máximo de 24 meses de seguimento	111
Figura 5.17 -	Evolução dos escores da escala “Hamilton Depression Rating Scale” (HAMD) entre indivíduos do grupo piloto, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 36 meses de seguimento	112
Figura 5.18 -	Evolução dos escores da escala “Hamilton Depression Rating Scale” (HAMD) entre indivíduos randomizados para receber cirurgia ativa, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 24 meses de seguimento	113
Figura 5.19 -	Evolução dos escores da escala “Hamilton Depression Rating Scale” (HAMD) entre indivíduos randomizados para receber cirurgia placebo, e evolução pós-cirurgia verdadeira, até o período máximo de 24 meses de seguimento	114

Figura 5.20 -	Evolução dos escores da escala “Beck Anxiety Inventory” (BAI) entre indivíduos do grupo piloto, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 36 meses de seguimento	116
Figura 5.21 -	Evolução dos escores da escala “Beck Anxiety Inventory” (BAI) entre indivíduos randomizados para receber cirurgia ativa, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 24 meses de seguimento	116
Figura 5.22 -	Evolução dos escores da escala “Beck Anxiety Inventory” (BAI) entre indivíduos randomizados para receber cirurgia placebo, e evolução pós-cirurgia verdadeira, até o período máximo de 24 meses de seguimento	117
Figura 5.23 -	Evolução dos escores da escala “Hamilton Anxiety Rating Scale” (HAMA) entre indivíduos do grupo piloto, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 36 meses de seguimento	118
Figura 5.24 -	Evolução dos escores da escala “Hamilton Anxiety Rating Scale” (HAMA) entre indivíduos randomizados para receber cirurgia ativa, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 24 meses de seguimento	118
Figura 5.25 -	Evolução dos escores da escala “Hamilton Anxiety Rating Scale” (HAMA) entre indivíduos randomizados para receber cirurgia placebo, e evolução pós-cirurgia verdadeira, até o período máximo de 24 meses de seguimento.	119
Figura 5.26 –	Aquisições coronais pós-operatórias de ressonância magnética de crânio, pesadas em T2, de pacientes do grupo piloto, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama (n=5)	147
Figura 5.27 –	Aquisições coronais pós-operatórias de ressonância magnética de crânio, pesadas em T2, de pacientes do grupo ativo (AT, n=4), e de um paciente anteriormente do grupo piloto (PL1), submetidos posteriormente à capsulotomia ventral por raios gama	147

Figura 5.28 –	Comparação das lesões produzidas pela técnica de capsulotomia ventral por raios gama, em aquisições axiais e coronais de ressonância magnética de crânio, entre um paciente respondedor ao tratamento (A) e um paciente não respondedor (E), do grupo piloto	148
---------------	--	-----

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 4.1 - Diretrizes para o Tratamento Neurocirúrgico de Transtornos Psiquiátricos Graves	24
Tabela 4.2 - Condição de elegibilidade dos pacientes avaliados em triagem para o estudo de radiocirurgia do transtorno obsessivo compulsivo – abril de 2003 a março de 2004	31
Tabela 4.3 – Motivos de exclusão de pacientes para o estudo de radiocirurgia do transtorno obsessivo compulsivo – abril de 2003 a março de 2004	33
Tabela 4.4 - Pacientes excluídos do estudo de radiocirurgia para tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo, em decorrência de outro diagnóstico principal –abril de 2003 a março de 2007	34
Tabela 5.1 - Dados sócio-demográficos dos 14 pacientes portadores de transtorno obsessivo-compulsivo submetidos à capsulotomia ventral por raios gama	64
Tabela 5.2 – Características de instalação dos sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) dos 14 pacientes portadores de transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) submetidos à capsulotomia ventral por raios gama	65
Tabela 5.3 – Caracterização dos tratamentos pregressos dos 14 pacientes portadores de transtorno obsessivo-compulsivo submetidos à capsulotomia ventral por raios gama	66
Tabela 5.4 – Comorbidades psiquiátricas de eixo I e de eixo II da DSM-IV ao longo da vida dos 14 pacientes portadores de transtorno obsessivo-compulsivo submetidos à capsulotomia ventral por raios gama, no período pré-operatório	69
Tabela 5.5 – Comparação entre comorbidades psiquiátricas de eixo I da DSM-IV ao longo da vida entre pacientes dos grupos piloto, ativo e placebo, submetidos à capsulotomia ventral por raios gama, no período pré-operatório	70

Tabela 5.6 –	Comparação entre comorbidades psiquiátricas de eixo II da DSM-IV ao longo da vida entre pacientes dos grupos piloto, ativo e placebo, submetidos à capsulotomia ventral por raios gama, no período pré-operatório	71
Tabela 5.7 –	Evolução dos escores da escala “Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale” (YBOCS) e percentual de redução relativo aos escores pré-operatórios basais entre indivíduos do grupo piloto, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 36 meses de seguimento	74
Tabela 5.8 –	Evolução dos escores da escala “Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale” (YBOCS) e percentual de redução relativo aos escores pré-operatórios basais entre indivíduos randomizados para receber cirurgia ativa, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 24 meses de seguimento	77
Tabela 5.9 –	Evolução dos escores da escala “Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale” (YBOCS) e percentual de redução relativo aos escores pré-operatórios basais entre indivíduos randomizados para receber cirurgia placebo, até o período máximo de 24 meses de seguimento*	79
Tabela 5.10 –	Evolução parcial dos escores da escala “Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale” (YBOCS) e percentual de redução relativo aos escores pré-operatórios basais entre indivíduos submetidos a radiocirurgia verdadeira, após um período de seguimento de 12 meses com cirurgia placebo	83
Tabela 5.11 -	Impressão clínica global segundo a escala “Clinical Global Impression” (CGI) de pacientes do grupo piloto, submetidos a radiocirurgia Gamma Knife	87
Tabela 5.12 -	Impressão clínica global segundo a escala “Clinical Global Impression” (CGI) de pacientes do grupo de cirurgia ativa, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama	88

Tabela 5.13 -	Impressão clínica global segundo a escala “Clinical Global Impression” (CGI) de pacientes do grupo de cirurgia placebo, submetidos posteriormente sem mascaramento a capsulotomia ventral por raios gama	89
Tabela 5.14 -	Resposta clínica entre pacientes submetidos à cirurgia ativa versus cirurgia placebo, aos 12 meses de pós-operatório do ensaio clínico randomizado	91
Tabela 5.15 –	Resposta ao tratamento radiocirúrgico entre os grupos de pacientes participantes do estudo de capsulotomia ventral por raios gama	92
Tabela 5.16 –	Evolução dos escores da escala “Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale” (DYBOCS) e percentual de redução relativo ao escores pré-operatórios basais entre indivíduos randomizados para receber cirurgia ativa, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 24 meses de seguimento	99
Tabela 5.17 –	Evolução dos escores da escala “Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale” (DYBOCS) e percentual de redução relativo ao escores pré-operatórios basais entre indivíduos randomizados para receber cirurgia placebo, até o período máximo de 24 meses de seguimento*	101
Tabela 5.18 –	Evolução dos escores da escala “Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale” (DYBOCS) e percentual de redução relativo ao escores pré-operatórios basais entre indivíduos do grupo placebo, posteriormente submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 24 meses de seguimento	102
Tabela 5.19 –	Comparação entre os grupos piloto, ativo e placebo quanto à presença de tipos de sintomas obsessivos compulsivos de acordo com a lista de sintomas da escala “Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale” (DYBOCS)	104

Tabela 5.20 – Evolução dos escores da escala “Young Mania Rating Scale” (YMRS) entre indivíduos do grupo piloto, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 36 meses de seguimento	122
Tabela 5.21 – Evolução dos escores da escala “Young Mania Rating Scale” (YMRS) entre indivíduos do grupo ativo, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 24 meses de seguimento	122
Tabela 5.22 – Evolução dos escores da escala “Young Mania Rating Scale” (YMRS) entre indivíduos do grupo placebo, posteriormente submetidos a radiocirurgia verdadeira, até o período máximo de 24 meses de seguimento.	122
Tabela 5.23 - Sinais e sintomas descritos segundo a escala de eventos adversos “SAFTEE Event List and Interview”, observados entre pacientes do grupo piloto, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, em um período de seguimento de até 36 meses (n = 5).	125
Tabela 5.24 - Sinais e sintomas descritos segundo a escala de eventos adversos “SAFTEE Event List and Interview”, observados entre pacientes aleatorizados para receber cirurgia ativa, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, em um período de seguimento de 12 a 24 meses (n = 4)	128
Tabela 5.25 - Sinais e sintomas descritos segundo a escala de eventos adversos “SAFTEE Event List and Interview”, observados entre pacientes aleatorizados para receber falsa radiocirurgia, em um período de seguimento de 12 a 24 meses (n = 5)	132
Tabela 5.26 - Sinais e sintomas descritos segundo a escala de eventos adversos “SAFTEE Event List and Interview”, observados após a realização de cirurgia ativa, entre pacientes anteriormente aleatorizados para receber falsa radiocirurgia, em um período de seguimento de 1 a 12 meses (n = 4).	137

Tabela 5.27 – Mudanças nos diagnósticos e em traços de transtorno de personalidade segundo a DSM-IV, medidos pela escala “Structured Interview for DSM-IV Personality” (SIDP-IV), entre pacientes incluídos no estudo de radiocirurgia para tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo	144
---	-----

LISTA DE SÍMBOLOS

<	Menor do que
=	Igual a
DP	Desvio padrão em uma amostra de dados
g.l.	Graus de liberdade
Gy	Gray
µg	Micrograma
µg/kg/h	Micrograma por quilo por hora
mg	Miligrama
mg/kg/h	Miligrama por quilo por hora
mm	Milímetro
mol/mL	Mol por mililitro
ms	Milissegundo
n	Tamanho da amostra
p	Nível crítico ou descritivo amostral
QW	Coeficiente de Wald

RESUMO

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]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 277p.

Inúmeros estudos têm demonstrado que o Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) costuma cursar com uma taxa de resposta a tratamentos variando entre cerca de 60 a 80 % dos casos, por meio do emprego de medicamentos inibidores de recaptação de serotonina, ou da terapia comportamental. Encontramos, no entanto, uma parcela de indivíduos portadores desta enfermidade os quais não respondem às opções terapêuticas clássicas, evoluindo com grave comprometimento psicossocial. Radiocirurgias estereotáxicas, como a capsulotomia anterior por raios gama, são uma opção terapêutica para estes pacientes. Recentemente, um aperfeiçoamento da capsulotomia anterior por raios gama foi desenvolvido na Universidade de Brown, denominado capsulotomia ventro-capsular e ventro-estriatal por raios gama, utilizando-se de lesões menores e tendo melhor perfil de eventos adversos. Faltam no entanto estudos detalhando a eficácia e o perfil de eventos adversos desta técnica. O objetivo deste estudo foi determinar se a capsulotomia ventro-capsular e ventro-estriatal por raios gama no TOC é eficaz quanto à redução de sintomas obsessivo-compulsivos e melhora clínica global e qual o perfil de eventos adversos, e de alterações neuropsicológicas e de personalidade do procedimento.

Selecionaram-se 14 pacientes com TOC refratário, e que foram submetidos a esta técnica cirúrgica no país, cinco dos quais fizeram parte de um estudo piloto inicial. Os outros nove pacientes participaram de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, no qual um grupo se submeteu a radiocirurgia verdadeira (grupo ativo), enquanto o outro grupo recebeu uma falsa radiocirurgia (grupo placebo). Anteriormente ao procedimento, todos realizaram uma detalhada avaliação clínica/psiquiátrica, além de uma extensa bateria de instrumentos de diagnóstico psiquiátrico, gravidade e evolução do TOC, melhora clínica global, sintomas depressivos/ansiosos, e alterações neuropsicológicas e de personalidade. Os indivíduos foram periodicamente avaliados e acompanhados durante o período mínimo de um ano. Relativo ao estudo piloto, dois em cinco pacientes (40%) responderam ao tratamento após um ano de seguimento, ou três em cinco (60%) em até três anos de seguimento. No grupo ativo, um entre quatro pacientes (25%) respondeu ao tratamento em até um ano de seguimento, ou três entre quatro (75%) no período entre 12 e 24 meses de seguimento. No grupo placebo, nenhum dos cinco pacientes respondeu à falsa radiocirurgia. O evento adverso mais grave foi o desencadeamento de um episódio maníaco de curta duração, em apenas um paciente da amostra total. Alterações indesejáveis neuropsicológicas ou da personalidade não foram observadas neste estudo. Concluindo, este estudo sugere que a capsulotomia ventro-capsular e ventro-estriatal é relativamente eficaz, com poucos eventos adversos.

Descritores: 1. Transtorno obsessivo-compulsivo. 2. Radiocirurgia. 3. Psicocirurgia. 4. Resultado de tratamento. 5. Ensaios clínicos controlados aleatórios.

SUMMARY

Lopes AC. *Ventral capsular and ventral striatal gamma capsulotomy in obsessive-compulsive disorder: initial assessment of efficacy and profile of adverse events* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2007. 277p.

Several studies have demonstrated that good treatment responses in obsessive-compulsive disorder (OCD) are often obtained in 60 to 80 % of patients, whether employing serotonin reuptake inhibitors or behavior therapy. However, a subgroup of these patients does not respond to the conventional therapeutic options. Severe psychosocial impairments are meanwhile observed. Stereotactic radiosurgeries, such as “Gamma Knife” anterior capsulotomy is a treatment option for these subjects. A smaller “Gamma Knife” capsulotomy technique, termed ventral capsular and ventral striatal gamma capsulotomy, has been recently developed at Brown University, with few adverse events. On the other hand, there is a lack of studies describing the efficacy and adverse events associated to this new technique. The aim of this study was to determine whether ventral capsular and ventral striatal gamma capsulotomy is efficacious in terms of obsessive-compulsive symptoms reductions and clinical global improvements, as well as to report the profile of adverse events, and neuropsychological and personality changes associated to this procedure. Fourteen refractory OCD patients were selected to be submitted to this new radiosurgical technique. Five subjects were operated in an open, pilot study. The other nine patients

took part in a double-blind, randomized controlled trial, consisting of an active group (which received true radiosurgery) and a placebo group (with “sham” radiosurgery patients). All subjects were previously evaluated by a preliminary clinical/psychiatric interview, as well as by extensive specific instruments regarding psychiatric diagnosis, OCD evolution and severity, clinical global improvements, anxiety/depression symptoms, and neuropsychological and personality changes. All patients were offered periodical follow-up visits for a minimum of one year. Regarding the pilot study, two of five patients (40%) responded to treatment after one year of follow-up, while three of five (60%) responded after three years of follow-up. In the active group, one out of four patients (25%) responded to treatment until one year of follow-up, while three out of four subjects (75%) responded in the period between 12 and 24 months of follow-up. None of the five patients in the placebo group had responded to the false radiosurgery. The most serious adverse event was the development of a short-term, manic episode, in only one patient. Adverse neuropsychological and personality changes were not observed in this study. In conclusion, this study suggests that ventral capsular and ventral striatal gamma capsulotomy is a relatively efficacious procedure, with few adverse events.

Keywords: 1. Obsessive-compulsive disorder. 2. Radiosurgery. 3

Psychosurgery. 4. Treatment outcome. 5. Randomized Controlled Trials.

1 – Introdução e revisão da literatura

1.1 - Introdução

Este estudo é parte de um projeto colaborativo, liderado pelo Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), em parceria com o Instituto de Radiocirurgia Neurológica, Hospital Santa Paula, e Universidade de Brown. Além disso, ele foi incluído dentro do Projeto Temático do Prof. Euripedes C. Miguel patrocinado pela FAPESP (projeto 99/12205-7). Portanto, os recursos financeiros para a realização deste projeto provieram da FAPESP (onde o projeto foi submetido) e do Instituto de Radiocirurgia Neurológica, Hospital Santa Paula, onde foram realizados os procedimentos radiocirúrgicos. Os profissionais da Universidade de Brown participaram no treinamento dos investigadores que realizam os procedimentos radiocirúrgicos.

O principal objetivo deste estudo foi avaliar os primeiros casos de TOC refratários a tratamentos convencionais submetidos a uma nova técnica de capsulotomia anterior estereotáxica por raios gama (*“Gamma Knife”*). Esta nova técnica foi desenvolvida por Steven Rasmussen, na Universidade de Brown, há cerca de 10 anos. Ele a denominou de “capsulotomia ventro-capsular e ventro-estriatal por raios gama” (Rasmussen, comunicação pessoal). Nesta tese, vamos também nos referir a ela como “capsulotomia ventral por raios gama”.

Dos primeiros 14 pacientes já operados com esta técnica e que são relatados nesta tese, cinco destes pacientes fizeram parte de um estudo piloto inicial, enquanto os nove restantes participaram de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego.

O nosso objetivo principal foi investigar se a técnica de capsulotomia ventral por raios gama era eficaz no tratamento de TOC refratário, e qual o perfil de eventos adversos/complicações.

A seguir apresentaremos uma revisão da literatura sobre o assunto, objetivos e hipóteses, bem como o método que foi utilizado para testar estas últimas. Em seguida, apresentaremos os resultados, tanto do estudo piloto, como os do ensaio clínico e depois de discuti-los, as principais conclusões. Este é o primeiro estudo desta natureza, com metodologia e número de pacientes adequados, realizado em pacientes com um transtorno psiquiátrico. Apesar da equipe de Rasmussen já ter apresentado os resultados da Universidade de Brown utilizando a capsulotomia ventral por raios gama em vários congressos médicos, nada sobre os seus achados foi, formalmente, publicado sobre o assunto.

1.2 – Revisão da literatura

1.2.1 - Aspectos gerais sobre o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC)

Sendo considerado o quarto transtorno psiquiátrico mais freqüente nos Estados Unidos (Myers e cols., 1984; Robins e cols., 1984), o TOC representa uma das enfermidades psiquiátricas de maior comprometimento psicossocial e de qualidade de vida, por vezes comparável a outras doenças graves, como a esquizofrenia (Steketee, 1997; Calvocoressi e cols., 1998).

Suas manifestações clínicas incluem a presença de obsessões e compulsões. Denominados por obsessões os pensamentos, imagens ou impulsos egodistônicos, repetitivos, intrusivos e geralmente tidos como absurdos pelos pacientes. Incluem pensamentos relacionados a agressividade, sujeira/limpeza, dúvidas, organização/simetria, sexualidade, etc. As compulsões, por sua vez, são ações ou atos mentais estereotipados, repetitivos, utilizados no intuito de aliviar uma obsessão. Temos como exemplos as compulsões de verificação, limpeza/lavagem, simetria, colecionismo, contagem, etc. Segundo critérios da Associação Psiquiátrica Americana (DSM-IV), o diagnóstico de TOC se estabelece a partir da presença de obsessões/compulsões com duração de no mínimo uma hora de sintomas, além de evidente comprometimento psicossocial (American Psychiatric Association, 1994).

O tratamento do TOC consiste essencialmente na utilização de antidepressivos inibidores da recaptação da serotonina (IRS), seletivos ou não, como também no emprego da terapia cognitivo-comportamental (TCC), mediante as técnicas de exposição e prevenção de respostas. O tratamento é eficaz em 60 a 70 % (farmacoterapia) e em 60 a 80 % dos casos (TCC) (Jenike & Rauch, 1994; Perse, 1988; Rasmussen & Eisen, 1997).

A resposta ao tratamento farmacológico, no entanto, pode levar de 10 a 12 semanas para ser observada, ainda assim após a administração das doses máximas preconizadas de um IRS ou toleradas pelos pacientes. Diferentes antidepressivos são por vezes empregados, até que um deles ofereça os melhores resultados. Existe, ainda, a opção de associação do antidepressivo a medicamentos potencializadores de efeito (como neurolépticos típicos e atípicos, clonazepam, carbonato de lítio, buspirona, etc.) (Jenike & Rauch, 1994; Turón & Salgado, 1995; Facorro & Gomez-Hernández, 1997). O uso concomitante de neurolépticos é sugerido como, particularmente, vantajoso quando da comorbidade de TOC com tiques motores ou transtorno de Tourette (McDougle e cols., 1994), embora estes achados não fossem confirmados por estudos mais recentes (Shavitt e cols al., 2006, Ferrão e cols., 2006). Eventualmente, utilizamos isoladamente antidepressivos inibidores da monoamino-oxidase, ou indicamos a eletroconvulsoterapia (ECT), se há depressão grave associada (Shavitt e cols., 2001).

Apesar das inúmeras opções terapêuticas disponíveis, algumas delas comprovadamente eficazes, uma parcela considerável dos pacientes obtém

mínima ou nenhuma melhora sintomática, mesmo que utilizando esquemas terapêuticos adequadamente conduzidos quanto a dosagens, duração e frequência. Casos de insucesso terapêutico podem atingir até 40 % dos pacientes obsessivo-compulsivos.

Segundo Jenike & Rauch, 1994, podemos estabelecer um paciente como refratário ao tratamento desde que ele preencha os seguintes critérios:

- Utilização prévia de ao menos 3 inibidores de recaptação de serotonina, sendo um deles obrigatoriamente a clomipramina, nas doses máximas preconizadas ou toleradas pelo paciente, por um período mínimo de 10 semanas;
- Emprego de pelo menos 20 horas de terapia cognitivo-comportamental (exposição e prevenção de resposta);
- Melhora sintomática inferior a 25 % na escala Yale-Brown de sintomas obsessivo-compulsivos (Y-BOCS).

Nos casos refratários aos tratamentos convencionais, tem-se freqüentemente preconizado o emprego da neurocirurgia (especialmente as técnicas estereotáxicas), que serão descritas a seguir (Lopes e cols., 2001).

1.2.2 - Cirurgia para o tratamento do TOC

1.2.2.1 – Aspectos neuroanatômicos

As primeiras descrições de estruturas anatômicas as quais atualmente sabemos estarem correlacionadas a emoções e comportamentos datam de 1877, quando Paul Broca descreveu uma região encefálica envolvendo o giro do cíngulo e o giro para-hipocampal, denominando-a de “grande lobo límbico”, em conjunto com a região do sulco do cíngulo, sulco subparietal e sulco colateral (a chamada “fissura límbica”) (Ribas, 2006). Broca enfatizava a importância desta região em termos de função olfatória e sua presença constante entre os mamíferos (Mega e cols., 1997).

Por outro lado, correlações funcionais mais precisas entre emoções, comportamento e estruturas límbicas passaram a ser descritas a partir de 1888, tendo Brown e Schäfer descoberto que a excisão de estruturas límbicas pela lobectomia temporal bilateral conseguia transformar macacos ferozes em animais bastante dóceis (Mega e cols., 1997). Algo semelhante seria descrito, posteriormente, em 1939, por Klüver e Bucy (McLean, 1952).

Aproximadamente nessa época, em 1935, John Fulton e Carlyle Jacobsen observaram que chimpanzés, após a extirpação bilateral de seus lobos frontais, demonstravam indiferença emocional a situações anteriormente eliciadoras de frustração ou raiva (Rees, 1973).

Em 1937, James Papez propunha a existência de um “circuito da emoção”, que incluiria as seguintes estruturas cerebrais, interligadas entre

si: giro do cíngulo, giro para-hipocampal, hipocampo, fórnix, corpo mamilar, fascículo mamilotálâmico, núcleos anteriores do tálamo, voltando para giro do cíngulo. Em 1948, Yakovlev propunha a existência de uma “zona intermediária”, ou “*mesopallium*”, cuja função, entre outras, era a expressão da emoção. Incluía o lobo límbico, o córtex orbitofrontal, o hipocampo, a insula, a amígdala e os núcleos mediodorsais do tálamo (Yakovlev, 1948; Mega e cols., 1997). Paul Mclean, em 1952, por sua vez, propôs uma união dos circuitos descritos por Papez e Yakovlev, associado a estruturas olfatórias e paraolfatórias, denominando-o de “sistema límbico”.

O que existia de fundamental nesse modelo de sistema límbico era a idéia de que diferentes áreas cerebrais relacionadas à expressão de emoção se projetariam ao hipotálamo (Heimer, 2003). Por outro lado, áreas não límbicas corticais mostravam projetar-se aos chamados gânglios da base, os quais incluem estruturas como o *striatum* (núcleo caudado, putamen, e globo pálido), e três estruturas correlatas, a substância negra, a área tegmental ventral e o núcleo subtalâmico (Haber, 2003). Acreditava-se inicialmente, portanto, que circuitos diferentes estariam envolvidos em funções emocionais e não emocionais.

Relativo a certas funções motoras, por exemplo, Alexander propôs a existência de um circuito específico (Alexander e cols., 1986). Este seria constituído por projeções de áreas do córtex cerebral aos gânglios da base (particularmente ao caudado e putamen), que por sua vez se projetariam ao globo pálido e núcleo subtalâmico. Do globo pálido, sairiam projeções a núcleos do tálamo, que se projetariam depois novamente ao córtex cerebral.

Atualmente, com base nos estudos de Alexander e cols., admite-se que cinco circuitos paralelos, semelhantes ao circuito acima, integrem as conexões frontoestriatais: o circuito motor, o oculomotor, o do cíngulo anterior, o orbitofrontal e o pré-frontal dorsolateral (Alexander e cols., 1990). Os três últimos destes circuitos passaram, porém, a ter grande relevância na Psiquiatria.

Segundo esse modelo, baseado em estudos anatômicos com traçadores injetados diretamente em neurônios corticais, fibras do giro do cíngulo anterior fariam projeções a porções mais anteriores e ventrais do *striatum* (accumbens, caudado ventromedial, putamen ventral e tubérculo olfatório) (Mega e cols., 2001). Do *striatum* ventral, projetar-se-iam então a áreas do globo pálido, que por sua vez se projetariam ao tálamo mediodorsal. Do tálamo, voltariam conexões ao giro do cíngulo. Semelhantemente, no circuito orbitofrontal lateral, projeções desta área cortical se voltariam para o caudado ventromedial, que se projetaria também depois para o globo pálido mediodorsal e para a substância negra *pars reticulata* rostromedial (Mega e cols., 2001). Neurônios se projetariam então aos núcleos talâmicos ventrais anteriores e mediodorsais. O circuito se fecharia então com projeções do tálamo ao córtex orbitofrontal. Por fim, do córtex pré-frontal dorsolateral seriam enviadas fibras para as porções dorsolaterais do núcleo caudado, o qual se projetaria então para porções laterais do globo pálido mediodorsal e substância negra *pars reticulata* rostrolateral. O circuito se completaria com conexões entre estas áreas, o tálamo mediodorsal e ventral anterior, e as áreas corticais pré-frontais.

Funcionalmente, descobriu-se que lesões em alguns dos três circuitos descritos anteriormente poderiam evoluir com manifestações psiquiátricas as mais variadas, de apatia (circuito do giro cíngulo), a irritabilidade, impulsividade e mania (circuito orbitofrontal lateral), e síndromes disexecutivas (circuitos pré-frontais dorsolaterais) (Mega e cols., 1997; Mega e cols., 2001).

Por outro lado, estudos de neuroimagem funcional em pacientes portadores de TOC, em sua maioria, tendem a mostrar um aumento de atividade metabólica no córtex orbitofrontal, no giro do cíngulo anterior e no núcleo caudado, ou seja, em áreas pertencentes aos circuitos orbitofrontal e do cíngulo (Rauch, 2003). Esta hiperatividade se mantém em estudos de provocação de sintomas, e se reduz após a exposição a medicamentos anti-obsessivos e a terapia comportamental (Rauch, 2003). Todas as modalidades de cirurgia para tratamento do TOC atuam, de alguma forma, desconectando estes circuitos em algum de seus níveis (Rauch, 2003).

Atualmente, ficam cada vez mais evidentes as interrelações entre os circuitos córtico-estriato-tálamo-corticais e o sistema límbico. Conforme demonstrado por Heimer e Van Hoesen, o *striatum* ventral (extensão ventral do accumbens, caudado e putamen medial e ventral, e células estriatais do tubérculo olfatório) recebe projeções do córtex olfatório, hipocampo, giro do cíngulo, giro órbito-medial, pólo temporal, córtex entorrinal e ínsula (Ribas, 2006, Haber, 2003). O complexo estriato-palidal ventral, como é também chamada esta região é, de certa forma, uma área de confluência e integração de circuitos límbicos e córtico-estriatais relacionados a

comportamento (Heimer, 2003). Ao menos três técnicas cirúrgicas (tractotomia subcaudado, estimulação encefálica do accumbens e até mesmo a capsulotomia anterior) para tratamento do TOC atuam mediante lesões nesta região, ou em regiões adjacentes.

Uma das áreas importantes de interligação destes circuitos límbicos é o chamado braço anterior da cápsula interna. Esta representa uma região de substância branca logo acima do accumbens e entre o núcleo caudado e o putamen, por onde passam fibras do pedúnculo talâmico anterior, conectando fibras dos núcleos mediodorsais e anteriores do tálamo ao lobo frontal. Fibras fronto-ponto-cerebelares também trafegam por esta região, como também fibras interligando regiões do caudado e putamen (Axer e cols., 1999; Axer e cols., 2000).

1.2.2.2 - Aspectos históricos das neurocirurgias para tratamento de transtornos mentais

A utilização de neurocirurgia para o tratamento de doenças mentais é antiga, tendo sido pela primeira vez descrita por Gottlieb Burckhardt, em 1889, com a extirpação de tecido cortical em pacientes psicóticos (topectomia) (Berrios, 1997). Posteriormente, inspirado nos estudos animais de Fulton e Jacobsen, Egas Moniz em 1935 descreveu os primeiros casos de lobotomia (Moniz, 1936). A primeira operação fora realizada naquele ano em uma paciente de 63 anos apresentando manifestações de mania psicótica e melancolia. No estudo original de Moniz, lesionou-se a

substância branca de 38 pacientes com uma variedade de problemas psiquiátricos (Moniz, 1936).

Em 1936, Freeman & Watts introduziram a lobotomia nos Estados Unidos (Kelly, 1973; Rees, 1973). Acredita-se que desde então cerca de 50000 indivíduos possam ter sido submetidos a este procedimento, apenas na América do Norte (Tippin & Henn, 1982). Na Suécia, entre 1944 e 1966, ao menos 4500 cirurgias foram realizadas (Ögren e cols., 2005). Freeman & Watts, em 1942, modificaram a técnica original de Moniz, denominando-a de leucotomia padrão.

Em decorrência da então falta de outras opções de tratamento psiquiátrico, a neurocirurgia rapidamente se transformou em uma das modalidades terapêuticas mais difundidas nas décadas de 40 e 50, tanto nos Estados Unidos, quanto na Europa. Utilizava-se da lobotomia pré-frontal como principal técnica entre os vários centros de neurocirurgia (Kopell & Rezai, 2003). A neurocirurgia quando aplicada nos transtornos psiquiátricos, passou então a ser concebida como psicocirurgia (Kopell & Rezai, 2003).

Este procedimento, no entanto era associado a um largo perfil de eventos adversos e complicações, especialmente sintomas de disfunção de lobo frontal e alterações de personalidade. Após o advento de terapias medicamentosas efetivas e por pressões da opinião pública quanto aos possíveis efeitos negativos da psicocirurgia, este método passou gradativamente a ser abandonado ou ter sua utilização restrita a alguns poucos centros no mundo, principalmente a partir da década de 70.

Em 1947, Spiegel & Wycis desenvolveram as primeiras neurocirurgias estereotáxicas, reduzindo-se assim muitos eventos adversos e complicações pós-operatórias. Já eram conhecidos os possíveis efeitos benéficos da lobotomia frontal em pacientes com neurose obsessiva grave (Freeman & Watts, 1950). Em 1948, Spiegel & Wycis relataram melhoras dramáticas em pacientes com TOC grave após lesões estereotáxicas no núcleo dorsomedial do tálamo (Spiegel e cols., 1951). Como este tipo de cirurgia estava associada a um alto grau de mortalidade e morbidade, os investigadores procuraram lesionar tratos de substância branca conectando o lobo frontal e o tálamo. Acreditava-se que a interrupção destas fibras poderia ser útil no tratamento da esquizofrenia, depressão e do próprio TOC. Assim, quatro procedimentos estereotáxicos, todos eles afetando conexões entre o lobo frontal e o tálamo, foram desenvolvidos na década de 1950 para o tratamento de transtornos psiquiátricos graves (Rasmussen, comunicação pessoal). Diferentes centros começaram a empregar variadas técnicas estereotáxicas, como a cingulotomia anterior nos Estados Unidos (Ballantine et al., 1967), a capsulotomia na Suécia (Mindus e cols., 1994), a tractotomia subcaudado (Knight, 1964) e a leucotomia límbica (Kelly et al., 1966) na Inglaterra e Austrália (Figura 1).

No nosso meio, o Professor Dr. Raul Marino Júnior, até recentemente, professor titular de neurocirurgia da Faculdade de Medicina da USP, foi o responsável pela introdução da psicocirurgia, trazendo para o Instituto de Psiquiatria a técnica de cingulotomia que aprendeu durante seus estudos com Ballantine, na Universidade de Harvard (Marino Jr, 1971). Ele utilizou a

cingulotomia em inúmeros pacientes com transtornos psiquiátricos, notadamente depressão e TOC.

Atualmente, novas técnicas começam a ser pesquisadas, como a talamotomia central lateral com palidotomia anteromedial (Jeanmonod e cols., 2003) e a estimulação cerebral profunda da concha do accumbens (Sturm e cols., 2003).

A capsulotomia anterior estereotáxica

Talairach e cols., em 1949, produziram lesões estereotáxicas seletivas na porção anterior da cápsula interna, relatando resultados favoráveis em pacientes ansiosos. Por sua vez, Leksell, 1949, também produziu lesões estereotáxicas bilaterais na porção anterior da cápsula interna, mas a partir de lesões térmicas bilaterais por radiofrequência (Rück, 2006). Inaugurava-se assim a chamada capsulotomia anterior bilateral, cujo uso difundiu-se na Suécia. Posteriormente, descobriu-se que a lesão provocada pela capsulotomia anterior poderia ser produzida também por meio do cruzamento de feixes de raios gama pelo Cobalto-60, sem a necessidade de abertura do crânio (Leksell, 1983). Produziu-se então a primeira radiocirurgia estereotáxica em pacientes psiquiátricos.

terço inferior do braço anterior da cápsula interna. Desta forma, realizam-se lesões menores do que as empregadas nos procedimentos de capsulotomia tradicionais .

1.2.2.3 - Resultado comparativo das principais técnicas neurocirúrgicas no TOC

As últimas duas décadas atestam portanto o renascimento das neurocirurgias no tratamento de transtornos mentais, particularmente o TOC. Isto ocorre em função do grande número de pacientes não responsivos às várias alternativas terapêuticas e pelo fato de as técnicas estereotáxicas induzirem a um perfil de eventos adversos e complicações muito menores quando comparadas à lobotomia, com respostas terapêuticas promissoras.

Conforme descrito anteriormente, até 40 % dos pacientes com TOC podem não responder adequadamente tanto a psicoterapia comportamental, quanto a farmacoterapia. Para muitos destes indivíduos, a cirurgia torna-se a última alternativa terapêutica disponível. Lopes avaliou a eficácia de tratamento e o perfil de eventos adversos nas diferentes técnicas estereotáxicas, categorizando os estudos de acordo com o desenho metodológico (Lopes, 2001). Encontraram-se taxas de melhora global pós-operatória nas técnicas da cingulotomia, capsulotomia, tractotomia subcaudado e leucotomia límbica, respectivamente, de 27 a 57%, 56 a 100%, 33 a 67%, e 61 a 69% dos pacientes. Não se descreveram pioras com a capsulotomia, mas as taxas relatadas com a cingulotomia, tractotomia subcaudado e leucotomia límbica estiveram ao redor de 7 a 30%, 0 a 5%, e

6 a 13%. Foram relatados alguns casos de convulsões isoladas, cefaléia, *delirium* nas primeiras semanas e retenção urinária transitória. Raras vezes se observaram alterações comportamentais ou de personalidade, e hemorragias intracerebrais. Observamos, porém, grande heterogeneidade entre os estudos e a presença de muitos vieses de seleção de amostras, de execução, de detecção e de publicação. Existem quatro ensaios clínicos randomizados, contendo cada um de quatro a cinco pacientes aleatorizados no total, entre capsulotomia por termolesão (Fodstad e cols., 1982) e capsulotomia por estimulação encefálica profunda (Nuttin e cols., 2003; Abelson e col., 2005; Okun e cols., 2007).

Estudos preliminares com a radiocirurgia "*Gamma Knife*" para o tratamento do TOC sugeriam melhoras globais em 55% dos pacientes (Rylander, 1978). Lippitz e cols., 1999, compararam mudanças em sintomas de TOC, medidos por meio das escalas "Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale" (YBOCS) e da "Clinical Psychopathological Rating Scale" (CPRS), na capsulotomia por termolesão e na capsulotomia por raios gama, demonstrando bons efeitos do tratamento em 47 % e em 70 % dos pacientes, respectivamente. Rück, 2006, em um estudo de seguimento de longo prazo (média de 10 anos), observou que seis entre 16 pacientes (37,5%) submetidos a capsulotomia por termolesão, ou três entre nove indivíduos (33,3%) submetidos a radiocirurgia reduziram de forma significativa seus escores na YBOCS. Por outro lado, a localização espacial das lesões, e o número de alvos dentro da cápsula interna foi bastante variável, com grandes lesões sendo produzidas ao longo desta estrutura

anatômica (Lippitz e cols., 1997). Em geral, três a quatro lesões radiocirúrgicas eram produzidas em cada hemisfério, aumentando consideravelmente o risco de alterações cognitivas secundárias.

1.2.2.4 - Resultados prévios com a capsulotomia ventral por raios gama

Conforme descrito anteriormente, Rasmussen, em 2001, introduziu a técnica de capsulotomia ventral por raios gama, produzindo lesões menores que as habitualmente empregadas na capsulotomia anterior por “*Gamma Knife*”, direcionadas às porções mais ventrais da cápsula interna. Avaliaram-se inicialmente os efeitos de uma lesão única bilateral, versus dupla lesão bilateral. No primeiro grupo, não houve melhora sintomática entre 15 pacientes acompanhados por 8 meses. Após este período, 13 dos pacientes originais receberam uma nova lesão, anterior à original, obtendo-se melhora maior do que 35 % na YBOCS em 5 pacientes (38,46%). Déficits em testes neuropsicológicos ou de personalidade não foram observados. Dentre os eventos adversos, encontramos dois em 15 casos com infarto assintomático em caudado e edema associado a cefaléia, tratável com dexametasona (três em 15 casos) (Rasmussen, comunicação pessoal).

Posteriormente, outros 22 portadores de transtorno obsessivo-compulsivo foram inicialmente operados com lesões duplas, obtendo-se melhora (redução superior a 35 % nos escores da YBOCS) em 13 deles (59%) em um ano, ou 15 (68%) em dois anos de seguimento. Dentre os

eventos adversos mais graves, apenas um paciente evoluiu com apatia persistente.

1.2.2.5 - Estudos controlados de cirurgia no TOC

Idealmente, em quaisquer trabalhos sobre intervenções terapêuticas, o delineamento de estudo capaz de oferecer a melhor avaliação da eficácia clínica de um procedimento ainda é o ensaio clínico controlado e randomizado, mesmo em procedimentos cirúrgicos. Segundo a Organização Mundial da Saúde, os ensaios clínicos são o “padrão ouro” para a avaliação de intervenções (WHO, 1991). A randomização é o melhor método de controle para variáveis confundidoras, sejam elas desconhecidas ou que não puderam ser medidas, sejam elas conhecidas e perfeitamente mensuráveis, permitindo a redução de erros sistemáticos. Nos estudos observacionais, por não ocorrer a randomização, sempre existe a possibilidade dos grupos de comparação serem diferentes em termos de prognóstico, resposta a tratamento ou exposição a outros fatores que influenciem no desfecho clínico, distorcendo-se, portanto, a magnitude de efeito da intervenção sendo investigada. Infelizmente, nestes desenhos metodológicos não é possível controlar as variáveis confundidoras desconhecidas ou não medidas. Evidências empíricas apontam que estudos não randomizados tenderam a superestimar os efeitos de uma intervenção (Sacks, 1982; Chalmers, 1983; Schulz, 1995). Nestas situações, as distorções nas medidas dos efeitos de

intervenções podem ser maiores do que a própria magnitude do efeito avaliado.

Infelizmente, existem poucos ensaios clínicos randomizados de neurocirurgia para tratamento de transtornos psiquiátricos, incluindo o TOC. O primeiro ensaio clínico publicado incluía apenas um total de quatro pacientes, randomizados entre um grupo submetido à capsulotomia anterior, e outro, recebendo a cingulotomia anterior (Fodstad e cols., 1982). Todos os pacientes melhoraram no seguimento pós-operatório. Posteriormente, com Nuttin e cols., em 2003, quatro pacientes submetidos a estimulação encefálica profunda da cápsula interna anterior foram aleatorizados, mantendo o estimulador ou ligado, ou desligado, durante ao menos 3 meses. Nesta amostra, três (75 %) pacientes obtiveram melhora clínica substancial de sintomas obsessivo-compulsivos. Por outro lado, em outra amostra com quatro indivíduos, apenas um respondeu à intervenção após três semanas de estimulação (Abelson e cols., 2005). Não existem na literatura ensaios clínicos randomizados de radiocirurgia “*Gamma-Knife*” para tratamento do TOC.

Por meio da radiocirurgia, pelo fato de não abrirmos diretamente o crânio dos pacientes, tornou-se possível o emprego da falsa (“*sham*”) cirurgia, simulando o efeito placebo. Embora a observação clínica nos sugira que a resposta a placebo a casos tão graves habitualmente seja muito baixa, supomos existir, teoricamente, uma melhora intrínseca associada à sugestão de estar sendo exposto a um procedimento altamente complexo. Isto porém ainda não foi adequadamente medido de forma objetiva na literatura. Logo,

torna-se difícil estimarmos com certeza a magnitude do efeito da radiocirurgia, haja vista a inexistência de grupos comparativos placebo entre os estudos.

Até a presente data, não existia nenhum caso publicado de tratamento radiocirúrgico de pacientes portadores de TOC refratário em território nacional. O equipamento, no entanto, já se encontrava à disposição no país, no Hospital Santa Paula, sendo mais utilizado no tratamento de neoplasias metastáticas cerebrais e malformações arteriovenosas cerebrais.

Assim sendo, tendo-se em conta a falta de estudos controlados na literatura sobre radiocirurgia para tratamento do TOC, a disponibilidade do equipamento no país e a oportunidade de treinamento na técnica de capsulotomia mais aperfeiçoada na atualidade, justificou-se a condução deste estudo no Brasil.

2 - Objetivos

2.1 - Objetivos primários

Determinar se a capsulotomia ventral por raios gama no TOC é eficaz quanto à redução de sintomas obsessivo-compulsivos e melhora clínica global e qual o perfil de efeitos adversos/complicações do procedimento, em período de seguimento pós-operatório de 12 meses.

2.2 - Objetivos secundários

Determinar a eficácia da capsulotomia ventral por raios gama no tratamento de pacientes portadores de TOC refratários a outras intervenções terapêuticas após 12 meses de seguimento.

Investigar possíveis eventos adversos clínicos e neurológicos associados ao procedimento radiocirúrgico, no período mínimo de 12 meses de seguimento.

Investigar as possíveis alterações neuropsicológicas e/ou de personalidade associadas ao procedimento radiocirúrgico, no período mínimo de 12 meses de seguimento.

Investigar os objetivos acima em uma série de casos (estudo piloto aberto) e posteriormente por meio de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, e preliminar, de radiocirurgia para tratamento do TOC.

3 - Hipóteses

A capsulotomia ventral por raios gama será eficaz para o tratamento de pacientes com TOC refratário avaliados após um período de 12 meses de pós-operatório.

Não serão observados eventos adversos clínicos e neurológicos graves em pacientes submetidos à capsulotomia ventral por raios gama durante o período de seguimento mínimo de 12 meses de pós-operatório.

Não serão observados efeitos adversos graves em termos neuropsicológicos ou de personalidade em pacientes submetidos à capsulotomia ventral por raios gama durante o período de seguimento mínimo de 12 meses de pós-operatório.

O desfecho clínico de resposta ao tratamento será melhor entre pacientes submetidos a radiocirurgia verdadeira, quando comparados a indivíduos aleatorizados para receber uma falsa radiocirurgia, nos dados preliminares do ensaio clínico randomizado, após 12 meses de seguimento.

4 - Métodos

4.1 - Aspectos éticos

Recentemente, a Associação Brasileira de Psiquiatria organizou um grupo de trabalho com objetivo de definir normas para as neurocirurgias dos transtornos psiquiátricos graves. Paralelamente, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, uma comissão procurou elaborar normas no âmbito desta instituição. O autor desta tese e seu orientador tomaram a liderança em ambos os grupos e elaboraram uma publicação com diretrizes preliminares (Miguel e cols., 2004). Estas diretrizes, descritas na Tabela 4.1 foram, posteriormente, adotadas pela Câmara Técnica de Saúde Mental do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (Consulta nº 59.400/04, de 22 de julho de 2005) (Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo, 2007).

Tabela 4.1 - Diretrizes para o Tratamento Neurocirúrgico de Transtornos Psiquiátricos Graves

<p>Tratamentos neurocirúrgicos para transtornos psiquiátricos graves devem ser realizados seguindo o seguinte procedimento:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Pacientes devem estar inseridos em projetos de pesquisa. Ou seja, estas pesquisas necessitam ser aprovadas por comissão de ética e pesquisa.2. Critérios operacionais de refratariedade aos tratamentos convencionais e de indicação para a neurocirurgia, claramente definidos e fundamentados de acordo com as normas internacionais atualizadas;3. Avaliação da refratariedade e indicação de cada caso potencial por comitê independente de profissionais, designado pelo Conselho Regional de Medicina.4. Informações necessárias, adequadas, totais e inteligíveis, transmitidas ao doente e, quando necessário, ao seu responsável, na forma e linguagem compreensíveis, abrangendo todos os aspectos descritos nas normas internacionais;5. Consentimento Informado para o tratamento assinado pelo doente e, quando necessário, por seu responsável, na presença de um indivíduo, não integrante do projeto, capacitado para avaliar se foi realizado de forma adequada;6. Seguimento, em longo prazo, dos doentes operados, bem como avaliação sistemática dos seus efeitos adversos e complicações;7. Realização de procedimentos neurocirúrgicos em centros credenciados, ligados ou filiados a Universidades e que mantenham comitês de ética. Psiquiatras envolvidos, que deverão ter papel de liderança sobre o projeto, necessitam ter reconhecida experiência no tratamento dos transtornos para os quais a neurocirurgia funcional foi indicada. O seguimento destes pacientes deve ser feito de forma multidisciplinar envolvendo, além de psiquiatras e neurocirurgiões, neurologistas, neuropsicólogos e psicoterapeutas.

A definição dessas normas tem o objetivo de proteger os pacientes a serem submetidos a procedimento que envolva riscos e efeitos colaterais potencialmente relevantes sem a adequada indicação ou ulterior acompanhamento médico. Ao mesmo tempo, critérios claros e cautelosos são importantes para garantir que a neurocirurgia para transtornos psiquiátricos continue disponível para pacientes adequadamente selecionados (Miguel e cols., 2004).

Elas foram seguidas à risca neste projeto, como se pode ver a seguir.

4.1.1 - Comissões de ética

Este projeto foi submetido e aprovado pelas comissões de ética médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Comissão de Avaliação de Ética em Pesquisa - CAPPESQ – HC – FMUSP), e do Hospital Santa Paula. O projeto completo, de um ensaio clínico randomizado de radiocirurgia para TOC, do qual este projeto faz parte, foi submetido e aprovado pela CAPPESQ e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), de Brasília.

4.1.2 - Comitê independente de revisão de casos

Um comitê independente de revisão de casos foi formado com os seguintes objetivos:

1. Confirmar que cada paciente candidato a procedimento cirúrgico foi devidamente selecionado segundo os critérios de inclusão, refratariedade e exclusão deste estudo.
2. Verificar se todos os cuidados éticos foram tomados quanto ao esclarecimento dos pacientes relativo aos possíveis benefícios e riscos do procedimento radiocirúrgico, como também de seus direitos de cuidados médicos.

O comitê foi constituído por um psiquiatra afiliado ao Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (Dr Luiz Carlos Aiex Alves); dois psiquiatras independentes (Professor Dr Francisco Lotufo Neto, Dra Christina Hajaj Gonzalez), não envolvidos diretamente neste estudo; e um membro da Associação de Pacientes Portadores de TOC e síndrome de Tourette (ASTOC) (Sra Cristina de Lucca).

4.1.3- Consentimento informado

Somente foram aceitos neste estudo aqueles pacientes que concordaram e assinaram um termo de consentimento informado.

4.1.4- Fontes de financiamento e conflitos de interesse

Este projeto foi financiado pela Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e pelo Instituto de Radiocirurgia Neurológica, com o apoio do Hospital Santa Paula. A Companhia Brasileira de Metalurgia e Mineração (CBMM) forneceu os recursos necessários para a vinda ao Brasil dos Professores Georg Norén e Benjamin Greenberg, da Universidade de Brown, que participaram do projeto.

4.2 - Desenho do estudo

Este estudo consistiu no seguimento e descrição dos 14 primeiros casos de TOC refratário a tratamentos convencionais, que foram submetidos a radiocirurgia estereotáxica por “*Gamma Knife*” (técnica de capsulotomia ventral por raios gama). Destes, os primeiros cinco pacientes foram seguidos de forma prospectiva e aberta em um estudo piloto. Os demais nove casos foram randomizados para receber ou radiocirurgia padrão (grupo ativo), ou para receber um falso procedimento radiocirúrgico (grupo placebo).

Este estudo fez parte de um projeto maior, um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, com duração estimada de 6 anos e constituído pelos dois grupos paralelos descritos acima, dos quais os primeiros nove pacientes aleatorizados foram descritos.

Para o estudo completo, realizou-se um cálculo de amostra, baseando nos resultados de um estudo aberto de gama capsulotomia ventral no TOC, (Rasmussen, 2001). Adotou-se uma taxa de resposta ao procedimento cirúrgico (redução nos escores da YBOCS superior a 35%) de 56% no grupo ativo e de 10% no grupo placebo, com um risco alfa de 0,05 e poder de 0,8. Esta análise revelou a necessidade de um total de 24 pacientes para cada grupo de intervenção para que resultados significativos sejam encontrados. Assim, o estudo completo compreenderá 48 pacientes (além dos 5 pacientes piloto). Levando-se em conta o fato deste estudo ter se iniciado no ano 2000 e apresentar prazo previsto para seu término apenas em 2010, além das limitações impostas pela sua complexidade, esta tese de doutorado relata

apenas os resultados dos primeiros cinco pacientes do grupo piloto, mais nove pacientes do ensaio clínico randomizado.

Aos indivíduos do grupo placebo foi oferecida a opção de submeter-se a radiocirurgia verdadeira, após decorridos 12 meses de seguimento duplo-cego da falsa radiocirurgia. A amostragem aleatória foi executada em blocos de 4 pacientes, de forma a equilibrar o número de indivíduos participantes, no intuito de, se em algum momento o estudo tivesse de ser interrompido, existiria um número equilibrado de pacientes por grupo.

Os pacientes, os médicos que os seguiram longitudinalmente e os avaliadores dos desfechos clínicos foram cegos quanto à alocação dos grupos, e não acompanharam diretamente os pacientes no momento de realização da radiocirurgia. O autor deste estudo participou ativamente no planejamento do alvo anatômico a ser lesionado, em todos os pacientes incluídos, mas não presenciou diretamente o procedimento radiocirúrgico.

Treinamento

Os colaboradores associados da Universidade de Brown (Professores Benjamin Greenberg e Georg Norén) vieram ao Brasil para supervisionar o planejamento cirúrgico dos primeiros três casos operados em território nacional. O Dr Miguel Canteras, o autor e o orientador desta tese foram treinados quanto à definição dos alvos cirúrgicos. O Dr Miguel Canteras recebeu orientação de Georg Norén quanto a outros detalhes da técnica radiocirúrgica. Benjamin Greenberg orientou a equipe de psiquiatras quanto aos detalhes da avaliação psiquiátrica e seguimento dos pacientes. Posteriormente, todas os pacientes foram previamente discutidos com a

equipe da Brown. Além disso, durante cada cirurgia de todos os pacientes, imagens do planejamento operatório foram transferidas pela Internet aos pesquisadores da Universidade de Brown, até que houvesse um consenso sobre o alvo final.

4.3 - Seleção da amostra

4.3.1 - Descrição dos pacientes que foram recrutados ou procuraram triagem inicial

Durante o período de abril de 2003 a março de 2007, 72 pacientes foram triados para o projeto de radiocirurgia para o tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo, encaminhados de diferentes regiões do Brasil (e um paciente encaminhado do exterior). Destes, 15 pacientes (21 %) foram incluídos neste estudo (Tabela 4.2), e cinco pacientes (7%) foram recentemente avaliados, mostrando-se elegíveis para participar de futuras cirurgias. Por outro lado, 52 (72 %) sujeitos não puderam ser incluídos neste estudo. Destes, alguns candidatos potenciais (20 indivíduos ou 28 %) foram excluídos em decorrência de um único motivo, como não terem se submetido a apenas um esquema terapêutico antes de serem considerados refratários, ou pelo desinteresse pela cirurgia, embora potencialmente elegíveis. Em dois pacientes foi necessário proceder-se a um seguimento prospectivo mínimo, antes de se confirmar que eles não eram elegíveis.

Tabela 4.2 - Condição de elegibilidade dos pacientes avaliados em triagem para o estudo de radiocirurgia do transtorno obsessivo compulsivo – abril de 2003 a março de 2007

Condição de elegibilidade	N	%
Incluído no estudo	15	21
Elegíveis ao estudo, mas aguardando possibilidade de inclusão	5	7
Candidato potencial, excluído na avaliação de triagem	20	28
Excluído em primeira avaliação de triagem	30	41
Excluído após seguimento prospectivo	2	3
TOTAL	72	100

Ao avaliarmos os motivos para exclusão, a maior parte dos pacientes excluídos da nossa amostra o foram por não terem recebido anteriormente tratamentos adequados - número reduzido de medicamentos, doses ou duração insuficientes de uso das medicações, ou ausência de tratamento comportamental, como também tempo e técnica de terapia comportamental insuficientes ou inadequados (15 sujeitos, ou 28% dos pacientes excluídos) (Tabela 4.3). A insuficiência de informações sobre tratamentos pregressos também se evidenciou uma importante fonte de exclusão de casos (seis pacientes, ou 12%). Por sua vez, a presença de outro diagnóstico psiquiátrico principal, diferente do transtorno obsessivo-compulsivo, mostrou-se a segunda causa de exclusão de pacientes (12 indivíduos, ou 23% das causas de exclusão). Em outros 10 pacientes (19%) (sendo seis deles potenciais candidatos a cirurgia), houve desinteresse em participar do estudo, após serem informados sobre como seria conduzida a pesquisa. Três pacientes (6 %) melhoraram após a recente introdução de uma nova medicação. Outros motivos, como história de falta de adesão a tratamentos pregressos, refratariedade interrogada e impossibilidade por parte do paciente de manter um seguimento de longo prazo também contribuíram para a exclusão de indivíduos de nossa amostra. Em um dos casos, embora houvesse dados iniciais sugestivos de gravidade e possível refratariedade a tratamentos, o paciente não conseguiu comparecer às nossas avaliações de triagem, apesar de várias chamadas.

Tabela 4.3 – Motivos de exclusão de pacientes para o estudo de radiocirurgia do transtorno obsessivo compulsivo –abril de 2003 a março de 2007

Motivo de exclusão	Total	%
História de tratamentos incompletos (TCC e/ou medicamentos)	15	28
Outro diagnóstico principal	12	23
Desinteresse pela cirurgia	10	19
Informações incompletas sobre tratamentos pregressos	6	12
Melhora com nova medicação	3	6
Falta de adesão e comprometimento com tratamentos anteriores	2	4
Refratariedade interrogada	2	4
Impossibilidade de seguimento de longo prazo	1	2
Impossibilidade de avaliação direta	1	2
TOTAL	52	100

Dentre os 12 pacientes excluídos da amostra em decorrência de outro diagnóstico principal, três (25%) preenchem critérios diagnósticos do eixo I da DSM-IV, enquanto nove (75%) apresentavam algum transtorno do eixo II, incluindo-se aqui retardo mental (Tabela 4.4). Este foi, aliás, o diagnóstico principal mais prevalente (quatro indivíduos), seguido pelo transtorno de personalidade paranóide (três indivíduos) e transtorno de personalidade “borderline” (dois indivíduos). Importante ressaltar que todos preenchem critérios diagnósticos para transtorno obsessivo-compulsivo, embora este não se configurasse como o transtorno mais grave ou que causasse maior comprometimento psicossocial. Dois pacientes excluídos de nossa amostra ofereceram deliberadamente um falso testemunho quanto à gravidade dos seus sintomas obsessivo-compulsivos e a refratariedade a tratamentos pregressos. A posteriori, interpretamos que isto aconteceu por influência familiar no intuito de tentar nos induzir a incluí-los neste estudo, já que nenhuma outra estratégia terapêutica havia sido eficaz em tratamentos prévios.

Tabela 4.4 - Pacientes excluídos do estudo de radiocirurgia para tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo, em decorrência de outro diagnóstico principal –abril de 2003 a março de 2007

Diagnóstico principal	Total	%
Retardo mental	4	34
Transtorno de personalidade paranóide	3	25
Transtorno de personalidade borderline	2	17
Transtorno bipolar	1	8
Transtorno de deficit de atenção e hiperatividade grave	1	8
Transtorno factício	1	8
TOTAL	12	100

4.3.2 - Amostra Final

Foram incluídos os primeiros 15 casos (cinco do estudo piloto e nove do ensaio clínico randomizado) com diagnóstico principal de TOC, comprovadamente refratários aos tratamentos convencionais (segundo os critérios de refratariedade abaixo), com idades entre 18 e 55 anos, de ambos os sexos, encaminhados ao Projeto Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo do Departamento de Psiquiatria da FMUSP (PROTOC). Adotamos os critérios diagnósticos de TOC segundo o Manual de Diagnóstico e Estatística da Associação Psiquiátrica Americana, quarta edição (DSM-IV). Como um destes pacientes ainda não finalizou o período de seguimento mínimo de 12 meses, antes da abertura do mascaramento, foram incluídos na análise apenas os dados relativos aos primeiros 14 pacientes.

4.3.3 - Critérios de seleção

4.3.3.1 - Avaliação psiquiátrica

A avaliação psiquiátrica inicial de cada candidato encaminhado ao estudo foi realizada por um dos pesquisadores envolvidos neste projeto. Selecionaram-se os indivíduos que preenchiam os critérios de inclusão e refratariedade, e não puderam ser eliminados segundo os critérios de exclusão. Um psiquiatra da equipe confirmou a adequação do diagnóstico e da seleção entre os pacientes selecionados. Além da história psiquiátrica, foram incluídas a anamnese relativa a doenças clínicas/neurológicas e exame físico e neurológico dos candidatos. A partir de então, um comitê independente de revisão de casos autorizava ou não a participação de cada paciente, após análise detalhada dos seus dados, baseando na história clínica e na filmagem do depoimento de cada paciente.

4.3.3.2 - Critérios de inclusão

1. Diagnóstico de TOC, segundo critérios da DSM-IV, como entidade nosológica principal. Se comorbidade com outros transtornos dos eixos I ou II, os sintomas de TOC dominam o quadro clínico e precedem os outros transtornos.
2. Idade entre 18 e 55 anos.
3. Duração de sintomas de TOC de ao menos cinco anos.

4. Escores na escala de sintomas obsessivo-compulsivos “Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale” (YBOCS) maior do que 26 (ou maior do que 13, se obsessões ou compulsões isoladamente).
5. Preencher os critérios de refratariedade a tratamentos prévios.
6. Ser aceito por meio do método da “melhor estimativa” para definir que o paciente é refratário, o qual consistiu na confirmação por pelo menos dois especialistas em transtorno obsessivo-compulsivo de que o paciente efetivamente preenche os critérios de refratariedade a tratamentos prévios. Esta análise esteve a cargo do orientador desta tese, Prof. Dr. Euripedes Miguel, do departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da USP e do Prof. Benjamin Greenberg, da Universidade de Brown. Somente nos casos de 100% de concordância entre estes psiquiatras e os membros do comitê independente de avaliação é que os pacientes foram operados.

4.3.3.3 - Critérios de refratariedade a tratamentos prévios

1. Utilização prévia de ao menos três fármacos inibidores de recaptção de serotonina (seletivos ou não), sendo um deles obrigatoriamente a clomipramina, por no mínimo 12 semanas, na dose máxima recomendada ou tolerada pelo paciente.
2. Participação prévia em programa de terapia cognitivo-comportamental (exposição e prevenção de resposta), por no mínimo 20 horas; ou participação por algum tempo, sem adesão posterior, em decorrência da gravidade de sintomas do TOC, com aceitação do Comitê Independente de Revisão de Casos.
3. Melhora inferior a 25 % nos escores da escala YBOCS, após tratamentos farmacológicos e psicoterápicos adequados, ou confirmação pelos profissionais de saúde mental que atenderam o paciente de que não houve melhora clínica com os tratamentos instituídos.
4. Ao final de tratamentos farmacológicos adequados, não mais do que melhora mínima na escala Impressão Clínica Global (Guy, 1976).
5. Uso prévio de ao menos dois medicamentos potencializadores de efeito (por exemplo, um neuroléptico típico ou atípico, um outro inibidor de recaptção de

serotonina, ou um benzodiazepínico, carbonato de lítio, ou buspirona), em doses adequadas e por tempo suficiente, sem resposta satisfatória.

4.3.3.4 - Critérios de exclusão

1. Idade inferior a 18 anos ou superior a 55 anos.
2. História de traumatismo crânio-encefálico, com amnésia pós-traumática.
3. Antecedentes de doenças sistêmicas ou neurológicas com comprometimento encefálico, graves e em atividade, ou de uso atual de substâncias, capazes de induzir manifestações psicopatológicas.
4. Gestação ou lactação.
5. Recusa em submeter-se ao procedimento radiocirúrgico.
6. Recusa em aceitar o termo de consentimento informado, ou em participar do estudo.
7. História de retardo mental e/ou incapacidade para compreender o consentimento informado, confirmados mediante os testes neuropsicológicos da avaliação inicial.

4.4 - Cuidados clínicos

4.4.1 - Acompanhamento psiquiátrico

4.4.1.1 - Avaliação inicial

4.4.1.1.1 - Anamnese

A avaliação psiquiátrica inicial foi conduzida por um dos psiquiatras envolvidos no estudo. O autor desta tese participou da avaliação de todos os pacientes. Esta consistiu em uma anamnese psiquiátrica detalhada, além dos exames físico e psíquico. Aplicou-se então um roteiro padrão, contendo dados demográficos do paciente, histórico escolar/profissional, e histórico médico (desde a gestação até a data de avaliação). A história familiar de doenças psiquiátricas em parentes de primeiro e segundo grau foi avaliada mediante uma entrevista estruturada desenvolvida por David Pauls para pesquisa em parentes ausentes.

4.4.1.1.2 - Avaliação de classe social

Determinou-se a “classe social” conforme os critérios da Associação Brasileira de Anunciantes e da Associação Brasileira do Instituto de Pesquisa de Mercado – ABA/ABIPME (XXXI Estudos Marplan, 1989). A hierarquização em classes A, B, C, D e E baseou-se no índice obtido a partir

do grau de instrução do chefe de família e na quantidade de itens de conforto doméstico (televisão, rádio, videocassete, aspirador de pó, refrigerador, máquina de lavar roupa, banheiro em casa, automóvel e empregada mensalista).

4.4.1.1.3 - *Diagnóstico psiquiátrico*

Confirmou-se a presença de TOC enquanto diagnóstico principal mediante a aplicação da entrevista diagnóstica semi-estruturada “Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders” (SCID I) (First e cols., 1997). Detalhamos o curso do TOC de cada paciente mediante uma escala da história natural da doença.

4.4.1.1.4 - *Avaliação de gravidade de sintomas e características fenomenológicas*

Aplicamos a todos os pacientes a “Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale” (YBOCS) e a “Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale” (DYBOCS) (Goodman e cols, 1989^{a,b}; Rosário-Campos e cols., 2006), escalas construídas para pesquisa de tipos e gravidade específica de sintomas obsessivo-compulsivos. Complementamos a avaliação classificando a gravidade sintomatológica de acordo com os itens da “National Institute of Mental Health Global Obsessive-Compulsive Scale” (NIMH OC Scale) (Murphy e cols., 1982). A “Yale Global Tic Severity Scale”

(YGTSS), por sua vez, pesquisou quanto à presença de tiques (Leckman e cols., 1989).

Sintomas depressivos e ansiosos foram investigados, respectivamente, pelas escalas “Beck Depression Inventory” (BDI) (Beck e cols., 1961), “Hamilton Depression Rating Scale” (HAMD) (Hamilton, 1960), e “Beck Anxiety Inventory” (BAI) (Beck e cols., 1988) e “Hamilton Anxiety Rating Scale” (HAMA) (Hamilton, 1959). Sintomas de exaltação do humor foram avaliados pela “Young Mania Rating Scale” (YMRS) (Young e cols., 1978).

Uma vez o paciente preenchendo os critérios de inclusão e refratariedade e não sendo excluído do estudo, completou-se sua investigação avaliando a presença de transtornos de personalidade, conforme a escalas “Structured Interview for DSM-IV Personality” (SIDP-IV) (Pfohl e cols., 1997).

4.4.1.1.5 - Avaliação de tratamentos prévios e de refratariedade

Invariavelmente, todos os pacientes foram investigados detalhadamente sobre os tratamentos psiquiátricos prévios, tanto medicamentosos quanto psicoterápicos. Incluiu-se uma lista de medicações psicoativas e pesquisou-se sobre o uso pregresso de cada um dos fármacos, época de utilização, duração de utilização, doses empregadas, adequação de uso e eficácia clínica. No tocante às psicoterapias, verificaram-se quais técnicas foram adotadas, por quanto tempo e qual a frequência. Outros métodos (por exemplo, eletroconvulsoterapia,

psicocirurgia, etc.) também foram investigados, bem como o número e duração de internações psiquiátricas prévias. Estes dados serviram de subsídio para a determinação do possível grau de refratariedade de cada sujeito da pesquisa. Médicos e psicoterapeutas que atenderam os pacientes foram contatados, no intuito de confirmar as informações obtidas junto aos pacientes e suas famílias.

4.4.1.1.6 - Avaliação do estado global de comprometimento do paciente

O transtorno obsessivo-compulsivo, especialmente em suas formas mais graves e refratárias a tratamentos, habitualmente cursa com importante comprometimento familiar, social, e ocupacional. Por outro lado, necessitamos identificar possíveis prejuízos ou benefícios funcionais secundários ao procedimento radiocirúrgico. Assim sendo, foram aplicadas escalas de funcionamento global a todos os pacientes, inclusive no período anterior ao da randomização.

Inicialmente, avaliou-se o funcionamento global de cada participante mediante a “Global Assessment of Functioning Scale” (GAF) (American Psychiatric Association, 1994). Aplicou-se também a “Clinical Global Impression” (CGI) (Guy, 1976).

4.4.1.1.7 - Avaliação de eventos adversos

Dentre os indivíduos selecionados para o estudo, pesquisou-se a ocorrência de queixas de sono, cognitivas, emocionais e/ou físicas logo na primeira avaliação, segundo o instrumento “SAFTEE Event List and Interview” (Guy e cols., 1986). Esta entrevista estruturada também foi empregada em todos os tempos de seguimento pós-operatório.

4.4.1.1.8 - Avaliação neuropsicológica

Na primeira fase do estudo (grupo piloto), uma bateria básica de testes para avaliação neuropsicológica foi empregada, constituída pelas seguintes escalas de avaliação:

- Mini-exame do Estado Mental (“Mini Mental Status Examination”): proporciona um rastreio cognitivo.
- “Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence” (WASI) - Escala Wechsler de Inteligência: capaz de avaliar as habilidades intelectuais fornecendo um quociente verbal (QI Verbal), um quociente de execução (QIE) e o quociente global (QIG), a partir dos escores nos subtestes vocabulário, cubos, semelhanças e matriz de raciocínio.
- “Trail Making Test”, partes A e B: avalia a atenção/velocidade psicomotora, e a capacidade de dividir a atenção entre dois estímulos diferentes.

- Subteste Memória Lógica do “Wechsler Memory Scale-R”: avalia a capacidade de retenção da memória imediata e recuperação tardia para estímulos contextualizados..
- “Rey Auditory Verbal Learning Test”, avalia a capacidade aprendizagem de estímulos descontextualizados (lista de palavras).

A partir do ensaio clínico randomizado, foi elaborada uma nova bateria neuropsicológica, sugerida pela colaboração com a Universidade de Brown, constando dos seguintes testes:

- Mini-exame do Estado Mental Modificado (3MS).
- WASI.
- Teste “Stroop” de cores: avalia a capacidade de inibição da emissão de respostas a partir de estímulos visuo-verbais.
- “Trail Making Test”, partes A e B.
- “Boston Naming Test” (*BNT*): avalia a capacidade de nomeação a partir de estímulos visuais.
- Subteste de memória lógica da “Wechsler Memory Scale Revised” (WMS-R).
- Teste de Wisconsin de Classificação de Cartas – “Wisconsin Card Sorting Test” (WCST): avalia a formação de conceitos e flexibilidade mental.
- “Brief Visual Memory Test” (BVLMT): avalia capacidade de aprendizagem visual.

- “Hopkins Verbal Learning Test” (HBLT): avalia a capacidade de aprendizagem verbal.
- “Benton Line Orientation” (BLO): avalia a acuidade visual.
- “Grooved Pegboard Test”: velocidade do desempenho em uma tarefa de destreza motora e motricidade fina.
- “Finger Tapping Speed”: avalia capacidade de destreza motora e motricidade.
- Figura Complexa de Rey: avalia a capacidade de planejamento e de praxia construtiva.

Todos os testes foram aplicados aos pacientes inicialmente, no período pré-cirúrgico, e após cerca de um ano de cirurgia.

4.4.1.2 - Avaliações no seguimento prospectivo

4.4.1.2.1 - Avaliação de gravidade de sintomas

Semelhantemente à avaliação inicial, aplicamos as escalas YBOCS e NIMH OC a todos os pacientes deste estudo, em cada tempo do seguimento pós-operatório.

Utilizamos também as escalas DYBOCS, YGTSS, BDI, HAMD, BAI, HAMA, e YMRS de forma semelhante aos instrumentos acima.

4.4.1.2.2 - Avaliação do estado global de comprometimento do paciente

Nos períodos posteriores à entrada no estudo, em cada um dos tempos de seguimento prospectivo, cada paciente recebeu um escore nas escalas GAF e na escala de impressão clínica global (CGI). A CGI ofereceu uma impressão quanto à evolução da melhora global, incluindo a gravidade dos sintomas obsessivo-compulsivos.

4.4.1.2.3 - Avaliação neuropsicológica e de personalidade

A bateria de testes neuropsicológicos foi reaplicada a cada cerca de 12 meses de seguimento, como também o instrumento SIDP-IV, para avaliar mudanças de personalidade.

4.4.1.2.4 - Avaliação de efeitos adversos

Repetimos a aplicação da SAFTEE em cada um dos tempos de seguimento prospectivo.

4.4.1.2.5 - Acompanhamento clínico

Exames clínicos gerais e neurológicos foram realizados no pré-operatório de todos os pacientes, como também em etapas posteriores, segundo a necessidade clínica. Exames de ressonância magnética de crânio

foram repetidos sempre que possível em cerca de um ano de pós-operatório, em todos os grupos.

4.4.1.2.6 - Acompanhamento psicofarmacológico

Os pacientes foram orientados a continuar fazendo uso de medicação após o procedimento, nas doses recomendadas pelos seus médicos.

4.4.1.2.7 - Acompanhamento psicoterápico

Ofereceu-se um programa de terapia comportamental (exposição e prevenção de resposta) aos pacientes selecionados para o estudo, com duração mínima de 20 horas, três meses após as cirurgias. Para pacientes que tivessem dificuldade de locomoção até o nosso serviço, solicitamos que voltassem a realizar terapia comportamental com seus terapeutas comportamentais originais.

4.5 - Características do procedimento radiocirúrgico

4.5.1 - Admissão e preparo do paciente

Os pacientes foram internados no mesmo dia em que se procedia à colocação do halo craniano e aquisição das imagens para se realizar o planejamento. Os pacientes chegavam ao hospital em jejum de pelo menos 8 horas. Eram recebidos pela enfermeira do Instituto de Radiocirurgia Neurológica, que orientava o preparo do couro cabeludo com PVPI desgermante, 30 minutos antes da fixação do halo estereotáxico.

4.5.2 - Fixação do halo estereotáxico

A colocação do halo foi realizada com o paciente na posição sentada, na mesa cirúrgica, com monitorização dos sinais vitais, sob leve sedação. Após antissepsia com gaze banhada em clorexidina no couro cabeludo, posicionava-se o halo na cabeça com auxílio de pinos auriculares e procedia-se à infiltração com anestésico local (lidocaína 1% sem vasoconstritor) nos quatro pontos de inserção dos pinos de fixação do halo ao crânio. O halo foi fixado através do parafusamento dos pinos no mesmo contra o crânio (Figura 4.1).

Figura 4.1 – Posicionamento do halo estereotáxico sobre crânio de um paciente submetido a radiocirurgia “Gamma Knife”

4.5.3 - Exames de imagem e aquisição de medidas do crânio

Os pacientes submeteram-se então ao exame de ressonância magnética de crânio. Antes, encaixava-se um capacete de acrílico para aquisição de medidas do crânio, utilizadas no sistema de planejamento computadorizado.

4.5.4 – Planejamento

As imagens obtidas no aparelho de ressonância magnética foram posteriormente transferidas via cabo (sistema “*dicom*”) a um programa de planejamento de radiocirurgia (“GammaPlan 5.3[®]”), no qual fixaram-se as distribuições de doses e foram determinadas as coordenadas estereotáxicas do tratamento, com precisão submilimétrica (desvio máximo de 0,3 mm). O neurocirurgião responsável do Instituto de Radiocirurgia Neurológica (Dr. Miguel Canteras) e dois psiquiatras (o autor desta tese e seu orientador) procederam ao planejamento dos alvos cirúrgicos, tomando-se o cuidado de proteger áreas mais sensíveis à radiação (por exemplo, o vias ópticas e o cristalino), através da inserção de “plugs” em alguns orifícios dos colimadores. O alvo cirúrgico foi planejado com o auxílio de séries de imagens de ressonância magnética, nos planos axial e coronal. Tomando-se no plano axial a aquisição que tangenciava a comissura anterior, localizou-se uma região na porção ventral do braço anterior da cápsula interna, cerca de 10 mm anteriormente à margem posterior da comissura anterior. A partir destas coordenadas, escolhemos nas imagens em plano coronal dois isocentros bilaterais, um na porção mais ventral da cápsula interna, bem próximo ao *accumbens*, e outro logo acima e dentro do braço anterior da cápsula interna. Os alvos na cápsula interna anterior foram cobertos pelas isodoses de 50%, com doses máximas (100%) de 180 Gy. Uma vez terminado o planejamento inicial, suas respectivas imagens eram então enviadas pela Internet aos Professores Georg Norén e Benjamin Greenberg,

da Universidade de Brown, que nos assessoravam, confirmando então quão adequadamente posicionados estavam os alvos para lesão radiocirúrgica(Figura 4.2).

Figura 4.2 – Imagem do planejamento e delimitação dos alvos cirúrgicos antes do procedimento de radiocirurgia “Gamma Knife”

4.5.5 – Radiocirurgia

Os pacientes foram então dispostos na maca do equipamento, posicionadas suas cabeças de acordo com as coordenadas estereotáxicas previamente definidas no planejamento (Figura 4.3). Todos os pacientes foram submetidos a uma sedação profunda, sob efeito da associação de

midazolam (dose média de 0,12 mg/kg/h), dexmedetomidina (dose média de 0,8 mg/kg/h) e fentanila (dose média de 0,56 µg/kg/h), endovenosa, durante todo o procedimento cirúrgico, inclusive aqueles randomizados para receber cirurgia placebo.

Figura 4.3 – Posicionamento do paciente junto ao equipamento de radiocirurgia “Gamma Knife”

Naqueles indivíduos pertencentes ao grupo intervenção, a câmara de Cobalto 60 foi então aberta, dentro da qual o crânio do paciente era inserido. Usou-se uma falsa câmara acoplada à frente da câmara de cobalto porém sem usar a segunda parte dessa câmara que podia ser estendida para prolongá-la. Os colimadores do equipamento transferiram no máximo até 201 feixes de raios gama, provenientes da fonte de Cobalto radioativo, os quais foram focalizados na porção anterobasal da cápsula interna, em duas

sessões bilaterais. A dose máxima de radiação foi de 180 Gy nos pontos de lesão na cápsula interna. Os tecidos circunvizinhos não eram lesados. O tempo médio de duração dos procedimentos variou entre cerca de 10 e 14 horas.

Por outro lado, para os indivíduos randomizados para o grupo placebo, além da mesma sedação profunda utilizada durante todo o procedimento, empregou-se uma falsa câmara acoplada à frente da gama-câmara, que era usada com o seu segundo estágio estendido, no intuito de simular junto ao paciente a sensação de ter entrado dentro do equipamento com profundidade semelhante ao que fora tratado (Figura 4.4). Obviamente, não havia a abertura da câmara de Cobalto verdadeira, e portanto não houve exposição à radiação. O tempo de permanência dentro da falsa câmara, sob sedação, foi semelhante ao tempo de permanência dentro da câmara real entre os pacientes do grupo ativo. Durante o procedimento o físico, a enfermeira e o neurocirurgião responsável entravam na sala e ajustavam o equipamento da mesma forma que nos pacientes ativos, produzindo sons, movimentos e contato com o paciente semelhantes ao que era realizado na cirurgia verdadeira.

Figura 4.4 – Falsa câmara acoplada ao equipamento “Leksell Gamma Knife”

Uma central de monitoramento controlou o tempo de exposição dos pacientes ao tratamento e filmou o procedimento. Os pesquisadores diretamente envolvidos com o acompanhamento longitudinal do paciente (psiquiatra, neurologista, ou demais investigadores de desfecho clínico) não tiveram qualquer contato com o paciente durante o procedimento radiocirúrgico, e portanto não puderam identificar a qual grupo o paciente fora aleatorizado. Outros médicos, não envolvidos com o acompanhamento longitudinal, permaneceram de prontidão para qualquer intercorrência, mantendo os pacientes sedados, sem veicular qualquer informação a pacientes ou a seus familiares que pudessem indicar a qual grupo cada indivíduo teria sido randomizado.

Finalizado o tratamento, o halo foi retirado, com limpeza dos pontos de inserção dos pinos com PVPI tópico. Um pequeno curativo foi realizado. Os pacientes tiveram alta hospitalar no dia seguinte ao procedimento.

4.6 - Seguimento longitudinal

4.6.1 - Tempos do seguimento

Posteriormente à avaliação inicial e entrada no estudo, avaliamos os pacientes nos seguintes pontos de seguimento prospectivo: após duas semanas; após um, dois, três, seis, nove e 12 meses. Sempre que possível, conforme a disponibilidade do paciente, solicitamos seguimentos posteriores, em média a cada seis meses a um ano, após completado um ano de cirurgia.

4.6.2 - Análise por intenção de tratar

Incluímos na análise dos desfechos clínicos as perdas e desistências de pacientes durante o seguimento prospectivo. Sempre que possível, tentamos determinar os motivos das desistências ou interrupções. Definimos como seguimento completo um mínimo de três meses de avaliações pós-procedimento. Os desfechos clínicos dos pacientes os quais interromperam o tratamento após este período foram analisados segundo o método de “last observation carried forward”.

4.7 - Avaliações dos desfechos clínicos

4.7.1 - Critérios de resposta ao tratamento

Adotamos como principal instrumento de avaliação de melhora sintomática a YBOCS. Definimos, em princípio, resposta clínica quando da redução de ao menos 35% nos escores da YBOCS e escore de “melhor” ou “muito melhor” no item melhora global da escala CGI.

4.7.2 - Avaliações de efeitos adversos, complicações e eventos fatais

Descrevemos quaisquer efeitos adversos e complicações observados durante o seguimento. Estes foram classificados de acordo com sinais e sintomas provavelmente secundários ao procedimento cirúrgico, sinais e sintomas possivelmente associados à cirurgia, sinais e sintomas de causa incerta, e sinais e sintomas provavelmente não associados à cirurgia.

Possíveis complicações cognitivas e prejuízos de personalidade também foram investigados.

Os possíveis eventos fatais foram distribuídos entre tentativas/ideação suicida franca, suicídios, mortalidade pericirúrgica e eventos fatais por outros motivos.

4.8 - Exames de neuroimagem

As imagens de ressonância magnética estrutural para “*Gamma Knife*” foram adquiridas em todos os pacientes, no pré e no pós-operatório (média de nove a 24 meses após a cirurgia), utilizando-se de um equipamento de 1,5 Tesla, modelo Signa LX CVi (General Electric, Milwaukee, WI, EUA). As seguintes seqüências de imagens foram adquiridas: axial T1 “spin-echo”, TR = 450 ms, TE = 14 ms, “thickness” = 6 mm, gap = 0,6 mm, matriz de 256 x 192, 2 NEX; axial FLAIR, TR = 10000 ms, TE = 161 ms, TI = 2200 ms, “thickness” = 6 mm, gap = 0,6 mm, matriz de 256 x 192, 0,5 NEX; coronal T2 “fast-spin-echo”, TR = 4000 ms, TE = 98 ms, “thickness” = 6 mm, gap = 0,6 mm, matriz de 256 x 192, 1 NEX; imagens “spin-echo” ecoplanares axiais pesadas por difusão, TR = 10000 ms, TE = 88,4 ms, thickness = 10 mm, sem gap, matriz de 96 x 128, 1 NEX. Após a infusão endovenosa de 0,2 mL/kg de uma solução de ácido gadotérico (DOTA-Gd, Guerbet, França) em uma concentração de 0,5 mol/mL, seqüências em T1 axiais e coronais “spin-echo” foram adquiridas, utilizando os mesmos parâmetros acima.

4.9 - Análise estatística

Todas as variáveis foram resumidas segundo uma estatística descritiva (frequência, mediana, média e desvio-padrão). Relativo aos dados do projeto piloto, o pequeno tamanho de amostra e o emprego de variáveis não contínuas prejudicou o uso de métodos paramétricos ou não paramétricos de análise.

Na fase de ensaio clínico, uma tabela de contingência 2 X 2 foi utilizada para avaliar a proporção de pacientes respondedores entre os grupos ativo e placebo, empregando-se o método “Full Bayesian Significance Test” (FBST) para análise dos resultados (Pereira & Stern, 1999). A análise da presença de diferentes dimensões de sintomas da escala DYBOCS entre os grupos também foi realizada pelo método FBST.

A análise não paramétrica de dados ordinais com medidas repetidas das várias medidas de desfecho clínico (escalas YBOCS, DYBOCS, NIMH-OC, GAF, BDI, HAMD, BAI, HAMA, YMRS) foi realizada pelo teste de Wald (Rosa, 2001; Brunner & Langer, 2000). Além do mais, foi empregado um gráfico contendo os intervalos de confiança 95 % ao redor da média dos escores da escala YBOCS para os grupos de cirurgia verdadeira (ativo) e falsa cirurgia (placebo), pré e pós cirurgia.

Relativo às medidas neuropsicológicas, conduziu-se uma análise não paramétrica dos escores dos principais instrumentos, empregando-se o teste de Wilcoxon.

5 - Resultados

Como referido nos métodos, os primeiros cinco pacientes incluídos neste estudo foram alocados ao grupo piloto e avaliados de forma aberta. Os demais 10 pacientes foram randomizados, tendo sido realizada a abertura do mascaramento em nove destes (um paciente ainda não finalizou o período de seguimento mínimo de 12 meses, antes da abertura do mascaramento). Assim sendo, foram incluídos na análise apenas os dados relativos aos primeiros 14 pacientes incluídos neste estudo, e que já possuíam um período mínimo de 12 meses de seguimento pós-operatório.

5.1 - Perfil da amostra: Característica sócio-demográficas e clínicas

5.1.1 - Características sócio-demográficas e de instalação dos sintomas obsessivo-compulsivos

As Tabelas 5.1, 5.2 e 5.3 descrevem os achados sócio-demográficos, e as características de instalação dos sintomas obsessivo-compulsivos e dos tratamentos pregressos dos primeiros 14 pacientes incluídos neste estudo, divididos segundo o grupo ao qual pertenciam (grupo piloto, grupo intervenção ou grupo falsa cirurgia). Em decorrência do reduzido número de pacientes em cada grupo, foi possível apenas uma análise estatística descritiva dos dados sócio-demográficos.

Conforme podemos observar pela Tabela 5.1, relativo ao gênero, o grupo piloto foi constituído por dois indivíduos do sexo masculino e três sujeitos do sexo feminino. O grupo de procedimento cirúrgico ativo apresentou um predomínio de indivíduos do sexo masculino (três pacientes do sexo masculino e uma paciente do sexo feminino), enquanto no grupo de cirurgia placebo encontramos três homens e duas mulheres. Apenas dois entre 14 pacientes incluídos (14 % da amostra) não eram de etnia caucasiana. O nível sócio-econômico entre os grupos foi semelhante, com um predomínio de pacientes da classe social “B”, segundo critérios da ABIPEME. Observamos um predomínio de indivíduos solteiros no grupo piloto (três solteiros, um casado, um divorciado), que se reproduziu no grupo placebo (três solteiros, um casado, um divorciado). No grupo de cirurgia

ativa, dois sujeitos encontravam-se solteiros à época da cirurgia, e dois eram casados.

Em termos de nível educacional, novamente encontramos importantes semelhanças, particularmente entre o grupo piloto e falsa cirurgia. Apenas um paciente, do grupo piloto, possuía o nível primário de educação. Os demais sujeitos tinham, no mínimo, freqüentado um ano de nível médio. O percentual de indivíduos que haviam completado o nível universitário de educação foi de 40%, 25% e 40%, nos grupos piloto, cirurgia ativa e cirurgia placebo, respectivamente.

Quanto ao comprometimento ocupacional, apenas 2/5 dos indivíduos (40 % da amostra) do grupo piloto estavam trabalhando (embora um deles em serviço adaptado ao seu grau de comprometimento). Algo semelhante foi observado no grupo de cirurgia ativa (2/4 ou 50 % dos indivíduos estavam empregados), embora um paciente nunca tivesse trabalhado antes em decorrência da gravidade de seus sintomas. Por sua vez, no grupo de cirurgia placebo, nenhum paciente se encontrava trabalhando na época da entrada no estudo. Dois pacientes (um do grupo piloto e outro do grupo ativo), aliás, nunca trabalharam, em decorrência principalmente do grau de incapacidade associado ao TOC.

Todos apresentavam idade precoce de início de sintomas (em geral, abaixo de 15 anos de idade). Também não houve diferenças significativas quanto à idade de início do TOC propriamente dito, ou quanto à idade de início de tratamentos ou quanto a duração da doença (que em média estava presente há cerca 17 anos em cada grupo). A característica de instalação

dos sintomas obsessivo-compulsivos, geralmente gradual, não diferiu substancialmente entre os grupos. A maioria apresentou também uma evolução crônica de seus sintomas.

Os três grupos de pacientes possuíam um número semelhante de tratamentos farmacológicos anteriores, variando entre 13 e 15 tentativas medicamentosas pregressas, ou 5 a 6 diferentes tentativas diversas de uso de inibidores de recaptação da serotonina (Tabela 5.3). Todos realizaram ao menos um período adequadamente conduzido de terapia comportamental (ou tentaram realizar enquanto suportassem). No grupo piloto, a maioria dos pacientes fora alguma vez na vida submetido a uma ou mais internações psiquiátricas. O motivo principal das internações foi o controle de sintomas depressivos, risco suicida, ou para manutenção de abstinência de substância psicoativa (um paciente).

Tabela 5.1 - Dados sócio-demográficos dos 14 pacientes portadores de transtorno obsessivo-compulsivo submetidos à capsulotomia ventral por raios gama

Paciente	Grupo	Gênero	Etnia	Nível sócio-econômico	Estado civil	Nível de educação	Ocupação
A	Piloto	Masculino	Caucasiano	B	Solteiro	Universitário incompleto	Nunca trabalhou
B	Piloto	Feminino	Caucasiano	C	Divorciado	Universitário completo	Empregado - readaptado
C	Piloto	Feminino	Não caucasiano	C	Casado	Primário completo	Dona de casa
D	Piloto	Feminino	Caucasiano	B	Solteiro	Universitário completo	Empregado
E	Piloto	Masculino	Caucasiano	B	Solteiro	Nível médio incompleto	Desempregado
AT1	Ativo	Feminino	Caucasiano	B	Casado	Nível médio completo	Empregado
AT2	Ativo	Masculino	Caucasiano	B	Solteiro	Nível médio completo	Nunca trabalhou
AT3	Ativo	Masculino	Caucasiano	B	Casado	Universitário completo	Empregado
AT4	Ativo	Masculino	Não caucasiano	C	Solteiro	Nível médio completo	Desempregado
PL1	Placebo	Feminino	Caucasiano	B	Casado	Universitário incompleto	Desempregado
PL2	Placebo	Feminino	Caucasiano	B	Solteiro	Universitário completo	Desempregado
PL3	Placebo	Masculino	Caucasiano	B	Solteiro	Nível médio completo	Desempregado
PL4	Placebo	Masculino	Caucasiano	B	Divorciado	Nível médio incompleto	Desempregado
PL5	Placebo	Masculino	Caucasiano	B	Solteiro	Universitário completo	Desempregado

NOTA: AT = Paciente do grupo ativo; PL = Paciente do grupo placebo.

Tabela 5.2 – Características de instalação dos sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) dos 14 pacientes portadores de transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) submetidos à capsulotomia ventral por raios gama

Paciente	Idade	Idade de início de obsessões	Idade de início de compulsões	Idade de desconforto do SOC	Duração da doença	Idade início de tratamento	Tipo de instalação	Curso de sintomas
A	23	13	8	8	18	18	Súbito	Crônico
B	42	6	6	6	18	23	Gradual	Intermitente
C	49	10	10	10	20	...	Gradual	Crônico
D	36	10	10	12	20	25	Gradual	Crônico
E	25	14	8	8	12	15	Gradual	Crônico
Mediana	36	10	8	8	18	20,5		
Média	35,0	10,6	8,4	8,8	17,6	20,3		
DP	11,07	3,13	1,67	2,28	3,29	4,57		
AT1	34	21	21	21	21	24	Gradual	Crônico
AT2	26	13	13	13	19	19	Gradual	Crônico
AT3	35	11	11	11	11	21	Súbito	Intermitente
AT4	34	6	6	6	14	14	Gradual	Intermitente
Mediana	34	12	12	12	16,5	20		
Média	32,3	12,8	12,8	12,8	16,3	19,5		
DP	4,19	6,24	6,24	6,24	4,57	4,20		
PL1	34	22	22	22	26	29	Súbito	Crônico
PL2	43	17	17	17	23	19	Gradual	Crônico
PL3	25	15	12	12	15	19	Gradual	Crônico
PL4	53	13	13	13	15	18	Gradual	Crônico
PL5	38	9	9	9	9	9	Súbito	Intermitente
Mediana	38	15	13	13	15	19		
Média	38,6	15,2	14,6	14,6	17,6	18,8		
DP	10,41	4,82	5,03	5,03	6,84	7,09		

NOTA: AT = Paciente do grupo ativo; PL = Paciente do grupo placebo.

Tabela 5.3 – Caracterização dos tratamentos pregressos dos 14 pacientes portadores de transtorno obsessivo-compulsivo submetidos à capsulotomia ventral por raios gama

Paciente	Medicações pregressas	IRSs ¹ pregressos	Tentativas de TCC ²	Tentativas de outras psicoterapias	Outros tratamentos anteriores	Hospitalizações
A	21	7	1	1	0	4
B	14	6	1	2	0	1
C	14	4	1	0	3	9
D	12	6	1	0	0	0
E	12	4	1	0	0	1
Mediana	14	6	1	0	0	1
Média	14,6	5,4	1	0,6	0,6	3
DP	3,71	1,34	0	0,89	1,34	3,67
AT1	19	7	1	0	1	1
AT2	16	6	1	0	0	0
AT3	9	5	1	0	0	0
AT4	14	5	1	1	3	0
Mediana	15	5,5	1	0	0,5	0
Média	14,5	5,8	1	0,3	1,0	0,3
DP	4,20	0,96	0	0,50	1,41	0,50
PL1	14	8	1	0	0	0
PL2	13	5	1	4	0	0
PL3	16	7	1	0	0	2
PL4	12	4	1	0	1	10
PL5	12	4	1	1	0	0
Mediana	13	5	1	0	0	0
Média	13,4	5,6	1	1,0	0,2	2,4
DP	1,67	1,82	0	1,73	0,45	4,34

NOTA: AT = Paciente do grupo ativo; PL = Paciente do grupo placebo.

¹ IRSs = inibidores de recaptação de serotonina. ² TCC = terapia cognitivo-comportamental

5.1.2 – Características clínicas: presença de comorbidades

As comorbidades de eixo I e de eixo II da DSM-IV, ao longo da vida, encontram-se resumidas na Tabela 5.4 e 5.5 e 5.6. Pelo o que podemos observar, os transtornos do humor foram os principais diagnósticos de eixo I em comorbidade, encontrados em todos grupos, observado em um total 11 entre 14 pacientes (78,6%). Dos transtornos do humor, destaca-se o transtorno depressivo maior, presente em 10 de 14 pacientes (71,4%). A seguir, encontramos os transtornos de ansiedade, presentes de forma semelhante entre os grupos, em 9 de 14 indivíduos estudados (64,3%), particularmente o transtorno do pânico com ou sem agorafobia (3 pacientes do total ou 21,4 %) e fobia social (3 de 14 pacientes ou 21,4 %). Dois pacientes, um do grupo piloto, e outro do grupo placebo, apresentavam história anterior de uso abusivo ou dependência ao álcool, e mantinham-se abstinentes de substância há ao menos seis meses. Em todos os grupos, encontramos sempre a mesma distribuição de pacientes sem comorbidade de eixo I (um paciente por grupo).

Os transtornos de personalidade em comorbidade mais prevalentes, por sua vez, foram os do grupo C da DSM-IV. Observamos um considerável número de pacientes portadores de transtorno de personalidade obsessivo compulsiva (5 entre 14 pacientes, ou 35,7%) e transtorno de personalidade esquiva (4 entre 14 sujeitos, ou 28,6%). Outros diagnósticos, como transtorno de personalidade dependente e transtorno de personalidade “borderline” também foram encontrados, em menor grau, no grupo piloto.

Houve uma distribuição semelhante entre os grupos segundo o número de transtornos de personalidade. A ausência de diagnóstico de transtornos de personalidade foi observada, respectivamente, entre um, dois e três pacientes dos grupos piloto, ativo e placebo.

Tabela 5.4 – Comorbidades psiquiátricas de eixo I e de eixo II da DSM-IV ao longo da vida dos 14 pacientes portadores de transtorno obsessivo-compulsivo submetidos à capsulotomia ventral por raios gama, no período pré-operatório

Grupo	Paciente	Comorbidade de eixo I ao longo da vida	Comorbidade de eixo II
Piloto	A	Abuso de álcool Transtorno ciclotímico	Transtorno de personalidade “borderline”
	B	Transtorno depressivo maior, recorrente Fobia social	Transtorno de personalidade esquiva
	C	Transtorno depressivo maior, episódio único Transtorno do pânico com agorafobia	Transtorno de personalidade dependente Transtorno de personalidade esquiva
	D	Transtorno depressivo maior, episódio único Transtorno do pânico sem agorafobia	Sem transtorno de eixo II
	E	Sem transtorno de eixo I	Transtorno de personalidade obsessivo compulsiva
Ativo	AT1	Transtorno depressivo maior, recorrente	Transtorno de personalidade obsessivo compulsiva
	AT2	Transtorno depressivo maior, recorrente, em remissão completa Transtorno de ansiedade generalizada	Sem transtorno de eixo II
	AT3	Sem transtorno de eixo I	Sem transtorno de eixo II
	AT4	Transtorno depressivo maior, recorrente Fobia social	Transtorno de personalidade obsessivo compulsiva Transtorno de personalidade esquiva
Placebo	PL1	Transtorno depressivo maior, recorrente	Sem transtorno de eixo II
	PL2	Transtorno depressivo maior, episódio único, em remissão completa	Sem transtorno de eixo II
	PL3	Transtorno do pânico sem agorafobia, em remissão Transtorno depressivo maior, episódio único, crônico Fobia social, em remissão parcial Transtorno dismórfico corporal	Sem transtorno de eixo II
	PL4	Transtorno de compulsão alimentar periódica Transtorno depressivo maior, recorrente Dependência ao álcool, remissão completa recente Fobia específica	Transtorno de personalidade obsessivo compulsiva Transtorno de personalidade esquiva
	PL5	Transtorno de ansiedade generalizada Sem transtorno de eixo I	Transtorno de personalidade obsessivo compulsiva

NOTA: AT = Paciente do grupo ativo; PL = Paciente do grupo placebo.

Tabela 5.5 – Comparação entre comorbidades psiquiátricas de eixo I da DSM-IV ao longo da vida entre pacientes dos grupos piloto, ativo e placebo, submetidos à capsulotomia ventral por raios gama, no período pré-operatório

Diagnóstico	Grupo			TOTAL
	Piloto (n=5)	Ativo (n=4)	Placebo (n=5)	
Transtornos do humor	4	3	4	11
Transtorno depressivo maior	3	3	4	10
Transtorno ciclotímico	1	0	0	1
Transtorno de ansiedade	3	2	4	9
Transtorno do pânico com ou sem agorafobia	2	0	1	3
Fobia social	1	1	1	3
Fobia específica	0	0	1	1
Transtorno de ansiedade generalizada	0	1	1	2
Abuso ou dependência de álcool	1	0	1	2
Transtorno dismórfico corporal	0	0	1	1
Transtorno da compulsão alimentar periódica	0	0	1	1
TOTAL	8	5	11	24

Tabela 5.6 – Comparação entre comorbidades psiquiátricas de eixo II da DSM-IV ao longo da vida entre pacientes dos grupos piloto, ativo e placebo, submetidos à capsulotomia ventral por raios gama, no período pré-operatório

Diagnóstico	Grupo			TOTAL
	Piloto	Ativo	Placebo	
Transtorno de personalidade “borderline”	1	0	0	1
Transtorno de personalidade esquiva	2	1	1	4
Transtorno de personalidade dependente	1	0	0	1
Transtorno de personalidade obsessivo compulsiva	1	2	2	5
TOTAL	5	3	3	11

5.2 – Avaliação da Eficácia do Procedimento

Como dissemos em métodos, o critério de resposta ao tratamento estabelecido para este estudo inclui a avaliação da melhora dos sintomas obsessivo-compulsivos (medido pela redução de escores da YBOCS superior a 35%) e da melhora global da escala CGI (escore de “melhor” ou “muito melhor”). A seguir descrevemos os resultados de ambas medidas (melhora de sintomas e melhora global) separadamente, para depois relatá-las em conjunto (critério de resposta).

Múltiplas medidas de intensidade de sintomas obsessivo-compulsivo foram tomadas ao longo do seguimento longitudinal dos pacientes que participaram deste estudo. Aqui, novamente, precisamos separar os resultados segundo os grupos aos quais os pacientes pertenciam (grupo piloto; ensaio clínico randomizado). Além do mais, nos grupos de cirurgia ativa e cirurgia placebo analisamos separadamente os desfechos clínicos obtidos até os 12 primeiros meses de pós-operatório, período no qual o duplo mascaramento foi mantido, e as medidas posteriores a este período de seguimento, uma vez que nessas havia a necessidade de se levar em conta a quebra do mascaramento. Analisamos também separadamente os resultados de “reoperações”, ou seja, os desfechos clínicos de pacientes inicialmente randomizados para receber cirurgia placebo e que, após a quebra do mascaramento com um ano de seguimento, foram submetidos posteriormente à cirurgia verdadeira.

5.2.1 - Avaliação da melhora dos sintomas obsessivo-compulsivos

5.2.1.1 - Grupo piloto

Dentre os cinco pacientes participantes do grupo piloto, dois (40 %) apresentaram redução de escores da YBOCS superior a 35%, dois (40%) apresentaram resposta parcial, e um paciente não respondeu até o período de 12 meses de pós-operatório (Tabela 5.7, Figura 5.1). Um paciente, incluído entre os respondedores parciais, apresentou melhora sintomática importante entre o terceiro e sexto mês de pós-operatório, recaindo, no entanto, em seguida, no período de 12 meses após a cirurgia. Este paciente voltou a responder após este período. Assim, no seguimento pós-operatório posterior, até o período máximo de 36 meses, três pacientes (60 % da amostra) apresentaram redução de escores de YBOCS superior a 35 %. Um paciente, porém, apresentou-se com piora sintomática aos 3 anos de seguimento pós-operatório (paciente E).

O tempo de início para uma melhora significativa de sintomas obsessivo-compulsivos foi observado a partir de 3 meses de pós-operatório (pacientes A e C), e a partir de 6 meses da cirurgia (paciente B) (Tabela 5.7). Um dos sujeitos do estudo (paciente A) relatou importante piora sintomática, durante vários dias, precedendo uma súbita melhora do TOC.

Tabela 5.7 – Evolução dos escores da escala “Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale” (YBOCS) e percentual de redução relativo ao escores pré-operatórios basais entre indivíduos do grupo piloto, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 36 meses de seguimento

Período de seguimento	Paciente									
	A		B		C		D		E	
	Escore	% redução do basal	Escore	% redução do basal	Escore	% redução do basal	Escore	% redução do basal	Escore	% redução do basal
Pré-Op	30	0	32	0	33	0	34	0	32	0
2 sem. PO	30	0	25	21,88	29	12,12	30	11,76	34	-6,25
1 mês PO	26	13,33	22	31,25	28	15,15	34	0	..	..
2 meses PO	26	13,33	21	34,38	29	12,12	32	5,88	..	..
3 meses PO	10	66,67	21	34,38	17	48,48	32	5,88	32	0
6 meses PO	7	76,67	18	43,75	18	45,45	32	5,88	26	18,75
9 meses PO	7	76,67	12	62,50	21	36,36	28	17,65	30	6,25
12 meses PO	7	76,67	12	62,50	24	27,27	26	23,53	32	0
18 meses PO	4	86,67	12	62,50	27	18,18	28	17,65	..	..
24 meses PO	..	..	..	..	..	..	..	..	30	6,25
36 meses PO	10	66,67	10	68,75	13	60,61	28	17,65	38	-18,75

NOTA: PO = Pós-operatório.

Figura 5.1 - Evolução dos escores da escala “Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale” (YBOCS) entre indivíduos do grupo piloto, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 36 meses de seguimento

5.2.1.2 - Ensaio clínico

Daqueles pacientes submetidos ao procedimento ativo, dois entre quatro pacientes (50 %) apresentaram melhora significativa de sintomas obsessivo-compulsivos (redução superior a 35% nos escores da escala YBOCS) após 12 meses de seguimento (Tabela 5.8, Figura 5.2). A partir da abertura do mascaramento, os dois pacientes restantes também apresentaram melhora significativa, um paciente (AT1), após cerca de 18 meses de pós-operatório e outro paciente (AT4) passou a preencher critérios para melhora significativa a partir de 14 meses posteriores à cirurgia, ou seja, pouco tempo após a quebra do mascaramento (Figura 5.2).

O tempo de início de melhora de sintomas neste grupo foi a partir de seis meses de pós-operatório (paciente AT3), nove meses (paciente AT2) e 18 meses (dado indiretamente obtido junto ao paciente AT1) (Tabela 5.8).

Tabela 5.8 – Evolução dos escores da escala “Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale” (YBOCS) e percentual de redução relativo ao escores pré-operatórios basais entre indivíduos randomizados para receber cirurgia ativa, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 24 meses de seguimento

Período de seguimento	Paciente							
	AT1		AT2		AT3		AT4	
	Escore	% redução do basal	Escore	% redução do basal	Escore	% redução do basal	Escore	% redução do basal
Pré-Op	35	0	30	0	36	0	31	0
2 sem. PO	34	2,86	34	-13,33	31	13,89	30	3,23
1 mês PO	35	0	29	3,33	30	16,67	28	9,68
2 meses PO	33	5,71	27	10,00	28	22,22	30	3,23
3 meses PO	34	2,86	24	20,00	31	13,89	30	3,23
6 meses PO	34	2,86	23	23,33	22	38,89	33	-6,45
9 meses PO	27	22,86	16	46,67	..	..	30	3,23
12 meses PO	28	20,00	16	46,67	22	38,89	30	3,23
14 meses PO	..	..	..	..	..	..	19	58,71
18 meses PO	..	..	15	50,00	..	..	-	-
24 meses PO	15	57,14	..	..	..	..	-	-

NOTA: PO = Pós-operatório. AT = Paciente do grupo ativo.

Figura 5.2 - Evolução dos escores da escala “Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale” (YBOCS) entre indivíduos randomizados para receber cirurgia ativa, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 24 meses de seguimento

NOTA: AT = Paciente do grupo ativo

Nenhum dos pacientes submetidos ao procedimento placebo apresentou melhora sintomática significativa até 12 meses de seguimento pós-operatório, no período de duplo-cego. Apenas um paciente (PL2) evoluiu com discreta melhora, não significativa (21,1% de melhora de sintomas obsessivo-compulsivos no período de 12 meses, e 15,7% no período e 24 meses) até um ano posterior à falsa cirurgia (Tabela 5.9, Figura 5.3). Contrariamente, dois pacientes (PL3, PL5) mostraram discreta piora sintomática durante os primeiros 12 meses posteriores ao procedimento.

Tabela 5.9 – Evolução dos escores da escala “Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale” (YBOCS) e percentual de redução relativo ao escores pré-operatórios basais entre indivíduos randomizados para receber cirurgia placebo, até o período máximo de 24 meses de seguimento*

Período de seguimento	PL1		PL2*		Paciente PL3		PL4		PL5	
	Escore	% redução do basal	Escore	% redução do basal	Escore	% redução do basal	Escore	% redução do basal	Escore	% redução do basal
Pré-Op	37	0	38	0	32	0	32	0	38	0
2 sem. PO	37	0	36	5,26	35	-9,38	..	..	37	2,63
1 mês PO	34	8,11	..	..	34	-6,25	29	9,38	40	-5,26
2 meses PO	..	..	37	2,63	32	0	27	15,63	39	-2,63
3 meses PO	37	0	35	7,89	36	-12,50	29	9,38	37	2,63
6 meses PO	37	0	34	10,53	38	-18,75	31	3,13	39	-2,63
9 meses PO	37	0	30	21,05	37	-15,63	28	12,50	39	-2,63
12 meses PO	35	5,41	..	..	32	0	30	6,25	40	-5,26
24 meses PO	-	-	32	15,79	-	-	-	-	-	-

NOTA: * Apenas o paciente PL2 manteve o seguimento pós-operatório, duplo-cego, pelo período de 24 meses.

PL = Paciente do grupo placebo. PO = Pós-operatório.

Figura 5.3 – Evolução dos escores da escala “Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale” (YBOCS) entre indivíduos randomizados para receber cirurgia placebo, até o período máximo de 12 meses de seguimento duplo-cego

NOTA: PL = Paciente do grupo placebo

5.2.1.3 - Grupo de pacientes que receberam a cirurgia placebo e foram operados posteriormente sem mascaramento

Dos cinco pacientes randomizados para receber falsa cirurgia, após o período de 12 meses de mascaramento, quatro realizaram posteriormente cirurgia verdadeira (Figura 5.4). Um paciente (PL2) se recusou a comparecer ao retorno de 12 meses de pós-operatório da falsa cirurgia, e não desejou tomar conhecimento sobre sua condição de mascaramento. Neste caso específico, o duplo cego foi mantido até 24 meses de pós-operatório,

momento no qual o paciente aceitou a quebra do mascaramento, embora mantivesse a decisão de não realizar cirurgia verdadeira (Figura 5.4).

Destes pacientes, apenas um teve a sua cirurgia há mais de 12 meses. Vale notar que este caso em particular (paciente PL1) durante todo o período de seguimento pós-operatório de 12 meses da cirurgia placebo, não se observou melhora sintomática. A partir da abertura do mascaramento e realização da cirurgia verdadeira, este mesmo paciente completou mais um ano de seguimento pós-cirúrgico. Neste caso específico, ao sexto mês de pós-operatório de cirurgia verdadeira, os sintomas obsessivo-compulsivos desapareceram totalmente, melhora esta que se manteve até o último período de seguimento pós-operatório (12 meses) (Figura 5.4).

Em relação aos outros três pacientes, inicialmente randomizados para falsa cirurgia, mas que posteriormente foram submetidos ao procedimento verdadeiro, observamos que um deles passou a apresentar melhora sintomática ao terceiro mês de pós-operatório (Tabela 5.10). Por outro lado, o tempo de seguimento pós-cirúrgico destes três pacientes ainda é inferior a três meses, e portanto não temos como avaliar qual será a evolução dos sintomas em longo prazo.

Figura 5.4 – Evolução dos escores da escala “Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale” (YBOCS) entre indivíduos randomizados para receber cirurgia placebo, e evolução pós-cirurgia verdadeira, até o período máximo de 24 meses de seguimento*

NOTA: * Paciente PL2 recusou a se submeter à cirurgia ativa após o período de seguimento de 12 meses de cirurgia placebo.
PL = Paciente do grupo placebo.

Tabela 5.10 – Evolução parcial dos escores da escala “Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale” (YBOCS) e percentual de redução relativo aos escores pré-operatórios basais entre indivíduos submetidos a radiocirurgia verdadeira, após um período de seguimento de 12 meses com cirurgia placebo

Período de seguimento	Paciente							
	PL1		PL3		PL4		PL5	
	Escore	% redução do basal	Escore	% redução do basal	Escore	% redução do basal	Escore	% redução do basal
Pré-Op	35	0	32	0	30	0	40	0
2 sem. PO	32	8,57	34	-6,25	24	20,00	39	2,50
1 mês PO	31	11,43	37	-15,63	24	20,00	40	0
2 meses PO	32	8,57	36	-12,50	..	..	-	-
3 meses PO	25	28,57	34	-6,25	16	46,67	-	-
6 meses PO	0	100	-	-	-	-	-	-
9 meses PO	0	100	-	-	-	-	-	-
12 meses PO	0	100	-	-	-	-	-	-

NOTA: PL = Paciente do grupo placebo. PO = Pós-operatório.

5.2.1.4 - Análise estatística da evolução dos sintomas obsessivo-compulsivos segundo a escala YBOCS entre pacientes do ensaio clínico

Conforme já citado anteriormente, a análise de variância não paramétrica de medidas repetidas para dados ordinais (teste de Wald) foi empregada para analisar os escores da YBOCS entre os dois grupos do ensaio do ensaio clínico, durante o período de 12 meses de seguimento. Os resultados desta análise oferecem três p-valores diferentes: um valor “entre grupos”, que compara se há diferenças entre os grupos; um valor “entre indivíduos”, observando se há diferença, em um mesmo grupo, para diferentes tempos do seguimento; e a “interação”, capaz de avaliar se as curvas de evolução dos escores de uma escala são diferentes, entre grupos diferentes (por exemplo, se seguem tendências opostas).

Os escores da YBOCS ao longo do período de seguimento de 12 meses do ensaio clínico indicaram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos intervenção e placebo (QW=6,839, 1 grau de liberdade – g.l., $p=0,0089$, entre grupos), mas não dentro dos grupos, ao longo do tempo (QW=7,513, 7 g.l., $p=0,3775$, entre indivíduos; interação não calculável por este método).

Por outro lado, comparando-se os escores dos grupos, do período pré-operatório, com 12 meses de seguimento pós-operatório, observamos então diferenças estatisticamente significantes entre os grupos (QW=10,365, 1 g.l., $p=0,0013$, entre grupos) e ao longo do tempo (QW=10,305, 1 g.l., $p=0,0013$, entre indivíduos; interação QW=2,389, 1 g.l., $p=0,122$).

No que tange apenas aos sintomas obsessivos, também encontramos diferenças estatísticas pelo teste de Wald nas medidas repetidas entre os grupos (QW=5,932, 1 g.l., $p=0,0149$, entre grupos), mas não ao longo do tempo (QW=10,491, 7 g.l., $p=0,1624$, entre indivíduos; interação QW=10,709, 7 g.l., $p=0,1518$). Comparando os escores pré-operatórios e aos 12 meses de seguimento, as diferenças foram então evidentes, tanto entre grupos, quanto ao longo do tempo (QW=8,100, 1 g.l., $p=0,0044$, entre grupos; QW=5,334, 1 g.l., $p=0,0209$, entre indivíduos; e QW=2,371, 1 g.l., $p=0,1236$, interação).

As diferenças entre os grupos relativa aos sintomas compulsivos foi mais evidente na análise de medidas repetidas (QW=8,466, 1 g.l., $p=0,0036$, entre grupos), embora não significativa ao longo da evolução (QW=0,723, 7 g.l., $p=0,9982$, entre indivíduos; interação não calculável). Na comparação entre os tempos pré-operatório e 12 meses, houve uma tendência de diferença entre os grupos (QW=3,522, 1 g.l., $p=0,0606$, entre grupos), mas com diferenças significantes ao longo do tempo (QW=5,402, 1 g.l., $p=0,0201$, entre indivíduos; interação QW=0,308, 1 g.l., $p=0,5786$).

É importante ressaltar, no entanto, que se compararmos os dados de melhora de sintomas obsessivo-compulsivos pela YBOCS, de acordo com os intervalos de confiança de 95% ao redor das médias dos escores, não observamos diferenças importantes entre os grupos do ensaio clínico, comparados nos períodos pré-operatório e de 12 meses (Figura 5.5).

Figura 5.5 – Intervalos de confiança 95% ao redor das médias dos escores da escala “Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale” (YBOCS) entre pacientes participantes do ensaio clínico randomizado de capsulotomia ventral por raios gama para tratamento do TOC

5.2.2 – Avaliação da melhora clínica global pela escala CGI

5.2.2.1 - Grupo piloto

Semelhantemente aos achados de melhora de sintomas obsessivo-compulsivos, observamos no grupo piloto que um paciente apresentou escore de “muito melhor”, e outro o escore de “melhor” na escala CGI, durante o período de 12 meses de seguimento pós-operatório (Tabela 5.11).

Por outro lado, após 36 meses de seguimento, dois pacientes apresentavam escore de “muito melhor”, um encontrava-se “melhor”, um “ligeiramente melhor” e o último paciente mostrava-se sem alterações (Tabela 5.11).

Tabela 5.11 - Impressão clínica global segundo a escala “Clinical Global Impression” (CGI) de pacientes do grupo piloto, submetidos a radiocirurgia Gamma Knife

Paciente	Tempo de seguimento pós-operatório	
	12 meses	36 meses
A	Muito melhor	Muito melhor
B	Melhor	Muito melhor
C	Ligeiramente melhor	Melhor
D	Ligeiramente melhor	Ligeiramente melhor
E	Sem alteração	Sem alteração

5.2.2.2 - Ensaio clínico

No grupo de cirurgia ativa, apenas um paciente encontrava-se “melhor” segundo a escala CGI, após 12 meses de seguimento, enquanto os demais três sujeitos encontravam-se “ligeiramente melhor” em termos de melhora global (Tabela 5.12). Um destes três pacientes (AT1), mostrou-se clinicamente “muito melhor” a partir de 18 meses após a realização da cirurgia (medida constatada, no entanto, após a abertura do mascaramento). Outro paciente, no 14º mês de seguimento pós-operatório, passou a apresentar o escore “melhor” na escala CGI.

Tabela 5.12 - Impressão clínica global segundo a escala “Clinical Global Impression” (CGI) de pacientes do grupo de cirurgia ativa, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama

Paciente	Tempo de seguimento pós-operatório	
	12 meses de PO	Último período de seguimento (meses)
AT1	Ligeiramente melhor	Muito melhor (24 meses)
AT2	Ligeiramente melhor	Ligeiramente melhor (18 meses)
AT3	Melhor	Melhor (12 meses)
AT4	Ligeiramente melhor	Melhor (14 meses)

NOTA: AT = Paciente do grupo ativo.

No grupo placebo, apenas um paciente mostrou-se “ligeiramente melhor” até 12 meses de seguimento pós-operatório, antes da quebra do mascaramento. Os outros pacientes encontravam-se ou “sem alterações” (três pacientes), ou “ligeiramente pior” (um paciente) (Tabela 5.13).

5.2.2.3 - Grupo de pacientes que receberam a cirurgia placebo e foram operados posteriormente sem mascaramento

Conforme já descrito anteriormente, daqueles pacientes que receberam cirurgia verdadeira, após o período de randomização e seguimento para falsa cirurgia, apenas um já possuía ao menos 12 meses de seguimento para a atual cirurgia verdadeira. Este paciente, anteriormente “sem alterações” durante todo o período de seguimento de falsa cirurgia, mostrou-se “muito melhor” globalmente até o 12º mês de seguimento de cirurgia verdadeira (Tabela 5.13). Lembramos que destes 5 pacientes, apenas o paciente PL2 recusou-se a se submeter à cirurgia verdadeira.

Tabela 5.13 - Impressão clínica global segundo a escala “Clinical Global Impression” (CGI) de pacientes do grupo de cirurgia placebo, submetidos posteriormente sem mascaramento a capsulotomia ventral por raios gama

Paciente	Tempo de seguimento pós-operatório	
	12 meses de PO de cirurgia placebo	Último período de seguimento
PL1	Sem alteração	Muito melhor (12 meses de cirurgia verdadeira)
PL2*	Ligeiramente melhor	Sem alteração (24 meses de falsa cirurgia)
PL3	Ligeiramente pior	Sem alteração (3 meses de cirurgia verdadeira)
PL4	Sem alteração	Ligeiramente melhor (3 meses de cirurgia verdadeira)
PL5	Sem alteração	Sem alteração (1 mês de cirurgia verdadeira)

NOTA: * Paciente PL2 não se submeteu à cirurgia verdadeira após o 12º mês de seguimento duplo-cego de cirurgia placebo.

PL = Paciente do grupo placebo.

5.2.3 – Avaliação da melhora segundo os nossos critérios de resposta ao tratamento

De acordo com os nossos critérios de resposta clínica, dois entre cinco pacientes do grupo piloto (40% da amostra) foram considerados respondedores ao tratamento, aos 12 meses de seguimento pós-operatório. Dentre os não respondedores, dois apresentaram discreta melhora com o tratamento (redução nos escores da escala YBOCS inferior a 35% e escore “ligeiramente melhor” na escala CGI), e um paciente demonstrou ausência completa de resposta. Por sua vez, aos 36 meses de seguimento pós-operatório, três entre cinco pacientes (60%) já se mostravam respondedores, e os outros dois mantinham-se não respondedores.

No grupo randomizado para cirurgia ativa, apenas um paciente entre quatro (25% da amostra) pôde ser considerado “respondedor” aos 12 meses de seguimento (Tabela 5.14). Os demais foram não respondedores. Após a abertura do mascaramento, dois novos pacientes mostraram-se respondedores ao tratamento, um deles aos 14 meses de seguimento pós-operatório, e o outro aos 24 meses de seguimento. O último paciente manteve-se não respondedor. Embora mantivesse reduções significativas nos escores da escala YBOCS, sua melhora global fora apenas discreta.

Durante os 12 meses de seguimento do grupo randomizado para receber falsa cirurgia, nenhum dos cinco pacientes pôde ser denominado respondedor ao tratamento (Tabela 5.14). Um paciente não aceitou realizar procedimento radiocirúrgico verdadeiro posteriormente. Vinte e quatro meses depois, e ainda mantido o mascaramento duplo-cego, este paciente

permanecia com escores da YBOCS apenas 15,8 % inferiores ao escore pré-operatório e “sem alterações” segundo a escala CGI, ou seja, não respondedor. Conforme podemos observar pela Tabela 5.14, não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos Ativo e Placebo quanto às proporções de respondedores entre os grupos.

Tabela 5.14 - Resposta clínica entre pacientes submetidos à cirurgia ativa versus cirurgia placebo, aos 12 meses de pós-operatório do ensaio clínico randomizado

Grupo	Resposta ao tratamento		TOTAL
	Respondedor	Não respondedor	
Ativo	1	3	4
Placebo	0	5	5

e-value = 0,5329

Por outro lado, o paciente PL1, anteriormente alocado ao grupo placebo, sem resposta ao tratamento nessa fase, tornou-se posteriormente respondedor, após realizada cirurgia verdadeira. Conforme descrito anteriormente, este é o único paciente no momento, daqueles inicialmente randomizados para falsa cirurgia, que já possui 12 meses de seguimento posterior à cirurgia verdadeira. Chama a atenção o fato de que este paciente apresentou remissão total dos sintomas a partir do sexto mês de pós-operatório. Recentemente, um outro paciente (PL4) começou a demonstrar resposta parcial ao tratamento, até seu último período de seguimento (3 meses).

Na tabela 5.15, encontram-se resumidos os achados de resposta ao tratamento nos diversos grupos estudados.

Tabela 5.15 – Resposta ao tratamento radiocirúrgico entre os grupos de pacientes participantes do estudo de capsulotomia ventral por raios gama

Grupo	Respondedores segundo o tempo de seguimento pós-operatório	
	12 meses	Último período de seguimento
Piloto	2 / 5 (40%)	3 / 5 (60%) (36 meses de seguimento)
Ativo	1 / 4 (25%)	3 / 4 (75%) (12 a 24 meses de seguimento)
Placebo	0 / 5	Apenas um paciente não realizou a cirurgia aberta e encontrava-se sem resposta em 24 meses
Cirurgia Aberta no Grupo Placebo	1/1	Quatro pacientes realizaram cirurgia verdadeira, mas apenas um possui 12 meses de seguimento

5.2.4 – Avaliação da resposta em outras escalas medindo sintomas obsessivo-compulsivos

5.2.4.1 – Escala “National Institutes of Mental Health – Obsessive-Compulsive scale” (NIMH-OC)

Relativo à escala NIMH-OC, os dados de certa forma replicaram os achados da escala YBOCS. Foram observadas reduções importantes nos escores entre pacientes do grupo piloto respondedores ao tratamento (particularmente os pacientes A, B e, posteriormente, C) (Figura 5.6). No grupo ativo, os pacientes AT2 e AT3 reduziram substancialmente os escores até 12 meses de seguimento, e o paciente AT1, a partir de 24 meses de pós-operatório (Figura 5.7). Apenas um paciente (PL2) teve reduções no escore desta escala no grupo placebo, na fase de 12 meses de duplo-cego, enquanto o paciente PL5 piorou neste período de seguimento (Figura 5.8). Após a abertura do cego, dentre os pacientes antes alocados ao grupo placebo, e que receberam cirurgia verdadeira nesta segunda fase, um paciente demonstrou melhora importante no seguimento de 12 meses (PL1).

Do ponto de vista estatístico, encontramos uma diferença entre os grupos ativo e placebo até o 12º mês de seguimento, na análise não paramétrica de medidas repetidas (teste de Wald) ($QW=12,278$, 1 g.l., $p=0,0005$, entre grupos). Isto porém não se repetiu na análise da evolução dos escores com o tempo (cálculo entre indivíduos e interação não calculáveis). Tomando-se apenas os tempos de seguimento pré-operatório e 12 meses de seguimento, encontramos novamente uma diferença estatística

significante entre os grupos (QW=7,329, 1 g.l., $p=0,0068$, entre grupos), sem diferenças ao longo do tempo (QW=1,311, 1g.l., $p=0,2521$ entre indivíduos e interação QW=0,251, 1g.l., $p=0,6167$).

Figura 5.6 - Evolução dos escores da escala “National Institutes of Mental Health – Obsessive-Compulsive scale” (NIMH-OC) entre indivíduos do grupo piloto, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 36 meses de seguimento

Figura 5.7 - Evolução dos escores da escala “National Institutes of Mental Health – Obsessive-Compulsive scale” (NIMH-OC) entre indivíduos randomizados para receber cirurgia ativa, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 24 meses de seguimento

NOTA: AT = Paciente do grupo ativo

Figura 5.8 – Evolução dos escores da escala “National Institutes of Mental Health – Obsessive-Compulsive scale” (NIMH-OC) entre indivíduos randomizados para receber cirurgia placebo, e evolução pós-cirurgia verdadeira, até o período máximo de 24 meses de seguimento*

NOTA: * Paciente PL2 recusou a se submeter à cirurgia ativa após o período de seguimento de 12 meses de cirurgia placebo
PL = Paciente do grupo placebo

5.2.4.2 – Escala “Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale” (DYBOCS)

A evolução durante os períodos de seguimento dos resultados dos escores totais da escala DYBOCS são descritos abaixo. Infelizmente, porém, não foi possível a aplicação sistemática desta escala no grupo piloto. Aparentemente, os escores obtidos nesta escala refletiram indiretamente os achados de resposta clínica encontrados nos grupos ativo e placebo (Tabela 5.16, Figura 5.9, Figura 5.10). Isto é particularmente verdadeiro no grupo ativo, dado que os pacientes com maior resposta clínica (AT3 e, posteriormente, AT1) foram justamente os que apresentaram as maiores

reduções na escala (Tabela 5.16, Figura 5.9). Reduções foram encontrados nos escores totais em alguns pacientes do grupo placebo, até o 12º mês após a cirurgia, porém inferiores a 25% (Tabela 5.17, Figura 5.10). O paciente PL1, que respondeu ao tratamento quando re-operado, também apresentou redução drástica nos escores totais da DYBOCS (Tabela 5.18, Figura 5.10).

Tabela 5.16 – Evolução dos escores da escala “Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale” (DYBOCS) e percentual de redução relativo ao escores pré-operatórios basais entre indivíduos randomizados para receber cirurgia ativa, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 24 meses de seguimento

Tempo de seguimento	Paciente							
	AT1		AT2		AT3		AT4	
	Escore	% redução do basal	Escore	% redução do basal	Escore	% redução do basal	Escore	% redução do basal
Pré-Op	30	0	25	0	26	0	24	0
2 sem. PO	..	..	25	0	25	3,85	24	0
1 mês PO	..	..	26	-4,00	22	15,38	24	0
2 meses PO	..	..	25	0	20	23,08	24	0
3 meses PO	..	..	27	-8,00	21	19,23	24	0
6 meses PO	26	13,33	24	4,00	15	42,31	25	-4,17
9 meses PO	25	16,67	22	12,00	..	..	24	0
12 meses PO	23	23,33	17	32,00	9	65,38	26	-8,33
18 meses PO	..	..	19	24,00	-	-	-	-
24 meses PO	13	56,67	-	-	-	-	-	-

NOTA: AT = Paciente do grupo ativo. PO = Pós-operatório

Figura 5.9 - Evolução dos escores da escala “Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale” (DYBOCS) entre indivíduos randomizados para receber cirurgia ativa, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 24 meses de seguimento

NOTA: AT = Paciente do grupo ativo

Tabela 5.17 – Evolução dos escores da escala “Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale” (DYBOCS) e percentual de redução relativo ao escores pré-operatórios basais entre indivíduos randomizados para receber cirurgia placebo, até o período máximo de 24 meses de seguimento*

Tempo de seguimento	Paciente									
	PL1		PL2*		PL3		PL4		PL5	
	Escore	% redução do basal	Escore	% redução do basal	Escore	% redução do basal	Escore	% redução do basal	Escore	% redução do basal
Pre-Op	27	0	29	0	28	0	28	0	28	0
2 sem. PO	27	0	..	..	26	7,14	28	0	28	0
1 mês PO	26	3,70	..	..	25	10,71	28	0	27	3,57
2 meses PO	..	..	..	..	26	7,14	24	14,29	27	3,57
3 meses PO	..	..	..	..	28	0	24	14,29	27	3,57
6 meses PO	25	7,41	..	..	29	-3,57	25	10,71	29	-3,57
9 meses PO	..	..	23	20,69	29	-3,57	26	7,14	29	-3,57
12 meses PO	24	11,11	..	..	27	3,57	22	21,43	29	-3,57
24 meses PO	..	..	27	6,90	..	..	..	..	..	..

NOTA: * Apenas o paciente PL2 manteve o seguimento pós-operatório, duplo-cego, pelo período de 24 meses.

PL = Paciente do grupo placebo. PO = Pós-operatório

Tabela 5.18 – Evolução dos escores da escala “Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale” (DYBOCS) e percentual de redução relativo ao escores pré-operatórios basais entre indivíduos do grupo placebo, posteriormente submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 24 meses de seguimento

Tempo de seguimento	Paciente							
	PL1		PL3		PL4		PL5	
	Escore	% redução do basal	Escore	% redução do basal	Escore	% redução do basal	Escore	% redução do basal
Pre-Op	24	0	27	0	22	0	29	0
2 sem. PO	24	0	28	-3,70	22	0	29	0
1 mês PO	24	0	27	0	22	0	29	0
2 meses PO	23	4.17	28	-3,70	-	-	-	-
3 meses PO	19	20.83	28	-3,70	-	-	-	-
6 meses PO	0	100	-	-	-	-	-	-
9 meses PO	0	100	-	-	-	-	-	-
12 meses PO	0	100	-	-	-	-	-	-

NOTA: PL = Paciente do grupo placebo. PO = Pós-operatório

Figura 5.10 - Evolução dos escores da escala “Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale” (DYBOCS) entre indivíduos randomizados para receber cirurgia placebo, e evolução pós-cirurgia verdadeira, até o período máximo de 24 meses de seguimento*

NOTA: * Paciente PL2 recusou a se submeter à cirurgia ativa após o período de seguimento de 12 meses de cirurgia placebo
PL = Paciente do grupo placebo

Em termos estatísticos, o teste de Wald para medidas repetidas indicou uma diferença estatística significativa entre os grupos ativo e placebo (QW=8,319, 1 g.l., $p=0,0039$, entre grupos). O cálculo para medidas repetidas ao longo do tempo não pôde ser realizado. Na comparação entre os tempos pré-operatório e pós-operatório de um ano, no entanto, encontramos uma tendência a significância estatística entre os grupos (QW=3,386, 1 g.l., $p=0,0658$, entre grupos), mas diferenças significantes ao longo do tempo (QW=5,307, 1 g.l., $p=0,0212$, entre indivíduos; QW=0,031, 1 g.l., $p=0,8593$).

Observamos que nem todos os pacientes apresentavam as mesmas dimensões de sintomas, e na mesma gravidade. Assim sendo, não foi possível uma comparação dos escores em cada dimensão, ao longo do tempo, entre os grupos. A distribuição das dimensões de sintomas de acordo com os grupos encontra-se resumida na Tabela 5.19, e não demonstrou diferenças entre os grupos.

Tabela 5.19 – Comparação entre os grupos piloto, ativo e placebo quanto à presença de tipos de sintomas obsessivos compulsivos de acordo com a lista de sintomas da escala “Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale” (DYBOCS)

Dimensão	Piloto (n=5)	Ativo (n=4)	Placebo (n=5)	e-value
Agressiva	4	3	2	0,4774
Sexual/religiosa	3	3	3	0,8617
Simetria/Ordem	4	4	4	0,6649
Limpeza/contaminação	5	2	4	0,5563
Colecionismo	2	2	4	0,5563
Diversos	4	3	5	0,5328

*e-value comparando grupo ativo com grupo placebo

5.2.5 – Avaliação da melhora clínica global segundo a escala “Global Assessment of Functioning” (GAF)

Além da escala CGI, obtivemos também os resultados da escala GAF ao longo dos diferentes tempos de seguimento, para todos os pacientes (Figuras 5.11, 5.12 e 5.13). Diferenças estatisticamente significantes foram fortemente observadas tanto entre os grupos (ativo versus placebo), quanto ao longo dos tempos de seguimentos, para medidas repetidas (teste de Wald; $QW=5,672$, 1 g.l., $p=0,0172$, entre grupos; $QW=39,658$, 7 g.l., $p<0,00001$, entre indivíduos; $QW=183,016$, 7 g.l., $p<0,00001$, interação). Isto se repetiu na análise dos tempos pré-cirúrgico e 12 meses de pós-operatório, entre os grupos ativo e placebo, e durante a evolução, para cada grupo, demonstrando curvas de evolução da GAF nitidamente diferentes ao longo do tempo entre os grupos ($QW=7,274$, 1 g.l., $p=0,007$, entre grupos; $QW=8,402$, 1 g.l., $p=0,0037$, entre indivíduos; $QW=6,117$, 1 g.l., $p=0,0134$, interação).

Figura 5.11 - Evolução dos escores da escala “Global Assessment of Functioning” (GAF) entre indivíduos do grupo piloto, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 36 meses de seguimento

Figura 5.12 - Evolução dos escores da escala “Global Assessment of Functioning” (GAF) entre indivíduos randomizados para receber cirurgia ativa, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 24 meses de seguimento

NOTA: AT = Paciente do grupo ativo

Figura 5.13 - Evolução dos escores da escala “Global Assessment of Functioning” (GAF) entre indivíduos randomizados para receber cirurgia placebo, e evolução pós-cirurgia verdadeira, até o período máximo de 24 meses de seguimento*

NOTA: * Paciente PL2 recusou a se submeter à cirurgia ativa após o período de seguimento de 12 meses de cirurgia placebo
PL = Paciente do grupo placebo

5.3 – Avaliação dos sintomas depressivos

Ao contrário do que seria esperado, não observamos reduções importantes entre os grupos no que tange a sintomas depressivos, quando medidos pelas escalas BDI e HAMD (Figuras 5.14, 5.15, 5.16, 5.17, 5.18, 5.19). Houve uma acentuada oscilação da gravidade desses sintomas ao longo do estudo. Aparentemente, picos de sintomas depressivos estiveram presentes em alguns sujeitos submetidos a cirurgia verdadeira, particularmente entre um e seis meses de pós-operatório, com relativa estabilização subsequente dos escores. Observamos também uma piora tardia nos escores aos 36 meses de seguimento pós-operatório em pacientes do grupo piloto (Figura 5.14). Por outro lado, os pacientes na fase placebo também apresentaram oscilações importantes de sintomas depressivos. Apenas quanto à escala HAMD foram observadas diferenças estatisticamente significantes: pacientes dentro de um mesmo grupo apresentaram escores diferentes entre os tempos de pré-operatório e 12 meses de seguimento (teste de Wald; $QW=2,795$, 1 g.l., $p=0,0946$, entre grupos; $QW=3,936$, 1 g.l., $p=0,0473$, entre indivíduos; $QW=0,246$, 1 g.l., $p=0,6199$, interação).

Figura 5.14 - Evolução dos escores da escala “Beck Depression Inventory” (BDI) entre indivíduos do grupo piloto, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 36 meses de seguimento

Figura 5.15 - Evolução dos escores da escala “Beck Depression Inventory” (BDI) entre indivíduos randomizados para receber cirurgia ativa, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 24 meses de seguimento

NOTA: AT = Paciente do grupo ativo

Figura 5.16 - Evolução dos escores da escala “Beck Depression Inventory” (BDI) entre indivíduos randomizados para receber cirurgia placebo, e evolução pós-cirurgia verdadeira, até o período máximo de 24 meses de seguimento*

NOTA: * Paciente PL2 recusou a se submeter à cirurgia ativa após o período de seguimento de 12 meses de cirurgia placebo
PL = Paciente do grupo placebo

Figura 5.17 - Evolução dos escores da escala “Hamilton Depression Rating Scale” (HAMD) entre indivíduos do grupo piloto, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 36 meses de seguimento

Figura 5.18 - Evolução dos escores da escala “Hamilton Depression Rating Scale” (HAMD) entre indivíduos randomizados para receber cirurgia ativa, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 24 meses de seguimento

NOTA: AT = Paciente do grupo ativo

Figura 5.19 - Evolução dos escores da escala “Hamilton Depression Rating Scale” (HAMD) entre indivíduos randomizados para receber cirurgia placebo, e evolução pós-cirurgia verdadeira, até o período máximo de 24 meses de seguimento*

NOTA: * Paciente PL2 recusou a se submeter à cirurgia ativa após o período de seguimento de 12 meses de cirurgia placebo
PL = Paciente do grupo placebo

5.4 - Avaliação dos sintomas ansiosos

Embora não estatisticamente significativa, os pacientes submetidos a radiocirurgia verdadeira tenderam a mostrar uma redução nos escores de ansiedade medidos pelas escalas BAI e HAMA (Figuras 5.20, 5.21, 5.23 e 5.24). Semelhantemente ao observado quanto a sintomas depressivos, foi comum uma piora inicial de sintomas, no período de 15 dias a 3 meses de pós-operatório, seguido por uma redução de sintomas posterior. Aos 36 meses de pós-operatório, no entanto, houve uma recaída de sintomas ansiosos em pacientes do grupo piloto (pacientes A e E) (Figura 5.20). No

grupo placebo, no período de duplo-cego, a evolução destes sintomas foi menos previsível (Figuras 5.22 e 5.25).

Em termos estatísticos, as curvas de evolução de sintomas pela BAI entre pacientes dos grupos ativo e placebo, nos primeiros 12 meses de seguimento, foram significativamente diferentes, segundo análise para medidas repetidas (QW=0,462, 1 g.l., $p=0,4968$, entre grupos; QW=10,732, 7 g.l., $p=0,1507$, entre indivíduos; QW=91,721, 7 g.l., $p<0,00001$, interação), embora não fosse possível detectar diferenças entre os escores dos grupos, ou durante a evolução do seguimento. Tomando-se dois tempos de seguimento (pré-operatório e 12 meses), houve diferenças estatísticas na evolução dos escores para indivíduos de um mesmo grupo (QW=0,064, 1 g.l., $p=0,8007$ entre grupos; QW=4,168, 1 g.l., $p=0,0412$, entre indivíduos; QW=1,129, 1 g.l., $p=0,2880$, interação).

Para a escala HAMA, embora não pudéssemos encontrar diferenças entre os grupos ativo e placebo, as curvas de evolução de sintomas foram notadamente diferentes, e houve diferenças para indivíduos de um mesmo grupo, em diferentes tempos (QW=0,382, 1 g.l., $p=0,5365$, entre grupos; QW=976,217, 7 g.l., $p<0,00001$, entre indivíduos; QW=1797,268, 7 g.l., $p<0,00001$, interação). Tomando-se apenas os escores de pré-operatório e 12 meses de seguimento, identificamos diferenças apenas para escores de indivíduos de um mesmo grupo ao longo do tempo (QW=0,349, 1 g.l., $p=0,5547$, entre grupos; QW=7,873, 1 g.l., $p=0,005$, entre indivíduos; QW=0,689, 1 g.l., $p=0,4066$, interação).

Figura 5.20 - Evolução dos escores da escala “Beck Anxiety Inventory” (BAI) entre indivíduos do grupo piloto, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 36 meses de seguimento

Figura 5.21 - Evolução dos escores da escala “Beck Anxiety Inventory” (BAI) entre indivíduos randomizados para receber cirurgia ativa, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 24 meses de seguimento

Figura 5.22 - Evolução dos escores da escala “Beck Anxiety Inventory” (BAI) entre indivíduos randomizados para receber cirurgia placebo, e evolução pós-cirurgia verdadeira, até o período máximo de 24 meses de seguimento*

NOTA: * Paciente PL2 recusou a se submeter à cirurgia ativa após o período de seguimento de 12 meses de cirurgia placebo
PL = Paciente do grupo placebo

Figura 5.23 - Evolução dos escores da escala “Hamilton Anxiety Rating Scale” (HAMA) entre indivíduos do grupo piloto, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 36 meses de seguimento

Figura 5.24 - Evolução dos escores da escala “Hamilton Anxiety Rating Scale” (HAMA) entre indivíduos randomizados para receber cirurgia ativa, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 24 meses de seguimento

NOTA: AT = Paciente do grupo ativo

Figura 5.25 - Evolução dos escores da escala “Hamilton Anxiety Rating Scale” (HAMA) entre indivíduos randomizados para receber cirurgia placebo, e evolução pós-cirurgia verdadeira, até o período máximo de 24 meses de seguimento.

NOTA: * Paciente PL2 recusou a se submeter à cirurgia ativa após o período de seguimento de 12 meses de cirurgia placebo
PL = Paciente do grupo placebo

5.5 – Avaliação de sintomas de exaltação do humor

Durante o período de seguimento pós-operatório, dois pacientes evoluíram com sintomas subclínicos de hipomania. Um deles (paciente B, do grupo piloto) descreveu estar mais assertivo em situações em que era contrariado e eventualmente mais “falante”, durante meses seguidos. Outro indivíduo (paciente AT1, do grupo ativo), percebeu-se também mais falante cronicamente, sem outros sintomas de hipomania. Um paciente anteriormente alocado ao grupo placebo (PL4) evoluiu com uma crise de mania no terceiro mês de pós-operatório de cirurgia verdadeira.

Em termos de escores da escala YMRS, não se observaram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos, ou na evolução com o tempo, comparando-se os momentos pré-cirúrgico e de 12 meses de pós-operatório. Infelizmente, não foi possível a aplicação da escala YMRS em todos os tempos de seguimento, principalmente nos pacientes do grupo piloto (Tabela 5.20, 5.21, 5.22).

Tabela 5.20 – Evolução dos escores da escala “Young Mania Rating Scale” (YMRS) entre indivíduos do grupo piloto, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 36 meses de seguimento

Período de seguimento	Paciente				
	A	B	C	D	E
Pré-Op	2	2.5	0	1	2
12 meses PO	0	3.5	0	0	..
18 meses PO	..	0	1	..	..
24 meses Po	1.5	0	..	..	3
36 meses PO	..	8	..	..	..

Tabela 5.21 – Evolução dos escores da escala “Young Mania Rating Scale” (YMRS) entre indivíduos do grupo ativo, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, até o período máximo de 24 meses de seguimento

Tempo de seguimento	Paciente			
	AT1	AT2	AT3	AT4
Pré-Op	2.5	2	0	1
3 meses PO	..	0	1	0
6 meses PO	4.5	5	1	0
9 meses PO	6	2	..	2
12 meses PO	4.5	1	1.5	0
18 meses PO	..	1	0	..
24 meses PO	5.5	0	0	..

NOTA: AT = Paciente do grupo ativo

Tabela 5.22 – Evolução dos escores da escala “Young Mania Rating Scale” (YMRS) entre indivíduos do grupo placebo, posteriormente submetidos a radiocirurgia verdadeira, até o período máximo de 24 meses de seguimento.

Período de seguimento	Paciente				
	PL1	PL2	PL3	PL4	PL5
Cirurgia falsa					
Pré-Op	4.5	0	3	2	2
3 meses PO	3	0	3.5	2	1
6 meses PO	0	..	..	..	3
9 meses PO	0	0		1.5	..
12 meses PO	0	..	4	2	2
Cirurgia verdadeira					
3 meses PO	..	..	3.5	7.5	-
6 meses PO	0	..	-	-	-
9 meses PO	0	..	-	-	-
12 meses PO	0.5	5	-	-	-

NOTA: PL = Paciente do grupo placebo; PO = Pós-operatório.

5.6 – Avaliação da presença de tiques

Nenhum dos pacientes incluídos neste estudo apresentou tiques em comorbidade ao TOC. Assim sendo, não houve a necessidade de aplicação da escala YGTSS.

5.7 - Avaliação dos eventos adversos médicos gerais e neurológicos

O perfil de eventos adversos e complicações observados durante este estudo necessita ser analisado de acordo com diferentes critérios. Podemos dividi-los conforme eventos adversos de curto prazo (até duas semanas pós-procedimento cirúrgico) e eventos adversos observados a longo prazo. Também é possível separarmos os sinais e sintomas investigados segundo a escala SAFTEE de acordo com: sinais e sintomas provavelmente secundários ao procedimento cirúrgico, sinais e sintomas possivelmente associados à cirurgia, sinais e sintomas de causa incerta, e sinais e sintomas provavelmente não associados à cirurgia. Além do mais, é importante separarmos os eventos adversos descritos durante a fase de mascaramento do estudo controlado (grupos de cirurgia ativa e placebo), daqueles eventos observados nas fases de mascaramento aberto (como no estudo piloto, e nos pacientes submetidos à cirurgia ativa, após quebra de mascaramento do grupo de cirurgia placebo).

Assim sendo, descrevemos abaixo os principais eventos adversos observados, de acordo com o grupo de intervenção, nas Tabelas 5.23 a 5.26.

Tabela 5.23 - Sinais e sintomas descritos segundo a escala de eventos adversos “SAFTEE Event List and Interview”, observados entre pacientes do grupo piloto, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, em um período de seguimento de até 36 meses (n = 5).

Sinais e sintomas provavelmente associados à cirurgia

Cefaléias episódicas, com duração de 1 dia a mais de 2 semanas, por vezes acompanhadas de náuseas e fotofobia (3 pacientes).

Sensação de episódica de vertigem ou “cabeça aérea” (4 pacientes).

Alterações de peso e apetite: aumento (1 paciente, de 1 a 21 kg em 18 meses de seguimento), redução (1 paciente, de 0,5 a 3 kg), e oscilação (2 pacientes).

Episódios de náuseas ou vômitos, durante até 1 semana, por vezes seguido de cefaléia (2 pacientes).

Sensação de um “bolo” na faringe (edema?), nas primeiras 2 semanas de pós-operatório, acompanhado por irritabilidade, sintomas depressivos, palpitações, episódios de hiperventilação e náusea (1 paciente).

Hematúria no pós-operatório imediato, durante um dia, secundário a sondagem vesical (1 paciente).

Dermatite local e dor de leve intensidade em couro cabeludo, no local de posicionamento do halo estereotáxico, durante as primeiras 2 semanas de pós-operatório (1 paciente).

Piora de sintomas obsessivo-compulsivos durante alguns dias, seguido de melhora abrupta, no 2º mês de pós-operatório (1 paciente).

Tabela 5.23 – (continuação) Sinais e sintomas descritos segundo a escala de eventos adversos “SAFTEE Event List and Interview”, observados entre pacientes do grupo piloto, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, em um período de seguimento de até 36 meses (n = 5)

Sinais e sintomas possivelmente associados à cirurgia

Insônia periódica (3 pacientes).

Piora de sintomas depressivos e ansiosos, durante poucos dias, seguido por melhora subsequente (4 pacientes).

Episódios de visão turva e fotofobia (relacionado a cefaléia?) (2 pacientes).

Disosmia e disgeusia durante poucos dias, principalmente nas primeiras 2 semanas de pós-operatório (1 paciente).

Parestesia parietal esquerda, acompanhada de cefaléia, durante 2 semanas (1 paciente).

Sinais e sintomas de causa incerta

Irritabilidade, com duração de 3 dias a meses (relacionado a ansiedade?) (3 pacientes).

Episódio de estreitamento de consciência (1 paciente).

Zumbido, durante 2 meses (1 paciente).

Discreta parestesia na região do lábio e nariz esquerdos, durante meses (1 paciente).

Episódios de falta de ar de leve intensidade (1 paciente).

Episódio de dor no peito, de leve intensidade (relacionado a ansiedade?) (1 paciente).

Episódios de mãos quentes e úmidas (2 pacientes).

Tabela 5.23 – (conclusão) Sinais e sintomas descritos segundo a escala de eventos adversos “SAFTEE Event List and Interview”, observados entre pacientes do grupo piloto, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, em um período de seguimento de até 36 meses (n = 5)

Sinais e sintomas provavelmente não associados ao procedimento cirúrgico

Pesadelos episódicos.

Sensação subjetiva de sedação.

Queixas de falta de concentração e alterações de memória, associados a sintomas depressivos (2 pacientes).

Sintomas de ansiedade.

Sensação subjetiva de inquietude.

Tremor, associado a sintomas ansiosos e a medicação.

Humor depressivo (5 pacientes), falta de iniciativa e diminuição de energia (4 pacientes).

Sintomas hipomaniacos (1 paciente).

Visão turva, associada a problema visual pregresso (3 pacientes).

Sensação subjetiva ocasional de fraqueza muscular, durante meses (relacionada a ansiedade?) (3 pacientes).

Palpitações, episódicas, associadas a ansiedade (1 paciente).

Obstipação e flatulência, associada a medicação (3 pacientes).

Infecção de trato urinário (1 paciente).

Alterações menstruais (2 pacientes), e disfunção sexual (1 paciente).

Dermatite em pálpebra (2 pacientes).

Boca seca, associada a medicação (3 pacientes).

Sialorréia (1 paciente)

Tabela 5.24 - Sinais e sintomas descritos segundo a escala de eventos adversos "SAFTEE Event List and Interview", observados entre pacientes aleatorizados para receber cirurgia ativa, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, em um período de seguimento de 12 a 24 meses (n = 4)

Sinais e sintomas provavelmente associados à cirurgia

Sensação de excesso de energia e prolixidade, do 2º ao 24º mês de pós-operatório (1 paciente).

Dor em couro cabeludo, em um ponto de fixação do halo estereotáxico, de intensidade leve a moderada intensidade, nas primeiras 2 semanas de pós-operatório (1 paciente).

Parestesias em couro cabeludo, especialmente em região occipito-parietal (2 pacientes), até o primeiro mês de pós-operatório.

Sensação de pressão em região frontal, até o 5º dia de pós-operatório (1 paciente).

Náuseas e desconforto abdominal, de leve intensidade, até o 5º dia de pós-operatório (2 pacientes).

Salivação excessiva, até o terceiro dia de pós-operatório (1 paciente).

Irritação na laringe, até o 7º dia de pós-operatório (1 paciente).

Dores inespecíficas de leve intensidade pelo corpo, até o 7º dia de pós-operatório (1 paciente).

Tabela 5.24 – (continuação) Sinais e sintomas descritos segundo a escala de eventos adversos “SAFTEE Event List and Interview”, observados entre pacientes aleatorizados para receber cirurgia ativa, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, em um período de seguimento de 12 a 24 meses (n = 4)

<p><i>Sinais e sintomas possivelmente associados à cirurgia</i></p> <p>Insônia inicial por até 5 dias (1 paciente).</p> <p>Aumento de peso (2 pacientes) e aumento de apetite (1 paciente), durante vários meses.</p> <p>Cefaléia de leve intensidade, episódica, durante um dia a até um mês (média uma semana) (1 paciente).</p> <p>Sensação de mal-estar geral, de leve intensidade, a partir do 1º dia de pós-operatório, durante cerca de um mês, associado a espirros, por uma semana (1 paciente).</p> <p><i>Sinais e sintomas de causa incerta</i></p> <p>Sensação de sedação leve, durando de poucas horas a dois dias, vários meses após a cirurgia (2 pacientes).</p> <p>Diminuição de peso e redução de apetite durante alguns meses (3 pacientes).</p>

Tabela 5.24 – (continuação) Sinais e sintomas descritos segundo a escala de eventos adversos “SAFTEE Event List and Interview”, observados entre pacientes aleatorizados para receber cirurgia ativa, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, em um período de seguimento de 12 a 24 meses (n = 4)

Sinais e sintomas provavelmente não associados ao procedimento cirúrgico

Pesadelos, durante vários dias (3 pacientes).

Ansiedade (4 pacientes), inquietude (2 pacientes) e irritabilidade (3 pacientes) associada a sintomas obsessivo-compulsivos, durante meses.

Tremor associado ao uso prolongado de medicação (2 pacientes).

Humor depressivo, falta de energia e perda de iniciativa associado a sintomas depressivos crônicos (4 pacientes).

Queixas de esquecimentos e falta de concentração, de leve a moderada intensidade, presentes também no pré-operatório, e relacionados a sintomas ansiosos e depressivos (4 pacientes).

Vista turva, durante 15 dias, associado a possível hipotensão ortostática (1 paciente).

Discreta dificuldade de visualização de objetos, a longa distância (1 paciente).

Obstrução nasal e hiposmia, há anos (1 paciente).

Tontura episódica, associada a possível hipotensão arterial, hipotensão ortostática e uso de antidepressivos tricíclicos (3 pacientes).

Letargia leve associada a sintomas depressivos crônicos (4 pacientes).

Tabela 5.24 – (conclusão) Sinais e sintomas descritos segundo a escala de eventos adversos “SAFTEE Event List and Interview”, observados entre pacientes aleatorizados para receber cirurgia ativa, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama, em um período de seguimento de 12 a 24 meses (n = 4)

Sinais e sintomas provavelmente não associados ao procedimento cirúrgico

Xerostomia, associado à medicação (1 paciente).

Dificuldade para engolir, associado à irritação na faringe (1 paciente).

Palpitações e falta de ar, associado a sintomas ansiosos (2 pacientes).

Dor torácica episódica, associada à má postura (1 paciente).

Obstipação e flatulência, associada à medicação (2 pacientes).

Alterações menstruais (1 paciente).

Diminuição de libido, associada a sintomas depressivos e medicação
(3 pacientes).

Sudorese excessiva durante alguns meses (associado à medicação?)
(2 pacientes).

Dermatites com aparecimento no período pré-cirúrgico (2 pacientes).

Tabela 5.25 - Sinais e sintomas descritos segundo a escala de eventos adversos "SAFTEE Event List and Interview", observados entre pacientes aleatorizados para receber falsa radiocirurgia, em um período de seguimento de 12 a 24 meses (n = 5)

Sinais e sintomas provavelmente associados à sedação e fixação do halo estereotáxico

Ilusão visual, durante 1 a 2 horas, associado ao período de recuperação pós-anestésica, no pós-operatório imediato (1 paciente).

Dor em couro cabeludo, nos pontos de fixação do halo estereotáxico, de intensidade leve, durando 1 dia a 2 semanas (2 pacientes).

Parestesias em couro cabeludo, especialmente em região fronto-parietal, com duração de 1 a 15 dias de pós-operatório (2 pacientes).

Dor cervical e lombar de leve intensidade, nas primeiras 2 semanas de pós-operatório (2 pacientes).

Queixa de fala pastosa, de leve intensidade, do 1º ao 3º dia de pós-operatório (1 paciente).

Discreta dificuldade de deglutição, do 1º ao 3º dia de pós-operatório (1 paciente).

Náuseas, no 1º dia de pós-operatório (2 pacientes).

Tabela 5.25 – (continuação) Sinais e sintomas descritos segundo a escala de eventos adversos “SAFTEE Event List and Interview”, observados entre pacientes aleatorizados para receber falsa radiocirurgia, em um período de seguimento de 12 a 24 meses (n = 5)

Sinais e sintomas possivelmente associados à sedação e fixação do halo estereotáxico

Insônia e pesadelos, do 2º ao 5º dia de pós-operatório (1 paciente).

Ansiedade, do 4º ao 14º dia de pós-operatório (1 paciente).

Humor depressivo, falta de energia e perda de iniciativa, do 5º ao 13º dia de pós-operatório (1 paciente).

Diarréia, do 1º ao 2º dia de pós-operatório (1 paciente).

Acne, de gravidade leve, nas primeiras 2 semanas de pós-operatório (1 paciente).

Episódios de picos hipertensivos, até o 11º dia de pós-operatório (1 paciente).

Edema de face, de leve intensidade, referido, na primeira semana de pós-operatório (1 paciente).

Sinais e sintomas de causa incerta

Episódios de sonolência leve, com duração de um dia a vários meses (2 pacientes).

Episódios de tontura leve, durando de 1 dia a várias semanas, em diferentes ocasiões (3 pacientes).

Sensação de tremor interno e de extremidades, pelo período máximo de um mês (2 pacientes).

Tabela 5.25 – (continuação) Sinais e sintomas descritos segundo a escala de eventos adversos “SAFTEE Event List and Interview”, observados entre pacientes aleatorizados para receber falsa radiocirurgia, em um período de seguimento de 12 a 24 meses (n = 5)

Sinais e sintomas de causa incerta

Fraqueza muscular referida, de leve intensidade, durante meses, secundária a problema ortopédico (2 pacientes).

Sudorese excessiva e ondas de calor, já presentes no pré-operatório (3 pacientes).

Mãos frias, ou quentes (2 pacientes).

Mal-estar geral, durante dias a meses, por vezes presente no período pré-operatório (3 pacientes).

Sinais e sintomas provavelmente não associados ao procedimento cirúrgico

Insônia crônica (5 pacientes) e pesadelos (3 pacientes), durante vários meses, secundária a sintomas depressivos, ansiosos e obsessivo-compulsivos.

Ansiedade (5 pacientes), inquietude (2 pacientes) e irritabilidade (5 pacientes) associados a sintomas ansiosos, depressivos e obsessivo-compulsivos, durante meses.

Humor depressivo (4 pacientes), falta de energia (5 pacientes) e perda de iniciativa e letargia (4 pacientes), há anos, associado a sintomas depressivos crônicos.

Discreta elação do humor, por até 2 meses (1 paciente).

Tabela 5.25 – (continuação) Sinais e sintomas descritos segundo a escala de eventos adversos “SAFTEE Event List and Interview”, observados entre pacientes aleatorizados para receber falsa radiocirurgia, em um período de seguimento de 12 a 24 meses (n = 5)

Sinais e sintomas provavelmente não associados ao procedimento cirúrgico

Queixas de esquecimentos (3 pacientes) e falta de concentração (5 pacientes), de leve a moderada intensidade, presentes também no pré-operatório, e relacionados a sintomas ansiosos e depressivos.

Episódios isolados de estreitamento de nível de consciência, secundários a jejum prolongado (1 paciente), ou de causa desconhecida (2 pacientes).

Episódios de despersonalização e desrealização, por até um mês (secundário a sintomas depressivos?) (1 paciente).

Visão turva (1 paciente) e fotofobia (3 pacientes), associados a episódios de cefaléia.

Episódios de zumbido auditivo (2 pacientes) e discreta hipoacusia (1 paciente), presentes no período pré-operatório.

Episódios de cefaléia de característica tensional, de intensidade leve a grave, com duração de horas a meses (3 pacientes).

Episódios de câibras musculares, já presentes no período pré-operatório (1 paciente).

Palpitações e falta de ar, durante meses, secundários a sintomas ansiosos (2 pacientes).

Tabela 5.25 – (conclusão) Sinais e sintomas descritos segundo a escala de eventos adversos “SAFTEE Event List and Interview”, observados entre pacientes aleatorizados para receber falsa radiocirurgia, em um período de seguimento de 12 a 24 meses (n = 5)

Sinais e sintomas provavelmente não associados ao procedimento cirúrgico

Dores leves no peito, durante dias a meses, secundárias a ansiedade e problemas gástricos (2 pacientes).

Náuseas e desconforto gastro-intestinal, durante até um mês, secundário a sintomas ansiosos (2 pacientes).

Obstipação, secundária a medicamentos e a jejum prolongado (4 pacientes).

Aumento de apetite (3 pacientes) e de peso (4 pacientes).

Diminuição de apetite (2 pacientes) e de peso (2 pacientes).

Episódios de incontinência urinária, também presentes no pré-operatório (1 paciente).

Alterações menstruais, já presentes no pré-operatório (1 paciente).

Diminuição da libido, durante meses, secundária a sintomas depressivos e obsessivo-compulsivos (3 pacientes).

Dermatite secundária a má higiene (1 paciente).

Xerostomia, durante meses, secundária a medicação e ansiedade (2 pacientes).

Congestão nasal, durando dias a meses, secundária a infecção de vias aéreas superiores (1 paciente).

Uso nocivo de bebidas alcoólicas, semelhante ao padrão existente no pré-operatório (1 paciente).

Tabela 5.26 - Sinais e sintomas descritos segundo a escala de eventos adversos "SAFTEE Event List and Interview", observados após a realização de cirurgia ativa, entre pacientes anteriormente aleatorizados para receber falsa radiocirurgia, em um período de seguimento de 1 a 12 meses (n = 4).

Sinais e sintomas provavelmente associados à cirurgia

Episódio maníaco, no 3º mês de pós-operatório, sem história pregressa de transtorno bipolar (1 paciente).

Dor em couro cabeludo, nos pontos de fixação do halo estereotáxico, de intensidade leve, durando 7 a 15 dias, especialmente em regiões occipitais (2 pacientes).

Parestesias no ponto de fixação do halo estereotáxico, nas primeiras 2 semanas de pós-operatório (1 paciente).

Tontura leve, do 1º ao 2º dia de pós-operatório (1 paciente).

Queixa de fala pastosa, de leve intensidade, do 1º ao 2º dia de pós-operatório (1 paciente).

Náuseas, no 1º dia de pós-operatório (1 paciente).

Discreto edema periorbitário, referido, do 1º ao 5º dia de pós-operatório (1 paciente).

Sinais e sintomas possivelmente associados à cirurgia

Elação do humor, durante poucas horas, no pós-operatório imediato (1 paciente).

Cefaléia de leve a moderada intensidade, em crises de horas a dias de duração, no período de 1 a 30 dias, com características semelhantes às dores presentes no pré-operatório, mais freqüentes até o 3º mês de pós-operatório (2 pacientes).

Tabela 5.26 – (continuação) Sinais e sintomas descritos segundo a escala de eventos adversos “SAFTEE Event List and Interview”, observados após a realização de cirurgia ativa, entre pacientes anteriormente aleatorizados para receber falsa radiocirurgia, em um período de seguimento de 1 a 12 meses (n = 4).

<p><i>Sinais e sintomas possivelmente associados à cirurgia</i></p> <p>Sensação de pressão em globo ocular, de leve intensidade, na primeira semana de pós-operatório (1 paciente).</p> <p>Aumento de apetite nas primeiras 2 semanas de pós-operatório (1 paciente).</p> <p>Aumento de peso, no primeiro mês de pós-operatório (1 paciente).</p> <p><i>Sinais e sintomas de causa incerta</i></p> <p>Sensação de tremor interno, discreto (1 paciente).</p> <p>Episódios de vista turva (1 paciente) e fotofobia (2 pacientes), por vezes presentes no pré-operatório.</p> <p>Desconforto gástrico, durante meses (2 pacientes).</p> <p>Episódios de diarreia, no 1º e 2º mês de pós-operatório (1 paciente).</p> <p>Redução de peso (2 pacientes).</p> <p><i>Sinais e sintomas provavelmente não associados ao procedimento cirúrgico</i></p> <p>Insônia associada a sintomas de ansiedade ou depressão (2 pacientes).</p> <p>Episódios de sonolência leve a moderada, semelhante ao período pré-operatório (3 pacientes).</p>
--

Tabela 5.26 – (continuação) Sinais e sintomas descritos segundo a escala de eventos adversos “SAFTEE Event List and Interview”, observados após a realização de cirurgia ativa, entre pacientes anteriormente aleatorizados para receber falsa radiocirurgia, em um período de seguimento de 1 a 12 meses (n = 4).

Sinais e sintomas provavelmente não associados ao procedimento cirúrgico

Ansiedade (4 pacientes) e irritabilidade (2 pacientes), leve a moderada, associada a sintomas depressivos e obsessivo-compulsivos.

Humor depressivo, falta de energia, perda de iniciativa e letargia, de leve a moderada intensidade, durante semanas a meses, associado a sintomas depressivos crônicos (3 pacientes).

Queixas de esquecimentos (3 pacientes) e falta de concentração (4 pacientes), de leve a moderada intensidade, presentes também no pré-operatório, e relacionados a sintomas ansiosos e depressivos.

Estreitamento de nível de consciência, 2 episódios, secundário a provável hipotensão arterial, 2 e 3 meses após a cirurgia (1 paciente).

Zumbido auditivo durante 1 mês, de características semelhantes às do período pré-operatório (1 paciente).

Episódios de tontura, associados a possível hipotensão arterial e uso de medicação, entre o 1º e 3º mês de pós-operatório (2 pacientes).

Dificuldade de coordenação motora, associada a aumento de dose de medicação, e revertida após redução de dose (1 paciente).

Cãibras musculares, episódicas, já presentes no pré-operatório (1 paciente).

Tabela 5.26 – (continuação) Sinais e sintomas descritos segundo a escala de eventos adversos “SAFTEE Event List and Interview”, observados após a realização de cirurgia ativa, entre pacientes anteriormente aleatorizados para receber falsa radiocirurgia, em um período de seguimento de 1 a 12 meses (n = 4).

Sinais e sintomas provavelmente não associados ao procedimento cirúrgico

Dores musculares, associadas a vícios de postura (e acentuadas por sintomas depressivos?), já presentes no pré-operatório (1 paciente).

Palpitações (2 pacientes) e dores no peito (1 paciente), episódicas e associadas a sintomas ansiosos, presentes também no pré-operatório.

Náuseas, leve intensidade, durante 3 dias, associado a uso de antibiótico, no 2º mês de cirurgia (1 paciente).

Obstipação, durante meses, também presente no período pré-operatório (secundária a medicação?) (2 pacientes).

Infecção de trato urinário, no 2º mês de pós-operatório (1 paciente).

Dor abdominal, associada a problema uroginecológico (1 paciente).

Retenção urinária, associada a provável prostatismo (1 paciente).

Diminuição de libido, presente também no pré-operatório (3 pacientes).

Suor excessivo, ondas de calor e mãos quentes, presentes no pré-operatório (1 paciente).

Alergia na pele (1 paciente) e dermatite secundária a má higiene (1 paciente).

Tabela 5.26 – (conclusão) Sinais e sintomas descritos segundo a escala de eventos adversos “SAFTEE Event List and Interview”, observados após a realização de cirurgia ativa, entre pacientes anteriormente aleatorizados para receber falsa radiocirurgia, em um período de seguimento de 1 a 12 meses (n = 4).

Sinais e sintomas provavelmente não associados ao procedimento cirúrgico

Xerostomia, associado à medicação (2 pacientes).

Mal-estar geral, associado a sintomas depressivos, no 9º mês de pós-operatório (1 paciente).

Otalgia unilateral, no 12º mês de pós-operatório, secundária a possível infecção auditiva (1 paciente).

Uso nocivo de bebidas alcoólicas, semelhante ao padrão existente no pré-operatório (1 paciente).

5.8 – Avaliação das alterações da personalidade

A Tabela 5.27 descreve as mudanças em termos de diagnósticos de transtorno de personalidade nos diferentes grupos de pacientes ao longo do seguimento pós-operatório, segundo a escala SIDP-IV. Dentre os pacientes do grupo piloto, os dois primeiros pacientes a responder ao tratamento (A e B) evoluíram com mudanças no diagnóstico de personalidade: o paciente A deixou de preencher critérios diagnósticos para transtorno de personalidade borderline, passando a preencher critérios para personalidade narcísica, 12 meses após a cirurgia. O paciente B deixou de preencher critérios diagnósticos para transtorno de personalidade dependente e esquiva, embora mantivesse traços de personalidade esquiva. O paciente C manteve seus principais diagnósticos de personalidade, à exceção de transtorno de personalidade paranóide. O paciente D (não respondedor), manteve-se sem transtornos de personalidade. O paciente E (também não respondedor) não aceitou realizar a avaliação de personalidade no pós-operatório, embora clinicamente demonstrasse manter sinais de seu transtorno de personalidade obsessivo-compulsiva anterior à cirurgia.

Os pacientes do grupo ativo não apresentaram mudanças em seus diagnósticos de personalidade após a cirurgia, independente da resposta terapêutica pós-operatória. Houve no entanto mudanças importantes de diagnóstico de personalidade entre os pacientes randomizados a falsa cirurgia, na avaliação pós-operatória de um ano. O paciente PL1, que não preenchia critérios diagnósticos para transtorno de personalidade no período

pré-operatório, passou a preenchê-los após um ano de falsa de cirurgia, e não mais preenchê-los, 12 meses após ter se submetido a cirurgia verdadeira. O paciente PL3 também passou a preencher critérios de diagnósticos para personalidade borderline e obsessivo compulsiva apenas após 12 meses de falsa cirurgia. Os pacientes PL4 e PL5 também apresentaram mudanças de seus diagnósticos de personalidade. O paciente PL2 não quis realizar a avaliação pós-operatória de um ano de cirurgia placebo.

Alterações adversas de personalidade não foram observadas entre pacientes submetidos a radiocirurgia verdadeira, até seus últimos períodos de seguimento.

Tabela 5.27 – Mudanças nos diagnósticos e em traços de transtorno de personalidade segundo a DSM-IV, medidos pela escala “Structured Interview for DSM-IV Personality” (SIDP-IV), entre pacientes incluídos no estudo de radiocirurgia para tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo

Grupo	Paciente	Pré-cirurgia	12 meses de PO	12 meses de PO de reoperação
Piloto	A	“Borderline”	Narcísica (Traços histriônicos e “borderline”)	-
	B	Dependente e esquiva	Sem transtorno de personalidade (Traços de esquiva)	-
	C	Paranóide, dependente e esquiva	Dependente e esquiva	-
	D	Sem transtorno de personalidade	Sem transtorno de personalidade	-
	E	Obsessivo compulsiva	..	-
Ativo	AT1	Obsessivo compulsiva (Traços de dependente, esquiva, paranóide e “borderline”)	Obsessivo compulsiva (Traços de dependente, esquiva, narcísica e “borderline”)	-
	AT2	Sem transtorno de personalidade (Traço esquizóide)	Sem transtorno de personalidade (Traço de esquiva)	-
	AT3	Sem transtorno de personalidade (Traços de esquiva, obsessivo compulsiva, dependente, histriônica e narcísica)	Sem transtorno de personalidade (Traços de narcísica, histriônica e obsessivo compulsiva)	-
	AT4	Esquiva e obsessivo compulsiva (Traços de esquizóide, esquizotípica, dependente e paranóide)	Esquiva e obsessivo compulsiva (Traços de esquizóide, esquizotípica, e dependente)	-

NOTA: AT = Paciente do grupo ativo

Tabela 5.27 – (conclusão) Mudanças nos diagnósticos e em traços de transtorno de personalidade segundo a DSM-IV, medidos pela escala “Structured Interview for DSM-IV Personality” (SIDP-IV), entre pacientes incluídos no estudo de radiocirurgia para tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo

Grupo	Paciente	Pré-cirurgia	12 meses de PO	12 meses de PO de reoperação
Placebo	PL1	Sem transtorno de personalidade (Traços de dependente)	Obsessivo compulsiva e histriônica (Traços de esquizóide, dependente e narcísica)	Sem transtorno de personalidade (Traços de histriônica e esquizóide)
	PL2	Sem transtorno de personalidade (Traços de histriônica e obsessivo compulsiva)	..	-
	PL3	Sem transtorno de personalidade (Traços de esquiva, dependente, obsessivo compulsiva e “borderline”)	“Borderline” e obsessivo compulsiva (Traços de esquizóide, esquizotípica, esquiva, dependente, e narcísica)	-
	PL4	Esquiva e obsessivo compulsiva (Traços de esquizóide, dependente, “borderline” e paranóide)	Obsessivo compulsiva (Traços de esquiva)	-
	PL5	Obsessivo compulsiva (Traços de esquiva)	Esquiva (Traços de obsessiva compulsiva, dependente, esquizotípica e paranóide)	-

NOTA: PL = Paciente do grupo placebo

5.9 - Avaliação das alterações neuropsicológicas

Todos os pacientes incluídos neste estudo foram destros. Dados preliminares de avaliação neuropsicológica no grupo piloto indicaram melhoras significantes em escores de velocidade psicomotora ($p=0,043$, Teste de Wilcoxon) medida pelo “Trail Making Test” parte A, cerca de um ano após a cirurgia. Por outro lado, dois pacientes obtiveram um piora não significativa nos escores da parte B deste instrumento. Observou-se também uma melhora pós-operatória no subteste de vocabulário do WASI ($p=0,043$), no subteste de Memória Lógica ($p=0,041$), como também no QI verbal ($p=0,043$) e QI global ($p=0,042$), com tendência de melhora no QI de execução ($P=0,06$). Por outro lado, não se observaram mudanças estatisticamente significantes em termos de funções neuropsicológicas entre pacientes dos grupos ativo e placebo. Também não se observaram efeitos deletérios da cirurgia sobre as diferentes funções neuropsicológicas. Dados mais detalhados relativos às mudanças neuropsicológicas nestas amostras de pacientes, no entanto, serão objetos de um outro estudo.

5.10 - Avaliação radiológica das lesões radiocirúrgicas

As imagens pós-operatórias de ressonância magnética de crânio dos pacientes foram adquiridas em um período que variou entre 9 e 24 meses depois do procedimento cirúrgico (a maioria, após 12 meses da cirurgia).

À exceção do paciente E (grupo piloto), em todos os outros nove pacientes que efetivamente se submeteram à cirurgia verdadeira foi possível observar duplas lesões bilaterais em topografia de cápsula interna anterior, indicado por imagens hipointensas arredondadas em T1, T2 e FLAIR, com margens hiperintensas em T2 e FLAIR, e realce com anel periférico, após administração de meio de contraste para-magnético (Figuras 5.26 e 5.27). Vale ressaltar que o paciente E, foi justamente aquele que não apresentou nenhuma melhora entre os pacientes do grupo controle. Ele apresentou apenas mínimas lesões, especialmente em hemisfério esquerdo, conforme indicado na maioria das aquisições de imagem, contrastando com o que observamos em pacientes respondedores do mesmo grupo (Figura 5.28).

Figura 5.26 – Aquisições coronais pós-operatórias de ressonância magnética de crânio, pesadas em T2, de pacientes do grupo piloto, submetidos a capsulotomia ventral por raios gama (n=5)

Figura 5.27 – Aquisições coronais pós-operatórias de ressonância magnética de crânio, pesadas em T2, de pacientes do grupo ativo (AT, n=4), e de um paciente anteriormente do grupo piloto (PL1), submetidos posteriormente à capsulotomia ventral por raios gama

Figura 5.28 – Comparação das lesões produzidas pela técnica de capsulotomia ventral por raios gama, em aquisições axiais e coronais de ressonância magnética de crânio, entre um paciente respondedor ao tratamento (A) e um paciente não respondedor (E), do grupo piloto

6 – Discussão

Em dezembro de 2003, realizaram-se as primeiras radiocirurgias utilizando uma nova técnica de “*Gamma Knife*” para o tratamento de TOC refratário no Brasil. Desde então, nós nos tornamos o segundo centro no mundo (depois da Universidade de Brown, nos Estados Unidos) a empregar a técnica aperfeiçoada de capsulotomia anterior por raios gama, a capsulotomia ventro-capsular/ventro-estriatal por raios gama, com lesões menores que as propostas originalmente no Instituto Karolinska (Rylander, 1978). Até março de 2007, um total de quinze pacientes já haviam sido operados com esta técnica.

Embora a capsulotomia ventral por raios gama tenha sido desenvolvida originalmente na Universidade de Brown, somos o primeiro centro a publicar os desfechos clínicos da utilização deste procedimento, com autorização dos pesquisadores que desenvolveram a técnica nos Estados Unidos (Professores Steven Rasmussen, Georg Norén e Benjamin Greenberg).

Este estudo descreve também os primeiros resultados no mundo de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de radiocirurgia para tratamento de um transtorno mental. Nossos dados preliminares indicam que nenhum dos pacientes submetidos a falsa radiocirurgia responderam ao tratamento. Por outro lado, um dos quatro pacientes que receberam cirurgia verdadeira de forma duplo-cega tornou-se respondedor no período de seguimento de até um ano de cirurgia. Após a abertura do mascaramento, três entre quatro pacientes que receberam cirurgia verdadeira tornaram-se respondedores.

Até o momento, a capsulotomia ventral por raios gama tem se demonstrado um procedimento relativo seguro. O único evento adverso mais grave, observado até o último período de seguimento pós-operatório, foi o desencadeamento de um episódio maníaco. Efeitos adversos sobre a personalidade e funções neuropsicológicas não foram observados.

6.1 – Eficácia do procedimento radiocirúrgico

Conforme descrito anteriormente, o percentual de pacientes considerados respondedores ao tratamento variou de acordo com o grupo de intervenção. Entre os cinco pacientes do grupo piloto, 40% foram considerados respondedores após um ano de radiocirurgia, e 60% mostraram resposta ao tratamento, completados 36 meses de seguimento pós-operatório. Estes números estão em concordância com as séries de casos publicados nos estudos de gama-capsulotomia padrão (em que lesões maiores são empregadas), tendo sido descritos cinco entre nove pacientes (55% dos casos), e sete entre 10 indivíduos (70 %) demonstrando melhora clínica após a realização da radiocirurgia (Rylander, 1978; Lippitz, 1999). Por outro lado, estes estudos não utilizaram critérios de resposta tão rígidos e medidas de melhora clínica global. Rück, 2006, utilizando critérios de resposta iguais aos deste estudo, avaliou os resultados da capsulotomia por “*Gamma Knife*” em nove pacientes, cinco dos quais empregando-se uma dose de 200 Gy distribuídos em 3 isocentros bilateralmente, ou seja, uma dose superior à que normalmente empregamos, e em mais isocentros.

Assim sendo, lesionava uma área significativamente maior da cápsula interna, quando comparada com a técnica utilizada neste estudo. Naquele estudo, foi descrita resposta ao tratamento em três de oito pacientes irradiados (37,5% da amostra). Chama atenção o fato de que lesões maiores, com doses maiores de radiação, não estiveram associados a maior percentual de pacientes respondedores.

Segundo os dados preliminares da Universidade de Brown, ainda não publicados (Rasmussen e cols., comunicação pessoal), utilizando a mesma técnica empregada neste estudo, com os mesmos critérios de resposta clínica, 13 entre 22 pacientes (59%) submetidos à capsulotomia ventral por raios gama preencheram critérios de resposta ao tratamento após um ano de cirurgia. Este número passou para 15 em 22 pacientes (68%) no segundo ano de seguimento pós-operatório (Rasmussen e cols., 2007, comunicação pessoal).¹ Se incluirmos mais 13 pacientes que realizaram uma lesão única bilateral inicial, e a complementaram com uma segunda lesão em um segundo momento, teremos então 18 em 35 (51%) de indivíduos respondedores no primeiro ano de seguimento, ou 20 em 35 (57%) pacientes no segundo ano de seguimento. Assim, os nossos achados no grupo piloto se assemelham muito àqueles encontrados na Universidade de Brown, onde os pacientes foram também investigados de forma aberta e utilizando a mesma técnica. Isto confere validade externa e generalização a este procedimento, mostrando que sua eficácia pode ocorrer em pacientes

¹ Rasmussen AS, Noren G, Marsland R, Greenberg B, Malloy P, Salloway S et al. Efficacy and safety of Gamma ventral capsulotomy in intractable obsessive compulsive disorder. (Department of Psychiatry and Human Behavior, and Department of Neurosurgery, Brown University School of Medicine). 2007 [Em elaboração].

de diferentes culturas e regiões geográficas e conduzidos por equipes médicas díspares.

Em relação aos resultados do ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado com a cirurgia placebo, observamos que um paciente entre quatro (25%) randomizados para receber intervenção radiocirúrgica verdadeira evoluiu como respondedor ao tratamento até o 12º mês de seguimento pós-operatório. Entre os pacientes randomizados para falsa cirurgia, por sua vez, nenhum dos cinco pacientes respondeu ao procedimento placebo, enquanto mantido o mascaramento, durante um ano. Apesar da pequena amostra, diferenças estatisticamente significantes já começaram a ser encontradas entre os grupos de cirurgia ativa e cirurgia placebo, quanto principalmente aos escores das escalas YBOCS, DYBOCS, NIMH-OC, e GAF. Isto é surpreendente, dado o reduzido número de indivíduos incluídos nas amostras.

Conforme já descrito anteriormente, os únicos ensaios clínicos randomizados de tratamento cirúrgico do TOC ou comparavam duas técnicas neurocirúrgicas (capsulotomia versus cingulotomia), com um reduzido número de pacientes randomizados (dois pacientes por grupo de intervenção) (Fodstad e cols., 1982), ou descreviam os achados de ensaios clínicos duplo-cegos conduzidos com a técnica de estimulação encefálica profunda das porções ventrais do ramo anterior da cápsula interna (Nuttin e cols., 2003; Abelson e cols., 2005; Okun e cols., 2007). Até mesmo nos estudos mais recentes, no entanto, apenas quatro a cinco pacientes foram randomizados (eletrodos ligados, versus eletrodos desligados), durante a

estimulação encefálica profunda. Assim sendo, nosso estudo é, na atualidade, o ensaio clínico randomizado e duplo-cego de tratamento cirúrgico de um transtorno mental com a maior amostra de pacientes. Vale ressaltar, no entanto, que estes são apenas os resultados preliminares do ensaio clínico, e que um número ainda maior de indivíduos operados se faz necessário para que conclusões definitivas relativas à eficácia e segurança do procedimento possam ser divulgadas.

Terminada a fase de um ano de duplo-cego, os tempos de seguimentos pós-operatórios do grupo de cirurgia ativa variaram entre 12 e 24 meses. Nesse período, dois pacientes adicionais se tornaram respondedores, totalizando três indivíduos com boa resposta ao tratamento entre quatro pacientes da amostra (75%). Um deles relatou efeitos positivos do procedimento de forma mais consistente (durante cerca de seis meses percebendo uma melhora constante). O outro, mostrando sinais precoces de melhora, dois meses após a abertura do mascaramento. Finalmente, o único paciente que, até momento, não preencheu critério de resposta entre os que receberam a cirurgia verdadeira, preencheu o nosso critério de resposta da YBOCS (redução de escores acima de 35%), mas não a melhora concomitante na CGI.

Por enquanto, não é possível avaliar se a resposta ao tratamento nestes pacientes irá se manter em um seguimento pós-operatório de longo prazo. Também não é possível determinar o quanto desta melhora está associada a um efeito terapêutico tardio da radiocirurgia em si, ou o quanto

está associado a um efeito placebo, possivelmente aditivo, decorrente do conhecimento tardio de ter sido verdadeiramente operado.

Resposta tardia (posterior a 12 meses de radiocirurgia) tem sido descrita tanto em nossa casuística, quanto nos achados do grupo da Universidade de Brown (dois pacientes entre 35 no segundo ano de seguimento). Em animais, alguns estudos avaliaram os efeitos tardios da exposição de tecido cerebral a altas doses de radiação. Cérebros de coelhos expostos a doses de 200 Gy de feixes de prótons desenvolveram margens ao redor das lesões, com aumento de vascularização, a partir de 18 meses após a irradiação, com aumento de proliferação endotelial após 25 a 26 meses da radiocirurgia (Andersson e cols., 1970). Blatt e cols., em 1994, também observaram alterações histológicas tardias na cápsula interna de gatos irradiados com a dose de 125 Gy, com o aparecimento de cavitações com hipervascularização e hemorragias, 18 a 29 semanas após a exposição à radiação, e astrocitose sem hemorragia 63 semanas depois do procedimento. Infelizmente, não temos ainda como avaliar se alterações teciduais tardias secundárias à radiação estariam associadas à resposta tardia de alguns pacientes à radiocirurgia.

Observamos, por outro lado, que o efeito placebo aparentemente não influenciou de forma significativa na melhora dos pacientes, dado que nenhum sujeito do grupo placebo foi considerado respondedor após 12 meses de falsa cirurgia. Além do mais, o paciente deste grupo com maior redução parcial de escores até o 12º mês de seguimento (21% de redução na YBOCS), mostrou-se apenas 16% melhor após 2 anos de radiocirurgia,

ainda avaliado de forma duplo-cega, e mantendo o mesmo grau de comprometimento psicossocial que antes do falso procedimento cirúrgico. No sentido oposto, o único paciente com 12 meses de seguimento tanto na fase inicial de falsa cirurgia, quanto na fase de cirurgia verdadeira posterior, apresentou 100% de resposta clínica apenas depois de se submeter à cirurgia verdadeira. Os seus resultados sugerem que só o efeito placebo associado a um procedimento neurocirúrgico, como o utilizado nesta tese, não é em si suficiente para uma resposta terapêutica, mas ao mesmo tempo não exclui a possibilidade que o mesmo tenha um papel aditivo aliado às alterações cerebrais produzidas pela cirurgia verdadeira na resposta final ao tratamento.

6.1.1 – Avaliação da resposta a partir de outras escalas medindo sintomas obsessivo-compulsivos

Observou-se neste estudo que a “Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale” (DYBOCS) mostrou-se um bom instrumento para avaliar o desfecho clínico de melhora de sintomas obsessivo-compulsivos ao longo do tempo. Os escores totais nesta escala aparentemente se aproximaram mais do quanto efetivamente cada paciente respondeu ao tratamento, do que a própria YBOCS. Talvez os escores do item “avaliação clínica do prejuízo” tenham contribuído para aproximar os escores totais deste instrumento à avaliação clínica de resposta ao tratamento. Faltam, no entanto, pontos de corte que definam o percentual mínimo de redução da

pontuação nesta escala para considerarmos um paciente como respondedor a uma intervenção.

Pelos resultados deste estudo, diferenças estatisticamente significantes foram observadas entre pacientes dos grupos ativo e placebo, tomando-se múltiplas comparações no período de 12 meses de seguimento. Isto está em concordância com os achados da escala YBOCS. A heterogeneidade da distribuição das dimensões de sintomas entre os pacientes, e o número reduzido de indivíduos por amostra impediram a análise separada por escores de dimensão de sintomas. Infelizmente, também não foi possível realizar avaliações sistemáticas dos pacientes do grupo piloto com este instrumento. Até onde temos conhecimento, este é o primeiro estudo no mundo a relatar o emprego da escala DYBOCS enquanto instrumento de medida de desfecho clínico, em um estudo de intervenção. Isto se justifica pelo fato de que apenas recentemente esta escala foi descrita em literatura (Rosário-Campos e cols., 2006), como também pela facilidade de acesso a este instrumento, validado conjuntamente no Brasil, Estados Unidos e Canadá.

Um outro instrumento empregado, a escala NIMH-OC, também foi capaz de detectar diferenças estatísticas entre os grupos intervenção e placebo. Observaram-se, portanto, diferenças estatisticamente significantes entre os grupos ativo e placebo em três escalas diferentes de mensuração de sintomas obsessivo-compulsivos.

6.1.2 – Avaliação clínica global

Sem dúvida, a “Global Assessment of Functioning” (GAF) foi a escala de avaliação clínica global que melhor refletiu o impacto da intervenção cirúrgica sobre os pacientes. Em termos estatísticos, foi também a escala que apresentou as maiores diferenças entre os grupos. De forma semelhante, em estudo empregando a técnica de estimulação encefálica profunda, o emprego da GAF refletiu a melhora global secundária à melhora sintomática (Greenberg e cols., 2006).

6.1.3 – Avaliação dos sintomas depressivos e ansiosos

Existem na literatura estudos indicando um possível efeito benéfico de lesões no braço anterior da cápsula interna em pacientes portadores de depressão refratária (Hurwitz e cols., 2006; Ridout e cols., 2007) e em transtornos de ansiedade graves (Kihlström e cols., 1995; Rück e cols., 2003). Além do mais, há também descrições de reduções de escores em escalas que medem sintomas depressivos e ansiosos, em pacientes portadores de TOC refratário submetidos a capsulotomia em suas várias modalidades (Abelson e cols., 2005; Greenberg e cols., 2006; Rück, 2006).

Em sentido contrário ao da literatura, no entanto, não foi possível demonstrar neste estudo um efeito consistente da capsulotomia ventral por raios gama na diminuição de sintomas depressivos. Observamos, na verdade, uma importante oscilação destes sintomas – ora elevados, ora reduzidos. Entre o primeiro e o sexto mês de pós-operatório, um aumento

agudo na gravidade dos escores das escalas BDI e HAMD, seguido por progressiva redução, foi observada na maioria dos pacientes submetidos a intervenção cirúrgica verdadeira, algo que não se observou entre indivíduos do grupo placebo. Inexistem na literatura descrições sobre este fenômeno.

Em relação aos sintomas de ansiedade, reduções estatisticamente significantes ao longo do tempo nos escores de ansiedade medidos pelas escalas BAI e HAMA foram encontrados. Por outro lado, tanto os indivíduos do grupo ativo, quanto do grupo placebo, experimentaram melhora em sintomas de ansiedade. Assim sendo, não foi possível mensurar a magnitude do efeito da cirurgia em si sobre os escores de ansiedade. Novamente, porém, observou-se uma piora aguda de sintomas de ansiedade no período variando entre duas semanas e três meses após a cirurgia verdadeira, seguido por expressiva melhora posterior. A fisiopatologia subjacente a este fenômeno é desconhecida.

6.1.4 – Avaliação de sintomas de mania

Conforme já descrito anteriormente, um paciente evoluiu com sintomas de mania, três meses após a realização de cirurgia verdadeira, sem que possuísse, no entanto, história pregressa de transtorno bipolar. Os sintomas mais intensos duraram poucos dias, retornando em sua última avaliação pós-operatória com sintomas de hipomania. Dado que este sujeito foi recentemente operado, a evolução destes sintomas nos tempos de seguimento subseqüentes ainda não está disponível. Outros dois pacientes

apresentaram sintomas subclínicos para hipomania, não ocorrendo prejuízos na esfera familiar, social ou ocupacional.

Estudos empregando a escala YMRS, relacionando virada para mania entre pacientes bipolares tipo II ou sem outra especificação sob uso de antidepressivos, assumem escores mínimos de oito pontos (Amsterdam e cols., 2004) e de 14 pontos (Altshuler e cols., 2006) na YMRS, para considerar um paciente em episódio hipomaniaco/maníaco. Até o momento, apenas um paciente deste estudo atingiu o escore de oito pontos na YMRS, ainda assim de forma pontual. Mais do que uma simples desinibição de comportamento, em nossa casuística os sintomas predominantes foram de exaltação do humor, prolixidade e aumento de energia. Ainda é desconhecido porém o mecanismo pelo qual lesões em cápsula interna poderiam desencadear sintomas de hipomania. Porém, achados neste sentido foram descritos por Rasmussen (comunicação pessoal) que descreveu três pacientes em sua série de pacientes operados evoluindo com episódios maníacos, controlados com estabilizadores do humor. Diferente do paciente do nosso estudo, os pacientes estudados na Universidade de Brown apresentavam história prévia de transtorno bipolar.

6.2 – Eventos adversos e complicações

A aplicação do instrumento SAFTEE exigiu que se investigasse de forma sistemática uma extensa lista de sinais e sintomas, tanto físicos, quanto psíquicos. Algumas queixas, particularmente aquelas não expressas espontaneamente pelos sujeitos da pesquisa, podem não ter relação direta com o procedimento cirúrgico.

Os eventos adversos associados ao procedimento cirúrgico em si podem ser secundários a quatro causas principais: secundários ao procedimento de fixação sobre o crânio do halo estereotáxico; secundários ao posicionamento da cabeça e do corpo por um longo período em uma mesma posição no equipamento de radiocirurgia; secundários ao procedimento de sedação profunda; e secundários aos efeitos da radiocirurgia propriamente dita. Os três primeiros conjuntos de eventos adversos puderam ser melhor definidos a partir dos achados entre os indivíduos do grupo placebo. Nestes pacientes, os eventos adversos provavelmente mais associados à falsa radiocirurgia foram os episódios de dor e parestesias em couro cabeludo, dor cervical e lombar (postural), náuseas no pós-operatório imediato, discreta dificuldade de deglutição e fala pastosa, e um episódio fugaz de ilusão visual no período de recuperação pós-anestésica. Um paciente apresentou também picos hipertensivos até 11 dias após a cirurgia, mas não foi possível determinar com certeza se isto foi secundário ou não ao procedimento cirúrgico. À exceção das dores, os demais eventos adversos podem ter sido decorrentes da exposição

prolongada aos anestésicos (particularmente à dexmedetomidina e à fentanila).

Por outro lado, pacientes realmente submetidos a radiocirurgia (grupos piloto e ativo) também apresentaram sintomas semelhantes aos acima: dores locais, parestesias e dermatite em couro cabeludo por cerca de 2 semanas, dores inespecíficas leves pelo corpo, náuseas, tontura leve, fala pastosa, irritação na laringe/faringe e hematúria (durante um dia). Associaram-se a estes sintomas, no entanto, manifestações mais tardias, como piora episódica de sintomas depressivos/ansiosos, oscilações de peso, ou crises episódicas de cefaléia com duração de 1 dia a até duas semanas, geralmente controláveis com anti-inflamatórios não hormonais. Em um caso, apenas, optou-se pela associação de um corticoesteróide para controle de dor.

Algumas queixas comuns estiveram fortemente associadas ao estado psíquico dos pacientes (particularmente a presença de sintomas depressivos e ansiosos) no momento ou nos dias próximos da avaliação. O uso concomitante de medicamentos em altas doses e a presença de doenças clínicas gerais pregressas também influenciaram no número e tipos de queixas relatadas.

Achados diferentes em termos de eventos adversos foram descritos, se compararmos nossos resultados aos de estudos semelhantes. Complicações mais graves, como o desenvolvimento de síndrome disexecutiva com comprometimento de lobo frontal (em dois pacientes), incontinência urinária e convulsões (um paciente), foram relatados em uma

série de nove casos submetidos a radiocirurgia Gamma Knife no Instituto Karolinska (Rück, 2006). Como já descrito anteriormente, cinco pacientes desta série receberam doses maiores de radiação (200 Gy), em três isocentros bilaterais. Permanece incerta a causa destas complicações, se decorrentes de um maior volume das lesões, de um maior edema perilesional, ou da disposição espacial inadequada das lesões.

Ao contrário dos achados de Rück, um perfil mais benigno de eventos adversos da capsulotomia ventral por raios gama foi encontrado no estudo preliminar da Universidade de Brown (Noren, 2002, Rasmussen, comunicação pessoal). Náuseas, cefaléia transitória (em quatro pacientes, tratáveis com dexametasona), e aumento de peso foram os achados mais comuns. Houve no entanto um paciente que desenvolveu um quadro de apatia e amotivação, associado ao exame de ressonância magnética de crânio a um aumento do edema peri-lesional e posicionamento mais posterior da lesão radiocirúrgica (5,6 mm adiante da margem posterior da comissura anterior). Felizmente, este não foi um evento adverso encontrado até o momento neste estudo.

Concluindo, de maneira geral é possível afirmar que a maioria dos eventos adversos associados ao procedimento radiocirúrgico neste estudo não foram graves, mantiveram-se por um curto período de tempo e não se associaram a grande comprometimento nas atividades de vida diária. A maior complicação secundária à radiocirurgia foi o desencadeamento de uma crise de mania em um paciente, no terceiro mês de pós-operatório, controlada em alguns dias após ajustes na medicação em uso.

6.3 – Alterações neuropsicológicas

As alterações neuropsicológicas observadas neste estudo foram mais evidentes no grupo piloto. Dentre os cinco pacientes, encontramos uma melhora estatisticamente significativa na atenção simples, medida pela parte A do “Trail Making Test”, no pós-operatório. Houve, no entanto, uma piora não significativa da atenção dividida medida pela parte B do “Trail Making Test”. Talvez a melhora da atenção simples tenha influenciado a melhora de outros domínios, como no desempenho da memória verbal (subteste de memória lógica), a capacidade de expressão verbal (subteste de vocabulário), QI verbal e QI total. Fatores confundidores, no entanto, não podem ser descartados. Um melhor desempenho motor, por exemplo, poderia influenciar na velocidade de resposta no “Trail Making Test” parte A. Infelizmente, testes de desempenho motor não foram aplicados nos pacientes do grupo piloto. Semelhantemente, o aprendizado secundário à repetição do teste (“practice effect”) poderia também influenciar no tempo de resposta ao teste. Os pacientes, no entanto, de forma geral tenderam a oferecer respostas mais precisas e objetivas, embora geralmente mais lentas.

Ainda não é possível determinar se as mudanças neuropsicológicas foram secundárias à melhora psicopatológica, ou se representam um efeito primário da radiocirurgia, em decorrência de alterações em circuitos responsáveis pelo processamento de informações associados às tarefas avaliadas. Espera-se que o ensaio clínico, com um maior número de

pacientes incluídos, auxilie a responder esta questão. Até o momento, não se observaram alterações neuropsicológicas entre pacientes dos grupos ativo e placebo, entre si e ao longo do tempo. Ainda mais importante, não se observaram efeitos deletérios da radiocirurgia sobre diferentes domínios da avaliação neuropsicológica.

Em outros estudos, há relatos recentes de síndromes disexecutivas, apatia e desinibição em 17 de 51 pacientes (33%) operados pela capsulotomia, tanto mediante termolesão, quanto por Gamma Knife (Rück, 2006). Dado que as lesões de capsulotomia empregadas destruíram toda a extensão da cápsula interna no plano coronal e que doses maiores de radiação foram empregadas, regiões mais dorsais de caudado e putamen podem ter sido destruídas, e conseqüentemente projeções do córtex pré-frontal dorsolateral para áreas estriatais podem ter sido lesadas (Haber e cols., 2006). Isto poderia explicar uma maior incidência de complicações cognitivas.

No estudo da Universidade de Brown, à exceção de um paciente que apresentou sintomas de apatia secundários a uma síndrome de lobo frontal, não se observaram pioras cognitivas entre 35 pacientes (Rasmussen e cols., comunicação pessoal).

6.4 – Alterações de personalidade

Chamou a atenção em nosso estudo o fato de que se observaram mudanças nos diagnósticos de transtornos de personalidade ao longo do seguimento prospectivo. Entre pacientes do grupo piloto, traços dependentes e de esquiva reduziram-se após um ano de cirurgia em um dos pacientes respondedores (paciente B), talvez secundário à melhora de sintomas obsessivo-compulsivos. Semelhantemente, a melhora pós-operatória sobre a labilidade afetiva e a impulsividade de um paciente inicialmente portador de transtorno ciclotímico (paciente A), pode ter contribuído para a mudança de diagnóstico de eixo II, de transtorno de personalidade “borderline”, para personalidade narcísica.

No grupo ativo, não houve mudanças nos diagnósticos de transtorno de personalidade ao longo do tempo. Isto porém não ocorreu no grupo placebo, no qual inesperadamente três pacientes passaram a preencher critérios diagnósticos para transtornos de personalidade após um ano de falsa radiocirurgia. É importante ressaltar que estes indivíduos já possuíam traços subclínicos destes transtornos no período pré-operatório. Em um deles (paciente PL1), a realização posterior de radiocirurgia contribuiu para que não mais se preenchessem critérios diagnósticos para os transtornos de personalidade obsessivo compulsiva e histriônica, após um ano de seguimento.

Se tomarmos o que literatura indica em termos da estabilidade dos diagnósticos de transtorno de personalidade, nossos dados não causariam

estranheza. Estudos com grandes coortes de pacientes já sugerem que a estabilidade das características e mesmo mudanças em diagnósticos de transtorno de personalidade não são tão incomuns ao longo do tempo (Lenzenweger, 1999; Lenzenweger e cols., 2004).

Concluindo, é possível afirmar que não se observaram efeitos adversos da radiocirurgia quanto à presença de diagnósticos de transtorno de personalidade. Ainda não sabemos se existe alguma associação entre a resposta terapêutica à cirurgia e diminuição do número ou mudança nos tipos de diagnóstico de eixo II.

6.5 – Correlações com os achados de neuroimagem

O único paciente no qual não se evidenciaram sinais claros de dupla lesão radiológica ao exame pós-operatório de ressonância magnética de crânio foi justamente o único que não melhorou entre os pacientes do grupo piloto. Na verdade, ele apresentou piora nos escores da YBOCS após 36 meses de seguimento. São incertos os motivos para este tipo de evolução radiológica. Sabe-se, no entanto, que existe uma variação individual (vide abaixo) entre os pacientes em termos de sensibilidade a radiação, o que permitiria com que alguns poucos indivíduos demonstrassem ser hipo ou hipersensíveis a uma mesma dose de raios gama (Kihlström e cols., 1995, Kihlström e cols., 1997; Chin e cols., 2001). Infelizmente, não temos como determinar *a priori* a sensibilidade individual a radiação para cada paciente incluído no estudo.

No sentido oposto, o único paciente que evoluiu com episódio maníaco demonstrou um discreto aumento do edema perilesional no terceiro mês de pós-operatório, quando comparado a outros pacientes submetidos à radiocirurgia. Este achado talvez explique o surgimento de sintomas de exaltação do humor.

6.6 - Mecanismo de ação da lesão radiobiológica

Segundo estudos em modelos animais, a resposta tecidual a radiação depende não apenas da dose de radiação, mas também do tempo decorrido após a exposição à radiação (Oh e cols., 2007). Necrose pode ser observada no período de um mês, após exposição a altas doses de radiação (acima de 150 Gy, por exemplo) em volumes pequenos (3 x 5 mm), sem que haja mudanças significativas com o passar do tempo. Em termos histológicos, evidencia-se necrose coagulativa no isocentro do alvo, com um anel gliótico circundando a área de lesão, e normalização do parênquima, 1 a 2 mm além do alvo da lesão (Kondziolka e cols., 1999).

A literatura sugere que o DNA cromossômico é o principal alvo de letalidade da radiação, mediante quebras do DNA em suas fitas duplas ou únicas. (Oh e cols., 2007). Em decorrência das quebras cromossômicas, ocorre morte celular de células com capacidade de divisão, como oligodendrócitos e células endoteliais (Oh e cols., 2007). Em neurônios, sabemos que eles podem sobreviver aos efeitos da radiação, embora mantenham algum grau de comprometimento funcional (Niranjan e cols.,

2004). Estas alterações, quando em circuitos córtico-estriato-tálamo-corticais, talvez expliquem os efeitos terapêuticos da radiocirurgia no TOC.

Existe, no entanto, uma grande variabilidade individual quanto à resposta tecidual a uma mesma dose de radiação (Oh e cols., 2007). Isto talvez explique os diferentes padrões de lesão observados em nossos pacientes (particularmente no paciente E), apesar de uma dose fixa de radiação ter sido empregada neste estudo.

6.7 - Possível mecanismo de ação da capsulotomia ventro-capsular e ventro estriatal para a resposta terapêutica

Em termos de circuitaria cerebral, ainda é relativamente pouco compreendido de que maneira as lesões nas porções ventrais da cápsula interna poderiam afetar as conexões entre os giros orbitofrontais, giro do cíngulo, núcleos talâmicos e demais regiões do sistema límbico. Alguns estudos sugerem a existência de conexões glutamatérgicas diretas bidirecionais córtico-talâmicas e tálamo-corticais, trafegando pela cápsula interna (Carmichel & Price, 1995; Carmichel & Price, 1996; Ongur & Price, 2000; Steriade & Amzica, 1996; Gigg e cols., 1992; Ray e cols., 1992). Áreas corticais orbitofrontais e frontais mediais (dentre elas o giro do cíngulo anterior) se projetam diretamente a núcleos talâmicos mediodorsais (divisão magnocelular) e da linha média (núcleos paraventriculares, parateniais, rombóide e *reunins*). Por outro lado, conexões destas áreas corticais ao *striatum* ventral seguem dorsal e caudalmente à cápsula interna (Haber & McFarland, 1999). Uma proporção das projeções do *striatum* ventral ao

pálido ventral trafega na margem ventral da cápsula interna, adjacente ao accumbens. Existem também projeções orbitofrontais e frontais mediais para o hipotálamo, o núcleo da cama da *stria terminalis* (que faz parte da amígdala estendida) e para a matéria cinzenta periaquedutal, que passam ventralmente pela cápsula interna e na porção medial da concha do accumbens. Algum grau de lesão do caudado ventromedial e do accumbens também poderiam responder pelos efeitos da cirurgia.

Embora inicialmente as lesões únicas bilaterais descritas por Rasmussen se mostrassem ineficazes, é fato que o alvo destas lesões residia na transição entre o terço inferior e o terço médio da extensão dorsoventral da cápsula interna. Ainda não sabemos se lesões únicas bilaterais que tomassem apenas o terço inferior da cápsula interna, na transição com o accumbens, seriam suficientes para produzir um efeito clínico desejado (Rasmussen, comunicação pessoal). Também não sabemos se lesões unilaterais induziriam a um efeito terapêutico. Um estudo preliminar sugeriu que quanto maior o grau de precisão da termolesão em cápsula interna no hemisfério direito, maior a frequência de observações de resposta positiva ao tratamento em pacientes obsessivo-compulsivos (Lippitz e cols., 1999). Estes achados porém não foram confirmados em estudo posterior, relacionando melhora clínica de pacientes com ansiedade refratária e localização das lesões da capsulotomia anterior (Rück e cols., 2005).

6.8 - A seleção de pacientes e preocupações éticas deste estudo

Uma dificuldade inerente a este estudo foi a seleção de pacientes com TOC verdadeiramente refratários a tratamentos convencionais. Apesar do grande número de pacientes triados inicialmente, apenas 28% deles apresentava condições efetivas de serem elegíveis a este estudo. Os principais determinantes de exclusão foram as histórias de tratamentos incompletos, ou informações incompletas de tratamentos anteriores (40% do total de indivíduos excluídos). Vários pacientes, embora apresentassem sintomas graves, necessitaram ser excluídos em decorrência destes motivos. Em grande parte dos casos, um número insuficiente de medicamentos foi empregado, ou as doses e o tempo de utilização das medicações foi insuficiente para que se pudesse observar algum efeito clínico. Muitos pacientes não tiveram acesso à terapia comportamental, ou quando a tinham, esta por vezes seguia uma proposta terapêutica inadequada para a gravidade destes casos. Considerando-se que tratamentos medicamentosos e psicoterápicos pregressos foram verificados junto aos profissionais responsáveis pelos pacientes, chamou atenção o desconhecimento de uma parcela dos profissionais de saúde mental relativo à gravidade do transtorno obsessivo-compulsivo, como também quais são as melhores propostas terapêuticas baseadas em evidências disponíveis na atualidade e como devem ser implementadas.

Retardo mental caracterizou-se como o mais importante diagnóstico principal para exclusão (4 entre 12 indivíduos excluídos em decorrência de

outro diagnóstico principal). Embora existam estudos investigando a associação entre retardo mental e transtornos de aprendizado com o transtorno obsessivo-compulsivo (Barak e cols., 1995; Niehaus e cols., 2000; Bailey & Andrews, 2003), não temos conhecimento de relatos de retardo mental entre pacientes portadores de TOC refratário a tratamentos convencionais. A dificuldade destes sujeitos relativa à compreensão dos possíveis benefícios e riscos associados ao procedimento cirúrgico, associado à ausência de dados na literatura quantos aos desfechos clínicos e complicações desta modalidade de cirurgia em portadores de retardo mental, determinou na decisão de exclusão destes casos. Por outro lado, não sabemos se pacientes portadores de manifestações menos graves de retardo mental, associado a TOC refratário, poderiam se beneficiar deste procedimento cirúrgico.

Transtornos de personalidade como diagnóstico principal também caracterizaram um importante determinante de exclusão de casos. Nestas situações, tanto os pacientes quanto suas famílias utilizaram-se dos mais variados recursos no intuito de tentar nos convencer da necessidade do tratamento cirúrgico, mesmo após serem orientados que este não era o tratamento indicado para seus transtornos de personalidade. Algo semelhante foi observado com um paciente portador de transtorno factício, o qual insistiu em mais de uma ocasião em ser operado. Recebemos a informação de que ele posteriormente acabou sendo submetido a uma neurocirurgia convencional com um profissional não pertencente a nossa

equipe, apesar de rigorosamente termos contra-indicado quaisquer procedimentos cirúrgicos para tratamento de transtorno mental neste sujeito.

Talvez alguns pacientes apresentassem uma imagem idealizada do procedimento radiocirúrgico. Alguns superestimavam os possíveis benefícios da cirurgia associando-a a melhora de certos sintomas aos quais não existia evidência de benefício. Outros, por sua vez, desinteressavam-se pela alternativa cirúrgica, após serem frustrados quanto às suas expectativas de uma cirurgia rápida, com resultados imediatos, sem efeitos adversos, ou sem necessidade de um seguimento prospectivo rigoroso. Alguns declararam abertamente sua frustração relativa à necessidade de manutenção dos tratamentos farmacológicos e psicoterápicos dos quais faziam uso, após o procedimento cirúrgico, como também da demora necessária para se observar um efeito terapêutico. Alguns poucos desenvolviam sintomas obsessivo-compulsivos de cunho somático após serem informados de eventos adversos possíveis ou não associados ao procedimento cirúrgico, como por exemplo imaginar um alto risco de desenvolvimento de um tumor cerebral após a exposição a radiação, ou o medo obsessivo de desenvolver uma paraplegia secundária ao procedimento.

De posse destes dados, é altamente recomendado que estudos futuros envolvendo procedimentos cirúrgicos para tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo investiguem rigorosamente entre os pacientes avaliados em triagem a presença de comorbidades, a adequação dos tratamentos anteriores, as expectativas dos pacientes em relação ao

procedimento e o empenho destes indivíduos em seguir as recomendações de seguimento de longo prazo. Nesse sentido, acentuamos a importância das recomendações da proposta do nosso grupo de “diretrizes para a neurocirurgia dos transtornos psiquiátricos graves” (Miguel e cols., 2004). Nelas enfatizamos, principalmente, que critérios operacionais de refratariedade a tratamentos e de indicação cirúrgica sejam claramente definidos, que o seguimento em longo prazo dos pacientes seja viabilizado, e que a realização de procedimentos cirúrgicos nestes pacientes seja realizada em centros credenciados, ligados ou filiados a universidades e que mantenham comitês de ética.

Neste documento, enfatizamos muito a importância de um comitê independente participando do projeto. Até onde temos conhecimento, este é o primeiro estudo em território nacional no qual, além da assinatura de um termo de consentimento livre e esclarecido por parte dos pacientes, estes tenham sido filmados e depois analisados por um comitê independente de especialistas (com membros indicados pelo CREMESP, além de um representante leigo) confirmando a indicação cirúrgica e o seguimento de cuidados éticos na seleção de pacientes. Durante a gravação do termo de consentimento, um membro da Associação de Pacientes com Transtornos de Espectro Obsessivo-compulsivo (ASTOC) também esteve presente na maioria das vezes, para garantir que o paciente estava devidamente informado dos riscos da cirurgia.

7 – Principais limitações do estudo

O tamanho reduzido das amostras obriga a interpretar com certa cautela os resultados obtidos, particularmente em relação à eficácia. O seguimento de apenas 36 meses também sugere cautela, principalmente na avaliação da presença e tipos de eventos adversos e complicações. Também é provável que não se tenha obtido um poder estatístico suficiente para detectar diferenças entre os grupos em relação a algumas variáveis relevantes. Por outro lado, pela dificuldade e os cuidados necessários para se selecionar pacientes que preencham os nossos critérios de inclusão e refratariedade, estudos como este fatalmente necessitam de muitos anos para serem concluídos. Foram necessários sete anos para chegamos ao número atual de 15 pacientes.

Relativo às amostras de pacientes, não foi possível controlar para que todos os indivíduos estivessem fazendo uso dos mesmos medicamentos ao início do estudo e que se mantivessem assim no decorrer deste. Assim mudanças medicamentosas foram eventualmente necessárias durante os tempos de seguimento, quando da emergência de sintomas do humor ou de ansiedade mais graves, com potenciais riscos para os pacientes. Acreditamos, no entanto, levando em conta os resultados do grupo placebo, que estas mudanças não impactaram significativamente sobre os escores das principais escalas de desfecho clínico.

Infelizmente, não foi possível conduzir algumas avaliações intermediárias do seguimento prospectivo para alguns pacientes.

Semelhantemente, em uma mesma avaliação de seguimento, alguns instrumentos eventualmente não puderam ser aplicados. Os principais fatores associados a estas perdas de dados foram:

- a) Dificuldades em termos de locomoção dos pacientes até o local de avaliação (particularmente verdadeiro entre pacientes residentes em outros Estados);
- b) Interrupção do preenchimento de dados e/ou na verbalização de respostas aos instrumentos, secundários à gravidade dos sintomas obsessivo-compulsivos ou do humor;
- c) Fadiga, secundária ao grande número de instrumentos de avaliação utilizados em cada visita de seguimento;
- d) Desinteresse ou até mesmo recusa do paciente em continuar colaborando com o estudo (evidente entre dois pacientes não respondedores).

No entanto, tentativas de minimização de perdas de dados ao longo do estudo foram realizadas com o emprego de entrevistas por telefone, como também mediante visitas domiciliares de avaliação (uma para outro Estado, e uma para o interior do Estado de São Paulo).

8 – Perspectivas futuras

É importante que, futuramente, no sentido de complementar os resultados deste estudo, o ensaio clínico randomizado continue a ser conduzido, com um número maior de pacientes. O número total projetado para se encontrar resultados significativos a partir de estudos prévios, de 48 pacientes (24 em cada braço), poderá ser, no entanto, sensivelmente menor, a se persistirem as tendências observadas neste estudo (ex.: quase inexistência de resposta no grupo placebo).

Como pelo menos três pacientes (um no piloto e dois no estudo randomizado) preencheram nosso critério de resposta após 12 meses, é possível que, se a abertura do mascaramento ocorresse após 24 meses, tivéssemos melhores condições para controlar o possível efeito placebo aditivo ao da cirurgia. Assim, futuros estudos devem levar em conta, um possível efeito mais tardio da lesão radiobiológica para a eficácia sintomatológica.

O seguimento prospectivo de longo prazo dos pacientes deste estudo irá auxiliar na identificação de possíveis eventos adversos de aparecimento tardio.

As avaliações de neuroimagem estrutural deverão abordar possíveis correlações entre resposta clínica, e tamanho/coordenadas espaciais das lesões. A partir de amostras maiores, também será possível a condução de uma análise morfométrica da ressonância magnética de crânio dos pacientes, cujos dados já estão sendo coletados.

Um estudo de neuroimagem funcional (por exemplo, com a técnica de tomografia por emissão de pósitrons) também se faz necessário, no intuito de identificar não somente alterações estruturais decorrentes da cirurgia no longo prazo, mas também alterações funcionais cerebrais.

Um vez comprovada a eficácia da capsulotomia ventro-capsular/ventro-estriatal, novas abordagens poderão ser testadas como, por exemplo, nova técnica com lesões ainda menores utilizando um isocentro (e não dois) no terço ventral da cápsula interna, ou a mesma lesão utilizada neste estudo apenas no hemisfério direito. Por fim, uma vez confirmado o seu baixo perfil de efeitos colaterais, um novo estudo poderá incluir pacientes com critérios de resposta a tratamento prévios menos restritivos.

9 - Conclusões

Os achados preliminares deste estudo, envolvendo apenas 14 pacientes, sugerem que:

1. a capsulotomia ventral por raios gama é possivelmente um procedimento cirúrgico eficaz (tanto na diminuição dos sintomas obsessivo-compulsivos, como na melhora clínica global) para cerca de 40% (4/10) dos pacientes no período de um ano, ou mais da metade dos pacientes (cerca de 70% - 7/10) quando se considera um período de pelo menos 24 meses.
2. os efeitos benéficos da capsulotomia ventral por raios gama estão associados, também, em menor grau, a melhoras dos sintomas de ansiedade na maioria dos pacientes com TOC.
3. houve um único evento adverso mais sério (desencadeamento de episódio maníaco) em um paciente entre dez que receberam a capsulotomia ventral por raios gama. Não se observaram outros eventos adversos graves durante os períodos de seguimento deste estudo. Nenhum dos eventos adversos se manteve por longo prazo (12 a 36 meses de seguimento).
4. no nosso estudo, não houve indicação de que a capsulotomia ventral por raios gama estivesse associada a alterações indesejáveis em termos neuropsicológicos ou de alterações da personalidade (no período de até 36 meses)

5. a resposta dos pacientes aleatorizados para receber falsa cirurgia foi nula, sugerindo que em pacientes com TOC refratário, como os definidos para este estudo, o efeito placebo seja baixo.

10 – Anexos

Anexo A – Artigo principal da tese

(Submetido ao periódico Molecular Psychiatry)

Ventral Capsular/Ventral Striatal Gamma Capsulotomy for Treatment of Resistant Obsessive-Compulsive Disorder: A Pilot Prospective Study

Lopes AC¹, Greenberg BD², Norén G², Canteras MM³, Busatto GF¹, Mathis ME¹, Taub A¹, D’Alcante CC¹, Hoexter MQ⁴, Gouvea FS¹, Fuentes D¹, Ferrão YA¹, de Castro CC⁵, Leite CC⁶, Salvajoli JV³, Castro DG³, Duran FLS¹, Cecílio SAJ³, Franco SL³, Morubaiashi L³, Pinto A¹, Bonassa AJ³, Rasmussen S², Miguel EC¹.

¹ **Department and Institute of Psychiatry, University of São Paulo Medical School (FMUSP), São Paulo – SP, Brazil;**

² **Department of Psychiatry and Human Behavior and Department of Clinical Neurosciences - Neurosurgery, Brown University; Providence, RI, USA;**

³ **Institute of Neurological Radiosurgery- Hospital Santa Paula - São Paulo – SP, Brazil;**

⁴ **Department of Psychiatry – Federal University of São Paulo – UNIFESP; São Paulo - SP, Brazil.**

⁵ **Heart Institute (INCOR) – FMUSP; São Paulo – SP; Brazil;**

⁶ **Department of Radiology - FMUSP; São Paulo – SP; Brazil;**

**Correspondence: Dr AC Lopes. PROTOC. Department of Psychiatry,
University of São Paulo Medical School (FMUSP). Rua Ovídio Pires de Campos
785 - 3. and. - São Paulo, SP 01060-970, Brazil. Tel.: +55-11-30697896; +55-11-
30697895 (fax).
E-mail: antonioclopes@uol.com.br**

Abstract

A subgroup of obsessive-compulsive disorder (OCD) patients remain refractory to all conventional behavioral and pharmacological therapies. Stereotactic neurosurgery such as Gamma Knife anterior capsulotomy is a treatment option for these patients. However, previous studies have utilized larger lesions, with varying outcomes and a relatively high incidence of adverse effects. We report results after five patients were treated using smaller ventral capsular/ventral striatal gamma capsulotomy lesions, following a technique used initially at Brown University.

Five refractory OCD patients were selected. Their median duration of severe, disabling OCD symptoms was 18 years, despite trials of behavior therapy and a median of 14 different medications. OCD, anxiety and depressive symptoms, as well as global functioning, side effects, personality and neuropsychological changes were assessed pre and post-operatively. Magnetic resonance imaging (MRI) was used to assess the development of capsulotomy lesions.

Three patients (60 %) met response criteria (a minimum of 35 % reduction in Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale scores and an "improved" or "much improved" score on the Clinical Global Impression scale) 36 months after surgery. Major adverse effects were episodic and generally transient headaches, dizziness, nausea, and worsening of OCD/depressive symptoms. Postoperatively, patients met criteria for fewer DSM-IV personality disorders and no adverse personality changes were observed. Patients improved post-operatively on simple attention, verbal expression, and verbal and full-scale IQ.

In conclusion, this open pilot study suggests this procedure has therapeutic promise, with few enduring adverse effects. Our ongoing double-blind clinical trial will more definitively investigate efficacy and safety.

Keywords: Radiosurgery, obsessive-compulsive disorder, safety, stereotaxic techniques, treatment outcome, magnetic resonance imaging, psychosurgery

Introduction

Treatment of most cases of Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) includes serotonin reuptake inhibitors (SRI), alone or in combination with other medications and cognitive-behavior therapy (CBT). Treatment efficacy ranges from 60 to 80 %.^{1, 2, 3, 4}

In spite of the many therapeutic options available nowadays (some of them particularly efficacious), still a considerable amount of patients achieve minimal or no improvements.¹ For them, neurosurgery has remained a treatment option. Different surgical techniques have been employed, such as anterior capsulotomy, cingulotomy, subcaudate tractotomy, limbic leucotomy, thalamotomy/pallidotomy or deep brain stimulation (DBS) of the accumbens.⁵ Anterior capsulotomy lesions can be produced by direct thermolesions or by “Gamma Knife” radiosurgery and DBS can also be used to affect the same target area. Radiosurgery has the advantage of being non-invasive, which reduces possible complications related to neurosurgery. Preliminary studies with Gamma Knife anterior capsulotomy, with various response criteria, have suggested improvements in 55 % to 70 % of patients.^{6, 7}

A smaller, double-shot, bilateral Gamma Knife anterior capsulotomy lesion has been recently proposed at Brown University, with few side effects and good efficacy profile, named ventral capsular/ventral striatal (VC/VS) gamma capsulotomy (Rasmussen et al. personal communication).⁸ Initially, Norén evaluated the results of single small bilateral (one 4 mm collimator shot on each side) VC/VS gamma capsulotomy lesions. There was no symptom improvement after 8 months of follow-up, except for in one patient. However, when a second bilateral lesion was added (another 4 mm collimator shot on each side), 5 out of 13 (38%) of these patients met

YBOCS response criteria. In a subsequent series, 22 OCD patients were operated on with double-shot bilateral target lesions in one session. Clinical response (at least 35 % reduction in YBOCS scores) was obtained in 13 patients (59 %) after one year and in 15 (69 %) after 2 years of follow-up (Rasmussen et al., personal communication). For the present time, more than sixty cases have been operated on by this technique, some of them with more than 10 years of follow-up, with data forthcoming (Rasmussen, personal communication).

This study describes the cases of the first five patients at our study center submitted to this smaller, new (VC/VS) gamma capsulotomy technique, with the following goals: a) to report preliminary findings of efficacy of the technique in reducing obsessive-compulsive, depressive, and anxiety symptoms in OCD patients; b) to evaluate the safety of this procedure, including general medical and neurological adverse events/complications, as well as personality and other possible psychiatric and neuropsychological changes, in a period of follow up of at least 36 months.

Materials and methods

Ethical issues

To be accepted for entrance in the study, patients had to agree and sign an informed consent, in the presence of a member from the Brazilian OCD Patients Foundation (ASTOC - www.astoc.org.br), who checked that the informed consent was understood by the patient and well explained by the Gamma Knife team. Their interviews, which also included the medical history of the patients, were video-taped, and analyzed by an independent review panel, who confirmed the patients' true knowledge of benefits and risks involved in the procedures. Medical history details were also recorded in those interviews, so as to allow the panel members to verify if patients met the inclusion criteria of the study. The independent review panel was officially designated by the Regional Medical Board of São Paulo, and made up by a member of that Board, two independent psychiatrists and the president of ASTOC.

The research team has guaranteed all patients long-term follow-up (at least for 5 years), with systematic assessments of adverse events and complications.

This study complies with the "Guidelines for neurosurgery of severe psychiatric disorders in Brazil".¹⁰ It was approved by the Medical Ethics Committees of the Faculty of Medicine, University of São Paulo (FMUSP) (where the patients were assessed clinically), and by Santa Paula Hospital (where the radiosurgeries were conducted), as well as by the Brazilian National Commission of Research Ethics ("Conselho Nacional de Ética em Pesquisa" - CONEP).

Clinical assessments

Subjects included in the study were submitted to a detailed psychiatric history, as well as physical, neurological and psychiatric examinations. A standard questionnaire was applied, investigating demographic data, educational/professional

backgrounds, and a history of general medical conditions (from childhood to the present day).

Psychiatric Axis I co-morbidity was further assessed by the Structured Clinical Interview for DSM-IV, SCID supplemented with additional modules designed by the authors to inform DSM-IV diagnoses of OCD-related disorders.¹¹ Information on the psychiatric histories of first and second generation relatives was also obtained.

Sample selection

Subjects were recruited after advertisements at national psychiatric congresses and at ASTOC symposia. Thirteen severe OCD patients from various States of the country had sought initial surgical screening assessments. However, only five patients (38.5 %) fulfilled our inclusion and refractoriness criteria (see details in Table 1). The main reasons for exclusions were the lack of adequate medication/CBT trials (4 patients, or 30.8 %), a history of full treatment response after the introduction of a previous medication (1 patient, or 7.7 %), and other main axis I/II diagnosis (3 patients, or 23.1 %), such as factitious disorder, severe bipolar disorder, and one case of a prominent paranoid personality disorder.

INSERT TABLE 1

The 5 patients included in the study were selected between 2003 and 2004 and consisted of 2 men and 3 women (Table 2). They were either referred by their local psychiatrists from different Brazilian States, far from the study site (3 patients), or were attending OC outpatient services from the Department of Psychiatry, FMUSP (remaining 2 patients). Their mean ages were 35 ± 11.07 years; most of them single. All had more than 5 years of severe, disabling symptoms, as well as considerable

psychosocial impairments. Some patients (A, C, E) had not completed their University degrees, mainly due to obsessive compulsive symptoms. Only one patient (D) was working regularly at the time of surgery.

INSERT TABLE 2

All patients had an early onset of their OC symptoms (before 10 years of age). Compulsions tended to be the first symptom (median age of first compulsions 8 years) (Table 3). OC symptoms important enough to interfere with daily living activities were described in average by the age of 18.

Major depressive disorder and panic disorder were the most prevalent Axis I comorbidities (Table 3). Cluster C personality disorders were also common, although one patient fulfilled diagnostic criteria for borderline personality disorder (A). There were no comorbid tic disorders.

INSERT TABLE 3 HERE:

Specific treatments were usually sought 2.5 years after full-blown OCD. Their mean number of previous medication trials was 14.6 or, more specifically, 5.4 different SRI trials (one of which was clomipramine) (Table 4). All of them had been submitted to a CBT program, except for patient E, who tolerated only very few sessions. Two patients had tried other psychotherapies (psychodynamic techniques), and one patient had been submitted to electroconvulsive therapy trials in the past. Patients were told to maintain their medications unchanged after the surgery.

However, changes of medication were necessary in two patients (C and E). One of the responders reduced his medication by himself (A).

 INSERT TABLE 4 HERE:

Follow-up assessments

Clinical global changes were prospectively assessed by the Clinical Global Impression (CGI) scale, and Global Assessment of Functioning (GAF) Scale.^{12, 13} The presence and severity of OC symptoms and tics were determined by using the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) and the Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS), respectively.^{14, 15, 16} The Beck Depression Inventory, BDI and the Beck Anxiety Inventory, BAI were administered to all patients.^{17, 18} All scales above were applied before surgery and at every subsequent follow-up visits. In case patients had missed their follow-up visits, the maximum number of scales was fulfilled by telephone calls.

Sleep, cognitive, emotional and/or physical adverse events were prospectively evaluated by a detailed questionnaire ("SAFTEE Event List and Interview").¹⁹

Periodic follow-up visits were provided, mainly in the first year of postoperative period. Recommended follow-up visits were scheduled within 2 weeks after surgery 1 month, 2 months, and subsequently, after 3, 6, 9 and 12 months after surgery. Whenever possible, extra follow-up assessments were provided, beyond one year of the surgery (e.g. 18 months and 36 months later).

Clinical response criteria

Response criteria was established as a minimum of 35 % reduction in YBOCS scores and an "improved" or "much improved" score on the CGI.

Personality assessments

Personality inventories were also employed, including the “Structured Interview for DSM-IV Personality” disorders (SIDP-IV), before surgery and approximately one year later.²⁰

Neuropsychological assessments

All patients were subjected to a detailed neuropsychological assessment, before surgery and after one year of follow-up. Neuropsychological testing was conducted with the following test battery: measures of attention (Trail Making Test), verbal memory (Logical Memory subtest of the Wechsler Memory Scale), verbal learning (Rey Auditory Verbal Learning Test) and general intellectual functions (Wechsler Abbreviated Scales of Intelligence- WASI).

Operative technique

More details on this new operative procedure are under elaboration by Georg Noren and Steve Rasmussen (Rasmussen et al., personal communication).

Before the radiosurgical procedure, a Leksell G-frame was attached to the patient’s head in local anesthesia (lidocaine 1%, no vasoconstrictor) using standard aseptic technique. Vital signs were monitored continuously.

The patient underwent stereotactic magnetic resonance imaging (MRI). The MRI images were then transferred to a radiosurgical work station with planning software ("GammaPlan®"), where target determination and dose planning were performed.

The final step of the procedure was the exposure of the targets with the patient in the Leksell Gamma Knife model B. Bilateral, double-shot capsulotomy lesions were targeted at the ventral portions of the anterior limb of the internal capsule with the aim of destructing fibers running in the ventral portion of the capsule, approximately 10 mm rostral to the anterior commissure, in an attempt to reduce

neurotransmission in orbitomedial frontal cortical-ventral striatal midline thalamic circuit (Rasmussen et al., personal communication). The target at the anterior limb of the internal capsule was covered by a 50 % isodose line; maximum dose at 100 % was 180 Gy. The bilateral targets were each exposed by two focus positions (“shots”) from the converging sharply collimated beams of gamma radiation from ^{60}Co sources, using 4 mm collimators. Care was given to protect particularly sensitive structures such as the optic nerves and the lenses, by blocking some beams, and thus maintaining radiation below a safe threshold in these regions. The American (BG and GN) and the Brazilian team (ACL, MC, ECM) worked together in the target determination and dose planning for all patients, either in person (face-to-face) (cases A, B and C) or through electronic communication (cases D and E). The final decision was made only when agreement was obtained among all members of the team.

Immediately prior to the procedure 10 mgs of IV dexamethasone was administered to avoid nausea or vomiting based on previous findings (Rasmussen et al., personal communication).

Magnetic Resonance Imaging (MRI) acquisition

Structural MRI scans were acquired for all five OCD subjects' pre and post-operatively (range 9 to 24 months later). Magnetic resonance images were acquired in a 1.5 Tesla Signa LX CVi scanner (General Electric, Milwaukee, WI, USA). The following image sequences were acquired: axial T1-weighted spin-echo, TR = 450 ms, TE = 14 ms, thickness = 6 mm, gap = 0.6 mm, 256 x 192 matrix, 2 NEX; axial FLAIR, TR = 10000 ms, TE = 161 ms, TI = 2200 ms, thickness = 6 mm, gap = 0.6 mm, 256 x 192 matrix, 0.5 NEX; coronal T2-weighted fast-spin-echo images, TR = 4000 ms, TE = 98 ms, thickness = 6 mm, gap = 0.6 mm, 256 x 192 matrix, 1 NEX; axial diffusion-weighted echoplanar spin-echo images, TR = 10000 ms, TE = 88.4 ms, thickness = 10 mm, no gap, 96 x 128 matrix, 1 NEX. After intravenous infusion of 0.2 mL/kg of a solution of Gadoteric Acid (DOTA-Gd, Guerbet, France) in a 0.5 mol/mL concentration, axial and coronal spin-echo T1-weighted sequences were acquired, using the same parameters as above.

Statistical analysis

All variables were summarized using descriptive statistics (frequency, median, mean and standard deviation). Sample sizes were too small, and most variables were

non continuous, so that statistical analysis could not be performed by parametric or non-parametric methods. In terms of neuropsychological measures, a non parametric analysis was performed (Wilcoxon test).

Results

Assessment of Efficacy of the Procedure

Among the five patients submitted to gamma-capsulotomy, the three subjects A, B and C (60 %) fulfilled our response criteria after three years of follow-up, with YBOCS reductions ranging from 55 % to 69 % (Table 5, Figs 1 and 2). Mean YBOCS scores changed from 32.2 ± 0.67 (Standard Error of Mean - SEM) to 20.2 ± 11.07 (SEM) after 36 months of follow-up. GAF improvements also reflected these changes (Fig 3). Patient C met our response criteria until 9 months of post-operative follow-up, with a subsequent relapse, but became again respondent after 18 months of follow-up. Patient D had a partial response, with 18 % reduction of the YBOCS, while patient E's OCD symptoms deteriorated after 24 months of follow-up (19 % increase on the Y-BOCS). One patient reported the worse OC symptoms in his lifetime for a few days, just before a considerable and persistent improvement occurred (patient A).

BDI scores have oscillated considerably along the follow-up visits. On the other hand, full and partial responders tended to present important reductions of the BDI scores, except for patient A, who developed a relapse of depressive symptoms only at his 36th month of follow-up visit (56 % increase of scores from baseline) (Table 5, Figure 4). Patient E, a non responder, also showed a worse impairment (60 % increase of BDI scores from baseline). A similar pattern was found with BAI scores, but more robust anxiety decrements were present (mainly with patients B, C and D), with anxiety scores in the follow-up always lower than baseline ratings for all five patients (Table 5, Figure 5).

For the patient with a partial response (patient D), the symptoms of anxiety and depression improved. In spite of not fulfilling our clinical response criteria, she was

happy with the surgery and the improvements of her OCD, anxiety and depressive symptoms improvements were noticed by her family members.

INSERT TABLE 5 HERE:

INSERT FIGURES 1, 2, 3, 4 AND 5 HERE:

Two patients (C and E) required hospitalization in the follow-up phase, due to depressive and obsessive-compulsive symptoms. Both were initially considered non-responders by 12 months of follow-up.

Although we planned to maintain every patient's initial medication regimen in the follow-up phase, this was not possible for all patients. The treatment responders had either spontaneously lowered their medication dosages (patient A), or maintained their drug dosages (patient B and C) until the 12th month period of post-operative follow-up.

Assessment of general medical and neurological adverse events

The general profile of adverse events reported by patients, according to SAFTEE scale, is described on Table 6. It describes any symptoms reported for 36 months of follow-up. The most prominent adverse events reported were headaches (lasting some days to weeks), light-headedness/vertigo, weight changes, and episodic nausea/vomiting. Headaches were usually responsive to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, except for patient C, who required steroids for a few weeks. Another patient required bladder catheterization during the surgical procedure, with subsequent one-day hematuria (patient D). This patient also presented with the sensation of a "globus" in her throat,.

INSERT TABLE 6 HERE:

Assessment of personality and neuropsychological changes

Personality changes were observed in treatment responders: patient A no longer met a borderline personality disorder diagnosis in the postoperative phase, but changed to narcissistic personality disorder. After surgery, patient B did not meet his previous diagnostic criteria for both avoidant and dependent personality disorders, though avoidant traces were still present in the follow up period. Non responders showed no changes in axis II diagnoses.

Regarding neuropsychological changes, preliminary data of the five patients indicated significant improvements on simple visual attention ($p=0.043$), as measured by speed of performance on the Trail Making Test part A, but not in part B. Two patients actually showed a non significant, impaired performance on the Trail Making Test part B. Improvements on Vocabulary Subtest ($p=0.043$), the Logical Memory subtest ($p=0.04$), verbal IQ ($p=0.043$, ranging from 04 to 14), and full IQ ($p=0.042$, ranging from 4 to 13 score points) were also observed. There was a tendency of improvement of performance IQs ($p=0.06$).

MRI assessments

Post operative MRI scans showed that all radiosurgical targets located exactly where planned preoperatively. There was no evidence of more widespread cerebral edema except for the typical perilesional edema that surrounds the treatment targets (Figure 6).

All patients, with the exception of patient E, showed post-operative bilateral double-shot anterior capsulotomy lesions, indicated by hypointense rounded volumes on T1-weighted, T2-weighted and FLAIR images, with hyperintense borders on

FLAIR and T2-weighted images and peripheral ring enhancement following paramagnetic contrast media administration, adjacent to the head of the caudates. Patient E, however, presented only minimal lesions, especially in the left hemisphere, as indicated in most image series (Figures 6 and 7).

Discussion

Efficacy of the Procedure

Anterior capsulotomy for OCD using open stereotactic techniques was introduced in the 1950s.²¹ With the advent of radiosurgery in the late 1960s, similar ablation could be produced with this closed, non-invasive technique.²² To achieve efficacy, relatively large lesions of necrosis were created with both techniques but especially with the open technique based on thermocoagulation. As a consequence, the incidence of side effects was relatively high.^{23, 24, 25, 26} To improve the results and reduce the side effects, a modified technique (the VC/VS gamma capsulotomy) was developed (Rasmussen et al., personal communication). This was based on a more precise target definition within the internal capsule, allowing the use of the smallest collimator size (4 mm) with a higher level of efficacy and few side effects. Here, we report the results of the second study using the VC/VS gamma capsulotomy.

Our preliminary efficacy findings suggest that this procedure holds promise for some severe and resistant OCD patients, whose symptoms imposed tremendous suffering and disability. Among the five patients of this study, at the end of a three year of follow up, three (60%) had a major response after surgery (67 %, 69 % and 55 % reductions in YBOCS severity, respectively), while one had a partial response (18 %) and one was a non-responder.

The three subjects who improved the most showed markedly increased personal autonomy and reintegration into society, in addition to relief of persistent subjective distress. The family of the patient with partial response reported that they were pleased with the outcome of gamma capsulotomy, and noticed improvements in her OC, anxiety and depressive symptoms (which were confirmed by significant

decrements in her BDI and BAI scores). On the other hand, one patient turned more symptomatic, even though his global impairment did not change in the follow-up.

Although comparison across studies is limited for methodological reasons (see Greenberg et al., 2003 for discussion), clinically significant improvement after larger capsulotomy lesions, including earlier gamma capsulotomy lesions, has been reported in between five out of nine patients (55 %), and 7 out of 10 patients (70 %).^{6, 7, 9} These rates are comparable to ours (three patients or 60%). However, we have used more stringent response criteria. Previous studies were less rigorous regarding OC symptom amelioration and have not included measures of global improvements (such as on CGI scores used in this study). Using data from previous gamma-knife technique, but response criteria equal to ours, Rück described rates of response lower than ours (3 out of 8 patients, 37.5 %).²⁷

As mentioned in the introduction, our use of this particular gamma capsulotomy technique follows an ongoing large-scale open treatment trial at Butler Hospital, Rhode Island Hospital and Brown Medical School, in which the present method was developed and refined.⁸ It is noteworthy to observe that, even in a different institution, our findings match the one's described at Brown Medical School. In their double-shot VC/VS gamma capsulotomy series including 22 patients, using the same methodology as ours, Rasmussen et al (in preparation) found clinical response in 13 patients (59 %) after one year, or in 15 (69 %) after 2 years of follow-up. Interestingly, Rasmussen and co-workers found additional improvement in their cohort three years or more after the procedure.

The delayed amelioration of symptoms that we have observed in our study could result from multiple sources, and even be unrelated to the surgery. However,

the latter interpretation is less likely, since in these patients OCD is a chronic illness in the overwhelming proportion (the mean OCD duration was 17.4 years in our patients) despite multiple conventional treatment attempts.

It is not clear how gamma capsulotomy lesions result in improvement in OCD symptoms. Positron emission tomography, as well as single-photon emission tomography studies have suggested that, under resting state, OCD patients may show abnormally elevated metabolic activity in brain areas including the orbitofrontal cortex, caudate nucleus and anterior cingulate gyrus. These brain areas are linked in cortico-striatal-thalamic-cortical neuronal pathways.²⁸ Bilateral stereotactic lesions of the anterior capsule would be expected to alter information flow in this thalamo-orbital and thalamo-cingulate circuitry (subgenual cingulate particularly), and thus be involved in the changes in OCD and associated anxiety and depressive symptoms after surgery. Interestingly, functional imaging data from a small cohort of patients with severe anxiety disorders undergoing this type of neurosurgery showed decrements in activity within medial orbitofrontal cortex from presurgical to postsurgical scans.²⁹

In addition, the placement of these lesions may also compromise adjacent territories of the striatum, either directly or indirectly by edema or further necrosis surrounding the lesion targets.²⁸ As we target in particular the ventral portions of the anterior limb of the internal capsule, this may be particularly important regarding gray matter in the nucleus accumbens. Therefore, it is possible that our lesion also interrupts additional parallel cortico-striato-pallido-thalamico-cortical circuits, more precisely, those involving the ventral striatal-pallidal system and the extended amygdala.^{30, 31, 32} The disruption of interconnections among the elements of the

ventral compartment and/or the deactivation of subgenual anterior cingulum could also possibly explain therapeutic action of anterior capsulotomy in depressive symptoms found in our and previous studies.^{27, 28} In fact, deep brain stimulation targeting the same circuitry also appears to be associated with a similar degree of therapeutic improvement in both OCD symptoms and depression.^{33, 34, 35}

The role of the impact of the lesion on each hemisphere is still not clear. However, an MRI study of anterior capsulotomy for OCD and other anxiety disorders indicated that appropriate placement of lesions within the right anterior capsule was critical to subsequent therapeutic response.⁷ It is noteworthy in our study that the only patient who did not show any response had a minimal lesion only in the left hemisphere, whereas all the other patients showed clear bilateral lesions.

The potential efficacy of radiosurgery in normal nervous system tissues has been evaluated in animal models that provided the basis for functional radiosurgery. These studies have suggested that the histological response depends both on the radiation dose and the time elapsed after irradiation.³⁶ Early studies showed that high radiosurgical doses (> 150 Gy) delivered to small volumes (3 x 5 mm), like the ones employed in this study, caused consistent tissue necrosis which occurred within 1 month and did not change significantly over time.

Histologically, the radiosurgical lesion consists of coagulative necrosis within the target volume, a thin gliotic rim, and a rapid normalization of parenchyma within 1 to 2 mm of the target lesion.³⁷ Accumulated evidence indicates that chromosomal DNA is the principal target for radiation-induced lethality. Ionizing radiation is thought to cause either single or double-strand DNA breaks. On a cellular level, cells die in attempting to divide because of damaged chromosomes.³⁶ Therefore, radiation

necrosis probably is caused by killing cells that are capable of mitosis, such as endothelial cells and oligodendrocytes. The effect of radiation on postmitotic cells, such as neurons, is not well established. Although neurons may survive the radiation, their functional capabilities may be impaired.³⁸ That may be enough to damage fronto-thalamic fibers and improve patients with refractory anxiety disorders.

These alterations, however, have clear individual variability. More specifically, individual response to radiosurgery may represent more of a continuum than a truly unique response.³⁶ This continuum may reflect the normal biological variation as expressed in different pattern of the lesions found in our five cases (eg., clearly diminished in case E), although the radiation protocol was the same for all cases.

Regarding the impact of the procedure in other psychopathologic manifestations, it is not surprising that most of our patients also reported postoperative reductions in anxiety and depression scores. Anterior capsulotomy thermolesions have also been used successfully in the treatment of refractory depression and anxiety disorders.^{39, 40} Persisting reductions in anxiety scores were more prominent than reductions in depressive symptoms (mean decrease of 15 score points or 54 %, versus 8.6 score points or 34 %) in our sample. Worse scores on BDI and BAI for patient A in his last follow-up visit may be attributed to his inadequate compliance to medications after 12 months of follow-up. He nonetheless maintained low YBOCS scores. On the other hand, patient E, a treatment non-responder, showed marked worsening of BDI and BAI scores, as OCD symptoms deteriorated. Therefore, it also is possible that the improvement in anxiety and depressive symptoms by surgical intervention may have helped in the amelioration of OCD

symptoms directly or indirectly, but it may not explain the maintenance of low YBOCS scores in the postoperative follow-up period.

General medical and neurological adverse events

In this study, a specific rating scale (SAFTEE) for general adverse events and complications was used after a radiosurgical intervention for a psychiatric disorder. This scale covers different domains of possible side effects (eg, sleep, cognition, general psychopathology, sensory/motor phenomena, neurological changes, muscular, cardiorespiratory, gastrointestinal, genitourinary, and skin changes). This instrument was administered to every patient at each study visit.

Most adverse events were transient. Only headache (in one patient) lasted more than a few weeks. In the only case with persistent headache (around two weeks' duration) no evidence of brain swelling was found on MRI, although the patient was treated with corticosteroids for a few weeks, empirically.

Among the transient side effects, patients reported mainly episodic headaches, light-headedness/vertigo, and nausea/vomiting. These symptoms did not interfere with functioning, nor required treatment or hospitalization.

After at least 36 months of follow up none of these initial symptoms persisted. On the other hand, it is still early to draw definite conclusions regarding any long term adverse events. Curiously, one adverse event (worsening OC symptoms in the first month after the procedure) was associated with a very good response to treatment that evolved later

Preliminary analysis of adverse events in the ongoing Butler Hospital/Brown Medical School gamma capsulotomy trial show that the procedure has been generally well-tolerated.⁸ SAFTEE data collected there have been separated into those from the two-stage procedure and those from the “double-shot” gamma technique, which was the same as the procedure used in the present study. Including all the patients in both procedures, the main adverse events described were mild loss of drive or interest, mild weight gain, and worsening of manic episodes that had predated surgery

(Rasmussen et al., personal communication). In addition, 6 patients had small infarcts in the caudate.

Four patients developed headache secondary to extensive edema following surgery. Except for one patient (who received the double shot procedure), all patients presented complete resolution of symptoms after treatment with dexamethasone. The one patient with persistent headache was the one with the most extensive edema. The edema was accompanied with increased and persistent apathy and decreased motivation. This patient presented more caudal bilateral lesions, 5.6 mm anterior to the posterior border of the anterior commissure (AC). The fact that more rostral lesions have been produced in all of our patients (around 8 to 10 mm anterior to the posterior border of AC), may have prevented us from observing such deleterious side effects (Rasmussen et al., personal communication).

A less favorable profile of adverse events was reported in previous radiosurgical studies based on larger lesions. Rück reported the results in nine Gamma Knife capsulotomy OCD patients.²⁷ Three 4 mm collimator isocenters on each side were used for lesions in five patients, delivering more than 200 Gy at the center of the lesion on each side. Frontal lobe complications were evident in two patients, as well as urinary incontinence and seizures in one patient. It is not clear, however, if the side effects described in this previous study were due to the larger lesion volume, the higher doses, and/or different lesion placements.

Personality and neuropsychological changes

It is also noteworthy that changes of the personality disorder characteristics occurred in the treatment responders of our study. Dependent and avoidant features, that disappeared one year after the surgery in patient B, may probably have been positively associated to OC symptom severity. Impulsivity and affective lability

improved prominently after surgery for patient A (who had comorbid cyclothymic disorder and borderline personality disorder) and may have contributed to his change of personality features.

Future studies should investigate if the presence of comorbid obsessive-compulsive personality disorder could be considered a predictor of less favorable response, since the only patient, whose YBOCS did not improve after the surgery had this axis II condition. Of note, obsessive-compulsive personality disorder was associated with worse response in OCD patients who underwent ventromedial frontal leucotomy.⁴¹

In the two previous study series of Brown University no significant neuropsychological abnormalities were found, except for the one patient presenting possible symptoms of frontal lobe syndrome-induced apathy (see above).⁸ Surprisingly, our patients improved in several neuropsychological measures. For instance, simple attention, measured by the Trail Making Test part A improved significantly. We hypothesize that this attentional amelioration impacted positively on verbal memory performance (logical memory subtest), verbal expression capacity (vocabulary subtest) and thus verbal and full IQs. Our randomized controlled trial will investigate whether this attentional improvement is secondary to psychiatric clinical improvements (depression, anxiety, OC symptoms), or due to other mechanisms, including possibly changes in circuits mediating information processing in these tasks. On the other hand, practice effects might have contributed to Trail A improvements. Since no motor tests were applied, it was not possible to determine whether Trail A improvement could have been due to other confounding factors, such as better motor performance. However, we observed a qualitative difference in

the vocabulary subtest, evidenced by patients' considerably more precise responses in terms of discourse.

Previous capsulotomy studies have found more prominent adverse neuropsychological changes, such frontal lobe signs like dysexecutive problems, apathy and disinhibition (Rück reported 17 out of 51 patients, or 33 %).²⁷ As stated above, these major neuropsychological alterations may be due to the larger lesion volumes or higher radiation doses (following radiosurgery), both parameters with the potential of causing more perilesional edema, and/or a different target area, when compared to our study.²⁷ Dorsolateral prefrontal cortex fibers projections to the striatum include preferentially the more dorsal caudate and putamen regions.⁴² Injuries to these regions, as expected from larger capsulotomy lesions could thus possibly induce cognitive adverse effects.

Limitations

This pilot study has several limitations. First, it included a small cohort, and used an open design. Since patients came from different Brazilian regions, some of which were very far from the study site, some planned intermediate follow-up visits were obtained only by telephone. For the same reason, postoperative MRI scans could not be obtained based on the same schedule for all patients (range 9 months to 24 months post surgery).

Conclusion

In conclusion, this pilot study supports the view that the Gamma Knife capsulotomy for resistant OCD may hold promise for a group of patients who have few therapeutic options. The results of the VC/VS Gamma Capsulotomy technique presented here suggest that this procedure may be effective and well-tolerated overall, particularly when compared to the previous Gamma Knife technique in

which larger lesions were created. The fact that our findings replicated the ones reported at Brown University suggests that this approach can be reliably done in different institutions. These conclusions, however, must be tentative, given the limitations of the short follow up (3 years) and our open study design. So far, only a few pilot trials of neurosurgery for resistant OCD have used a controlled design, all of them with small sample sizes.^{25, 33} The first double-blind, randomized controlled trial on radiosurgery for OCD is now under way by our group to address this gap in knowledge.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Dr Navid Tahamtani, Dr. George Schahin, Prof Raul Marino Jr, Prof Valentim Gentil Filho, Prof José Alberto Del Porto, Dr. Rui Castello Branco, Dr. Carlos Longo, Cláudia Midori Yamao, Patrícia Yamashita, Gláucia Macedo whose help was fundamental to the execution of this project

This study was supported by grants from the FAPESP (Foundation for the Support of Research in the State of São Paulo), n. 99/08560-6 to Dr. Miguel and Dr. Busatto. Additional support was provided by CNPQ (Brazilian Council for Scientific and Technological Development; grant n. 521369/96-7 to Dr. Miguel).

References

- 1 Pallanti S, Hollander E, Bienstock C, Koran L, Leckman J, Marazziti D, et al.
Treatment non-response in OCD: methodological issues and operational definitions. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002; **5**(2):181-91.
- 2 Jenike MA, Rauch SL. Managing the patient with treatment-resistant obsessive compulsive disorder: current strategies. *J Clin Psychiatry*. 1994; **55**(3 Suppl): 11-7.
- 3 Perse T. Obsessive-compulsive disorder: a treatment review. *J Clin Psychiatry*. 1988; **49**(2):48-55.
- 4 Rasmussen SA, Eisen JL. Treatment strategies for chronic and refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1997; **58**(Suppl. 13):9-13.
- 5 Lopes AC, de Mathis ME, Canteras MM, Salvajoli JV, Del Porto JA, Miguel EC.
[Update on neurosurgical treatment for obsessive compulsive disorder] *Rev Bras Psiquiatr*. 2004;**26**(1):62-6.
- 6 Rylander G. Försök med gammakapsulotomi vid ångest- och tvångsneuroser. *Lakartidningen*. 1978; **75**(7):547-549.
- 7 Lippitz BE, Mindus P, Meyerson BA, Kihlstrom L, Lindquist C. Lesion topography and outcome after thermocapsulotomy or Gamma Knife capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: relevance of the right hemisphere. *Neurosurgery*. 1999; **44**(3):452-8.
- 8 Norén G, Lindquist C, Rasmussen SA, Greenberg BD, Friehs G, Chougule PB, Zheng Z, Epstein MH: Gamma Knife capsulotomy for obsessive-compulsive disorder [abstract]. *J Neurosurg* 2002; 96(2):414-415.

- 9 Greenberg BD, Price LH, Rauch SL, Friehs G, Noren G, Malone D, et al.
Neurosurgery for intractable obsessive-compulsive disorder and depression:
critical issues. *Neurosurg Clin N Am.* 2003;**14**(2):199-212.
- 10 Miguel EC, Lopes AC, Guertzenstein EZ, Calazas ME, Teixeira MJ, Brasil MA.
Guidelines for neurosurgery of severe psychiatric disorders in Brazil: a
preliminary proposal. *Rev Bras Psiquiatr.* 2004; **26**(1):7-8.
- 11 First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. *User's guide for the Structured
Clinical Interview for DSM-IV axis I disorders – clinician version (SCID-CV).*
Washington, DC: American Psychiatric Press, 1997.
- 12 Guy W. ECDEU. *Assessment Manual for psychopharmacology, revised.*
NIMHANS 1976. 76/338: 217-222.
- 13 American Psychiatric Association: *Diagnostic and statistical manual of mental
disorders, Fourth Edition, Text Revision.* Washington, DC: American Psychiatric
Association, 2000.
- 14 Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et
al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and
reliability. *Arch Gen Psychiatry.* 1989a;**46**(11):1006-11.
- 15 Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR, et
al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Arch Gen
Psychiatry.* 1989b;**46**(11):1012-6.
- 17 Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT. The Yale Global Tic Severity Scale: initial
testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc
Psychiatry.* 1989; **28**:566-73.

- 17 Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961; **41**:561-71.
- 18 Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988;**56**(6):893-7.
- 19 Guy W, Wilson WH, Brooking B, Manov G, Fjetland O. Reliability and validity of SAFTEE: preliminary analyses. *Psychopharmacol Bull*. 1986; **22**(2):397-401.
- 20 Pfohl B, Blum N, Zimmerman M. *Structured Interview for DSM-IV Personality (SIDP-IV)*. Arlington: American Psychiatric Publishing, Inc.; 1997.
- 21 Talairach J. Lobotomie préfrontal limitée par électrocoagulation des fibres thalamo-frontales a leur émergence du bras antérieur de la capsule interne. In: *IV Congres Neurologique International*; 1949; Paris: Masson.
- 22 Leksell L. Stereotactic radiosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983; **46**:797-803.
- 23 Kullberg G. Differences in effect of capsulotomy and cingulotomy. In: Sweet WH, et al., Ed. *Neurosurgical Treatment in Psychiatry, Pain, and Epilepsy*. Baltimore: Univ Park Press; 1977. p. 301-8.
- 24 Bingley T, Persson A. EEG studies on patients with chronic obsessive-compulsive neurosis before and after psychosurgery (stereotaxic bilateral anterior capsulotomy). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1978; **44**(6):691-6.
- 25 Fodstad H, Strandman E, Karlsson B, West KA. Treatment of chronic obsessive compulsive states with stereotactic anterior capsulotomy or cingulotomy. *Acta Neurochir (Wien)*. 1982; **62**(1-2):1-23.

- 26 Mindus P, Edman G, Andreewitch S. A prospective, long-term study of personality traits in patients with intractable obsessional illness treated by capsulotomy. *Acta Psychiatr Scand.* 1999; **99**(1):40-50.
- 27 Rück C Capsulotomy in anxiety disorders. Thesis for doctoral degree (PhD). [Dissertation]. Stockholm: Karolinska Intitutet; 2006.
- 28 Rauch SL. Neuroimaging and neurocircuitry models pertaining to the neurosurgical treatment of psychiatric disorders. *Neurosurg Clin N Am.* 2003; **14**(2):213-23.
- 29 Mindus P, Ericson K, Greitz T, Meyerson BA, Nyman H, Sjogren I. Regional cerebral glucose metabolism in anxiety disorders studied with positron emission tomography before and after psychosurgical intervention. A preliminary report. *Acta Radiol Suppl.* 1986; **369**:444-8.
- 30 Heimer L. A new anatomical framework for neuropsychiatric disorders and drug abuse. *Am J Psychiatry.* 2003; **160**(10):1726-39.
- 31 Ribas GC. [Considerations about the nervous system phylogenetic evolution, behavior, and the emergence of consciousness] *Rev Bras Psiquiatr.* 2006; **28**(4):326-38.
- 32 Ribas GC. [Neuroanatomical basis of behavior: history and recent contributions]. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2007; 29(1):63-71.
- 33 Nuttin BJ, Gabriels LA, Cosyns PR, Meyerson BA, Andreewitch S, Sunaert SG, et al. Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neurosurgery.* 2003; **52**(6):1263-72.

- 34 Abelson JL, Curtis GC, Sagher O, Albucher RC, Harrigan M, Taylor SF, et al.
Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2005; **57**(5):510-6.
- 35 Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, Rezai AR, Kubu CS, Malloy PF, et al.
Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2006; **31**(11):2384-93.
- 36 Oh BC, Pagnini PG, Wang MY, Liu CY, Kim PE, Yu C, et al. Stereotactic radiosurgery: adjacent tissue injury and response after high-dose single fraction radiation: part I – histology, imaging, and molecular events. *Neurosurgery*. 2007; **60**(1):31-44.
- 37 Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC. The radiobiology of radiosurgery. *Neurosurg Clin N Am*. 1999; **10**(2):157-66.
- 38 Niranjan A, Gobbel GT, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD.
Experimental radiobiological investigations into radiosurgery: present understanding and future directions. *Neurosurgery*. 2004; **55**(3):495-504.
- 39 Hurwitz TA, Mandat T, Forster B, Honey C. Tract identification by novel MRI signal changes following stereotactic anterior capsulotomy. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2006; **84**(5-6):228-35.
- 40 Rück C, Andreewitch S, Flyckt K, Edman G, Nyman H, Meyerson BA, et al.
Capsulotomy for refractory anxiety disorders: long-term follow-up of 26 patients. *Am J Psychiatry*. 2003; **160**(3):513-21.
- 41 Irle E, Exner C, Thielen K, Weniger G, Ruther E. Obsessive-compulsive disorder and ventromedial frontal lesions: clinical and neuropsychological findings. *Am J Psychiatry*. 1998; **155**(2):255-63.

- 42 Haber SN, Kim KS, Maily P, Calzavara R. Reward-related cortical inputs define a large striatal region in primates that interface with associative cortical connections, providing a substrate for incentive-based learning. *J Neurosci*. 2006;**26**(32):8368-76.

Titles and legends to figures

Figure 1. Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale scores of patients submitted to (VC/VS) gamma capsulotomy, up to 36 months of follow-up.

(Insert Figure 1 file here)

Figure 2. Clinical Global Impression scores of patients submitted to (VC/VS) gamma capsulotomy, up to 36 months of follow-up.

(Insert Figure 2 file here)

Figure 3. Global Assessment of Functioning scores of patients submitted to (VC/VS) gamma capsulotomy, up to 36 months of follow-up.

(Insert Figure 3 file here)

Figure 4. Beck Depression Inventory (BDI) scores of patients submitted to (VC/VS) gamma capsulotomy, up to 36 months of follow-up.

(Insert Figure 4 file here)

Figure 5. Beck Anxiety Inventory (BAI) scores of patients submitted to (VC/VS) gamma capsulotomy, up to 36 months of follow-up.

(Insert Figure 5 file here)

Figure 6. T2-weighted coronal MRI slices depicting postoperative (VC/VS) gamma capsulotomy lesions in 5 patients. ^a

(Insert Figure 6 file here)

^a Patient A, who does not show marked lesion in this acquisition, demonstrated clear lesions on other acquisitions. This is not the case of patient E, who showed only minimal lesion on the left hemisphere in all acquisitions.

Fig 7. T1-weighted axial and coronal MRI slices with para-magnetic contrast (Gadolinium) depicting postoperative (VC/VS) gamma capsulotomy lesions in patients A and E.

(Insert Figure 7 file here)

Table 1. Inclusion, refractoriness and exclusion criteria for the “(VC/VS) gamma capsulotomy Obsessive-Compulsive Disorder Study”.

Inclusion criteria:	
1.	A DSM-IV diagnosis of OCD as the main diagnostic entity. If comorbid axis I or II disorders are present, OCD symptoms are the most troublesome and precede other disorders.
2.	Age range between 18 and 55 years old.
3.	At least 5 years of OCD symptoms.
4.	“Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale” (YBOCS) scores greater than 26 (or greater than 13, for isolated obsessions or compulsions).
5.	Refractoriness criteria fulfilled.
6.	To be accepted by the “best estimate” method as a treatment refractory patient. It consists in the careful examination of each patient's history by 2 OCD specialists, so as to confirm his refractoriness status.
Refractoriness criteria for previous treatments:	
1.	At least 3 serotonin reuptake inhibitors have been tried (selective or not). One of these trials must have included clomipramine. All drugs were used for a minimum of 12 weeks, at the maximum doses or the maximally tolerated doses.
2.	Previous participation in a cognitive behavior therapy program, for a minimum of 20 hours' time; or participation for some time, without subsequent adherence, due to severe OCD symptoms, and acceptance by an

independent review board.

3. Reduction in YBOCS scores after adequate drug therapy and psychotherapy not better than 25 %.
4. By the end of adequately conducted pharmacological trials, “Clinical Global Impression” (CGI) scores not better than minimal improvement.
5. Previous use of at least two augmentation strategies (such as the association of a typical or atypical neuroleptic, a benzodiazepine, or another SRI), in adequate doses for a sufficient period of time, without satisfactory responses.

Exclusion criteria:

1. Less than 18 years or more than 55 years of age.
2. Past history of head injury, with posttraumatic amnesia.
3. Past manifested neurological or general medical condition, or history of physiological effects of a substance, as determinants of psychopathological symptoms.
4. Pregnancy or lactation.
5. Refusal to radiosurgical procedures.
6. Refusal to sign the Patient Information and Consent Form, or refusal to take part in this study.
7. History of mental retardation and/or being unable to understand the Patient Information and Consent Form, confirmed by poor performance on neuropsychological tests.

Table 2. Preoperative sociodemographic characteristics of 5 obsessive compulsive patients submitted to (VC/VS) gamma capsulotomy.

Patient	Age	Gender	Race	Marital status	Level of education	Job status
A	23	Male	Caucasian	Single	College, incomplete	Never worked
B	42	Female	Caucasian	Divorced	University	Adapted job
C	49	Female	Mixed- race	Married	Primary school	Housewife, disabled
D	36	Female	Caucasian	Single	University	Regular job
E	25	Male	Caucasian	Single	High school, incomplete	Unemployed
Median	36					
Mean	35					
SD	11.07					

Table 3. Psychopathological features in 5 obsessive compulsive patients submitted to (VC/VS) gamma capsulotomy

Patient	Age	Age 1st obsessions	Age 1st compulsions	Age 1st OC symptoms (discomfort)	Age of OC symptoms interference	Age of OCD ^a	Age first treatment	YBOCS ^b scores	Lifetime comorbid Axis I diagnosis	Comorbid Axis II diagnosis
A	23	13	8	8	18	18	18	30	Alcohol abuse; cyclothymic disorder	Borderline personality disorder
B	42	6	6	6	18	18	23	32	Major depressive disorder, recurrent; social phobia; skin picking	Dependent personality disorder; avoidant personality disorder
C	49	10	10	10	20	20	?	33	Major depressive disorder, single episode; panic disorder with agoraphobia	Dependent personality disorder; avoidant personality disorder
D	36	10	10	12	19	20	25	34	Major depressive disorder, single episode; panic disorder	-

									without agoraphobia	
E	25	14	8	8	12	12	15	32	-	Obsessive compulsive personality disorder
Median	36	10	8	8	18	18	20.5	32		
Mean	35	10.6	8.4	8.8	17.4	17.6	20.25	32,2		
SD	11.07	3.13	1.67	2.28	3.13	3.29	4.57	1,48		

^a OCD: Obsessive compulsive disorder.

^b YBOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale.

Table 4. Preoperative history of previous treatment trials of 5 obsessive compulsive patients submitted to (VC/VS) gamma capsulotomy

Patient	Previous medications	Previous SRI ^a trials	Previous CBT ^b trials	Previous other psychotherapies	Hospitalizations
A	21	7	1	1	4
B	14	6	1	2	1
C	14	4	1	0	9
D	12	6	1	0	0
E	12	4	1	0	1
Median	14	6	1	0	1
Mean	14.6	5.4	1	0.6	3
SD	3.71	1.34	0	0.89	3.67

^a SRI: Serotonin reuptake inhibitor.

^b CBT: cognitive-behavior therapy.

Table 5. Symptom changes of 5 patients submitted to (VC/VS) gamma capsulotomy, up to 36 months of follow-up.

Patient	PreOp	PostOp	%	PreOp	PostOp	%	PreOp	PostOp	%
	YBOCS ^a	YBOCS ^b	decrease from baseline	BDI ^c	BDI ^d	decrease from baseline	BAI ^e	BAI ^f	decrease from baseline
A	30	10	66.67	18	28	-55.56	17	16	5.88
B	32	10	68.75	35	8	77.14	45	10	77.78
C	33	15	54.55	37	14	62.16	26	11	57.69
D	34	28	17.65	16	1	93.75	18	2	88.89
E	32	38	-18.75	20	32	-60.00	32	24	25.00
Mean	32.20	20.20		25.20	16.60		27.60	12.600	
SD	1.48	12.38		9.98	13.15		11.50	8.11	

^a PreOp YBOCS: Pre operative Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale scores.

^b PostOp YBOCS: 36 months of post operative Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale scores.

^c PreOp BDI: Pre operative Beck Depression Inventory scores.

^d PostOp BDI: 36 months of post operative Beck Depression Inventory scores.

^e PreOp BAI: Pre operative Beck Anxiety Inventory scores.

^f PostOp BAI: 36 months of post operative Beck Anxiety Inventory scores.

Table 6. Adverse events reported by patients submitted to (VC/VS) gamma capsulotomy, according to SAFTEE scale, up to 36 months of follow-up

Most probably related to surgery:

Worsening obsessive-compulsive symptoms for a few days, followed by abrupt symptom improvement (1 patient).

Episodic headaches, lasting from one day to more than 2 weeks, sometimes accompanied by nausea and photophobia (3 patients).

Episodic light-headedness or vertigo (4 patients).

Weight and appetite changes: increase (1 patient, from 1 to 21 kg in 18 months of follow-up), reduction (1 patients, from 0.5 to 3 kg), and floating weight (2 patients).

Episodes of nausea/vomiting, for up to one week, sometimes accompanied by headaches (2 patients).

Post-operative throat swelling for 2 weeks, accompanied by irritability, depressive symptoms, palpitations, episodic hyperventilation, and nausea (1 patient).

One-day hematuria, due to urinary catheterization (1 patient).

Local dermatitis and discrete pain on the scalp, due to stereotactic frame positioning, for 2 weeks (1 patient).

Possibly related to surgery:

Periodic insomnia (3 patients).

Worsening anxiety and depressive symptoms, for a few days, followed by subsequent improvement (4 patients).

Episodic blurred vision and photophobia (2 patients, headache-related?).

Dysosmia and dysgeusia for a few days, mainly in the first 2 postoperative weeks (1 patient).

Left parietal paresthesia, accompanied by headache, for 2 weeks (1 patient).

Unknown cause:

Subjective irritability, from 3 days to months (3 patients, anxiety-related?).

One episode of narrowing of consciousness (1 patient).

Tinnitus, for 2 months (1 patient).

Discrete left lip and nose paresthesia, for months (1 patient).

Discrete episodic hyperventilation (1 patient).

Discrete episodic chest pain (1 patient, anxiety-related?).

Episodic perspiration and warm hands (2 patients).

Possibly not related to surgery:

Episodic nightmares.

Subjective sedation.

Mood-related concentration and memory problems (2 patients).

Anxiety symptoms.

Subjective unquietness.

Tremor - anxiety and medication-related.

Depressive mood (5 patients), lack of initiative and anergy (4 patients).

Hypomanic symptoms (1 patient).

Blurred vision, due to previous visual problem (3 patients).

Subjective “muscle weakness”, occasionally, for months (3 patients, anxiety-

related?).

Tachycardia, episodic, anxiety-related (1 patient).

Constipation/flatulence, medication-related (3 patients).

Urinary infection (1 patient).

Menstrual changes (2 patients), sexual dysfunction (1 patient).

Eyebrow dermatitis (2 patients).

Dry mouth, medication-related (3 patients).

Sialorrhea (1 patient)

Figure 1.

Figure 2.

Figure 3.

Figure 4.

Figure 5.

Figure 6.

Figure 7.

Anexo B

Rev Bras Psiquiatr 2004;26(1):62-62

Atualização sobre o tratamento neurocirúrgico do transtorno obsessivo-compulsivo

Update on neurosurgical treatment for obsessive compulsive disorder

Antonio Carlos Lopes^a, Maria Eugênia de Mathis^a, Miguel Montes Canteras^b, João Victor Salvajoli^b, José Alberto Del Porto^c e Eurípedes Constantino Miguel^a

^aProjeto Transtorno do Espectro Obsessivo-Compulsivo (PROTOS). Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil. ^bInstituto de Radiocirurgia Neurológica. São Paulo, SP, Brasil. ^cDepartamento de Psiquiatria da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

Resumo O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) responde aos tratamentos habituais (fármacos e psicoterapia) em cerca de 60 a 80% dos casos. Existe, assim, uma parcela de pacientes resistente aos tratamentos usuais, mesmo que adequadamente conduzidos, com grave prejuízo psicossocial. Nestas situações, a neurocirurgia pode ser indicada. Existem cinco técnicas cirúrgicas disponíveis, com as seguintes taxas de melhora global pós-operatória: capsulotomia anterior (38 a 100%); cingulotomia anterior (27 a 57%); tractotomia subcaudada (33 a 67%); leucotomia límbica (61 a 69%) e talamotomia central lateral com palidotomia anteromedial (62,5%). A capsulotomia anterior pode ser realizada através de diferentes técnicas: neurocirurgia padrão, radiocirurgia ou estimulação cerebral profunda. Na neurocirurgia padrão, circuitos neurais são interrompidos por radiofrequência via trepanação no crânio. Na radiocirurgia, uma lesão actínica é induzida sem a necessidade de abertura do crânio. A estimulação cerebral profunda consiste na implantação de eletrodos ativados a partir de estimuladores. A literatura indica taxas relativamente baixas de eventos adversos e complicações, sendo raramente descritas alterações neuropsicológicas e de personalidade. Cumpre ressaltar, no entanto, a falta de ensaios clínicos randomizados que comprovem a eficácia e investiguem os eventos adversos ou complicações dos procedimentos cirúrgicos acima mencionados. Concluindo, há um recente aprimoramento das neurocirurgias dos transtornos psiquiátricos graves no sentido de torná-las cada vez mais eficazes e seguras. Estas cirurgias, quando adequadamente indicadas, podem trazer alívio substancial ao sofrimento de pacientes com TOC grave.

Descritores Transtorno obsessivo-compulsivo. Psicocirurgia. Neurocirurgia. Cirurgia. Revisão.

Abstract Responses to pharmacotherapy and psychotherapy in obsessive-compulsive disorder (OCD) range from 60 to 80% of cases. However, a subset of OCD patients do not respond to adequately conducted treatment trials, leading to severe psychosocial impairment. Stereotactic surgery can be indicated then as the last resource. Five surgical techniques are available, with the following rates of global post-operative improvement: anterior capsulotomy (38-100%); anterior cingulotomy (27-57%); subcaudate tractotomy (33-67%); limbic leucotomy (61-69%), and central lateral thalamotomy/anterior medial pallidotomy (62.5%). The first technique can be conducted as a standard neurosurgery, as radiosurgery or as deep brain stimulation. In the standard neurosurgery neural circuits are interrupted by radiofrequency. In radiosurgery, an actinic lesion is provoked without opening the brain. Deep brain stimulation consists on implanting electrodes which are activated by stimulators. Literature reports a relatively low prevalence of adverse events and complications. Neuropsychological and personality changes are rarely reported. However, there is a lack of randomized controlled trials to prove efficacy and adverse events/complication issues among these surgical procedures. Concluding, there is a recent development in the neurosurgeries for severe psychiatric disorders in the direction of making them more efficacious and safer. These surgeries, when correctly indicated, can profoundly alleviate the suffering of severe OCD patients.

Keywords Obsessive-compulsive disorder. Psychosurgery. Neurosurgery. Surgery. Review.

Financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp - Processo n. 99/12205-7).
Recebido em 3/1/2004. Aceito em 3/1/2004.

Introdução

O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), particularmente em suas formas mais graves, cursa com elevado grau de sofrimento psíquico e comprometimento psicossocial, por vezes comparável ao da esquizofrenia.^{1,2}

A resposta terapêutica aos tratamentos usuais continua sendo limitada. Atualmente, 60 a 70% dos pacientes respondem à farmacoterapia com inibidores da recaptação de serotonina (IRS), enquanto 60 a 80% melhoram com a terapia comportamental.³⁻⁵ Assim sendo, cerca de 40% dos pacientes com TOC não responde satisfatoriamente a medidas terapêuticas adequadas. Diferentes abordagens de tratamento são propostas para os casos resistentes, como a associação de medicamentos, com vistas à sua potenciação. As neurocirurgias constituem-se em alternativa terapêutica quando todas as abordagens convencionais se mostraram ineficazes.

Histórico da neurocirurgia em transtornos psiquiátricos e no TOC

As primeiras neurocirurgias para o tratamento dos transtornos psiquiátricos remontam aos casos descritos por Egas Moniz.⁶ A inexistência de alternativas terapêuticas promoveu a rápida proliferação deste tratamento, nas décadas de 40 e 50, por vezes de forma indiscriminada. A leucotomia pré-frontal era a principal técnica nos diferentes centros de neurocirurgia da época. As alterações de personalidade e as disfunções de lobo frontal eram, porém, a regra dentre os operados. O advento posterior de medicamentos efetivos e as pressões da opinião pública relativas aos efeitos negativos da cirurgia culminaram no declínio progressivo do emprego da psicocirurgia.

Em 1947 desenvolveram-se as primeiras neurocirurgias estereotáxicas, reduzindo-se consideravelmente muitos eventos adversos e complicações pós-operatórias.⁷ Desde então, diferentes centros passaram a empregar variadas técnicas estereotáxicas, como a cingulotomia anterior (Estados Unidos),⁸ a capsulotomia (Suécia),⁹ a tractotomia subcaudado¹⁰ e a leucotomia límbica¹¹ (Inglaterra e Austrália). Posteriormente, Leksell simulou lesões de capsulotomia focalizando feixes de raios gama emitidos pelo isótopo radioativo Cobalto-60, sobre a cápsula interna.¹² Atualmente, uma nova técnica começa a ser pesquisada (talamotomia central lateral com palidotomia anteromedial).¹⁷

As últimas duas décadas atestam o renascimento das neurocirurgias no tratamento de transtornos mentais, particularmente o TOC. Isto ocorre em função do grande número de pacientes não responsivos às várias alternativas terapêuticas e pelo fato de as técnicas estereotáxicas induzirem a um perfil de eventos adversos e complicações muito menores, com respostas terapêuticas promissoras. Recentes aprimoramentos técnicos, como a radiocirurgia por "Gamma-Knife", evitam a necessidade da abertura do crânio, ou quando esta é necessária, como na estimulação cerebral profunda ("deep brain stimulation"), permitem que o procedimento seja reversível.

Crítérios para a indicação da neurocirurgia no TOC

Os estudos mais recentes geralmente incluem como crité-

rios: o TOC como entidade nosológica principal, com duração de ao menos cinco anos, e:

- Utilização prévia de ao menos três IRS (clomipramina, obrigatoriamente), e dois potencializadores de efeito (ex: outros antidepressivos, neurolépticos, e clonazepam) nas doses máximas preconizadas/toleradas, por no mínimo 12 semanas.
- Mínimo de 20 horas de terapia comportamental;
- Melhora sintomática inferior a 25% na escala Yale-Brown (Y-BOCS).

Os critérios de exclusão não são uniformes entre os estudos; por vezes, excluem-se doenças neurológicas, retardo mental e, eventualmente, certos transtornos de personalidade (ex. transtorno de personalidade paranóide).

Substratos neuroanatômicos, neurocircuitos e as técnicas neurocirúrgicas

As bases teóricas em que se fundamentam as intervenções cirúrgicas encontram respaldo nos achados de neuroimagem funcional do TOC.¹³ Vários estudos com tomografia por emissão de pósitrons e tomografia por emissão de fóton único sugerem que, em estado de repouso, pacientes portadores de TOC apresentam aumento de atividade metabólica nos giros órbito-frontais, no giro do cíngulo e no núcleo caudado, diferentemente de controles normais. Estudos de provocação de sintomas também revelam ativação das mesmas áreas. Observa-se ainda a normalização da atividade metabólica nessas regiões após terapia medicamentosa ou comportamental, em indivíduos que respondem aos tratamentos.¹³

A partir destes achados, sugere-se que circuitos neurais interligando áreas corticais (giros órbito-frontais, giro do cíngulo), gânglios da base (núcleo caudado, principalmente) e tálamo médio-dorsal sejam importantes na fisiopatológica do TOC.¹⁴ A base teórica que dá sustentação à neurocirurgia para o TOC relaciona-se à secção seletiva de um ou mais pontos das vias que interligam estas estruturas.

Por exemplo, na cingulotomia anterior, introduzem-se eletrodos bilateralmente, mediante estereotaxia, na porção anterior do giro do cíngulo, produzindo-se lesões térmicas por radiofrequência no tecido neuronal.

A capsulotomia anterior, por sua vez, consiste na lesão estereotáxica bilateral de porções do braço anterior da cápsula interna. Desta feita, seccionam-se fibras que interligam o tálamo médio-dorsal aos giros órbito-frontais e giro do cíngulo anterior subgenua.¹⁵ A cápsula interna pode ser lesada mediante três modalidades técnicas: neurocirurgia convencional com termolesão por radiofrequência, radiocirurgia estereotáxica por raios gama ("Gamma-Knife"), ou neurocirurgia com estimulação cerebral profunda ("deep brain stimulation").

Na capsulotomia por "Gamma-Knife", focalizam-se 201 feixes de raios gama emitidos de uma câmara de Cobalto 60 no braço anterior da cápsula interna. Os feixes, individualmente, emitem baixa dose de radiação; no entanto, a confluência de 201 feixes em um mesmo ponto, por várias horas, permite a exposição daquele sítio anatômico a doses iguais ou maiores a 160 Gy, com conseqüente lesão do local desejado com grande precisão ao lado de baixa radiação adjacente. A maior vanta-

gem desta técnica consiste em não haver necessidade da abertura do crânio.

Na estimulação cerebral profunda introduzem-se eletrodos no braço anterior da cápsula interna, sem que a termolesão do tecido adjacente seja necessária. Os eletrodos são posteriormente ligados a um marca-passo, capaz de emitir estimulações de alta frequência no sítio neuronal. Trata-se de um procedimento invasivo, porém potencialmente reversível, dada a possibilidade de desligamento da neuro-estimulação a qualquer momento.^{15,16}

Na tractotomia subcaudado, promovem-se lesões neurocirúrgicas na substância inominata, uma zona ventral ao núcleo caudado, contendo corpos celulares de neurônios com conexões semelhantes às porções ventrais do striatum e do globo pálido. Lesam-se provavelmente fibras que interligam o tálamo aos giros órbito-frontais e ao giro do cíngulo. A leucotomia límbica, por sua vez, consiste em uma tractotomia subcaudado associada a várias lesões no giro do cíngulo.

Finalmente, na talamotomia central lateral com palidotomia anteromedial, lesa-se a porção anterior e medial do globo pálido, como também a parte posterior do núcleo central lateral do tálamo. O objetivo deste procedimento é normalizar a ativação tálamo-cortical. Existe apenas um estudo publicado sobre esta técnica, composto por oito pacientes com TOC associado a outras comorbidades psiquiátricas.¹⁷

Eficácia

Lopes avaliou a eficácia do tratamento e o perfil de eventos adversos nas diferentes técnicas estereotáxicas, categorizando os estudos de acordo com o desenho metodológico.¹⁸ As prevalências de melhora global pós-operatória após a utilização de cingulotomia, capsulotomia, tractotomia subcaudado, leucotomia límbica e talamotomia/palidotomia foram respectivamente de 27 a 57%, 56 a 100%, 33 a 67% e 61 a 69%, e

62,5%.¹⁷⁻¹⁹ Do ponto de vista estatístico, não foi possível estabelecer se um procedimento é superior ao outro em termos de eficácia clínica. Não foi descrita piora dos sintomas com a capsulotomia, mas as taxas relatadas com a cingulotomia, tractotomia subcaudado e leucotomia límbica situam-se em 7 a 30%, 0 a 5% e 6 a 13 %.¹⁸

Eventos adversos e complicações

Contrariamente ao que se observava nas antigas neurocirurgias abertas (lobotomia, leucotomia pré-frontal), as atuais técnicas estereotáxicas induzem a um perfil de eventos adversos e complicações menos graves (Tabela 1).^{18,19} Dentre as alterações neurológicas mais frequentes, citam-se os ataques epilépticos no pós-operatório. Foram em sua maioria convulsões isoladas, que geralmente não exigiram o uso contínuo de anti-convulsivantes. Houve descrições de casos eventuais de hemorragia intracerebral na cingulotomia e na capsulotomia (por neurocirurgia tradicional). Manifestações neurológicas “menores” incluíram delírium pós-operatório e cefaléia. Houve também casos isolados de hipomania/mania no seguimento pós-operatório.^{18,19}

Os problemas clínicos mais comuns foram alterações transitórias no controle de esfíncteres (cingulotomia), aumento de peso e cansaço. Complicações mais graves ocorreram em menor frequência, como embolia aérea (um caso submetido a cingulotomia) e broncopneumonia associada a deslocamento de bastão radioativo (um caso com a tractotomia subcaudado).^{18,19}

Com relação à radiocirurgia (capsulotomia), a complicação mais comum foi o edema cuja manifestação clínica era cefaléia, com boa resposta ao tratamento com dexametasona; também há relato de infarto assintomático do núcleo caudado. Por não haver necessidade de abertura do crânio, evitam-se possíveis complicações relacionadas às técnicas a “céu aberto” (como hemorragia intracerebral, infecções).

Tabela 1 - Ocorrência dos principais eventos adversos e complicações pós-operatórias das cirurgias estereotáxicas para tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo, em diferentes estudos.

Evento adverso ou complicação	Técnica cirúrgica			
	Cingulotomia anterior (N=297)	Capsulotomia anterior* (N=91)	Tractotomia subcaudado (N=382)	Leucotomia límbica (N=219)
Ataques epilépticos	11	3 (no pós-operatório imediato)	20	6
Hemorragia intracerebral	2	1	0	0
Infecção em SNC	0	0	0	1
Delírium	1 (por poucos dias)	8 (duração de 1 dia a 3 semanas)	5	>4
Cefaléia	3	4	0	?
Tontura	8 (transitória)	0	0	0
Insônia	5	0	0	?
Sintomas depressivos	0	0	0	?
Mania/hipomania	2	0	1	1 (transitório)
Psicose	0	0	0	1
Alucinações visuais	1	0	0	0
Broncopneumonia + deslocamento de implante radioativo	0	0	1	0
Embolia aérea	1	0	0	0
Descontrole de esfíncteres	1 (transitória)	0	0	?
Retenção urinária	8 (1 dia a algumas semanas)	0	0	(alguns dias)
Aumento de peso	4	0	13	1
Cansaço	0	5	25	0
Tentativa de suicídio	0	0	20	6
Suicídio	7	1	5	7
Morte não relacionada à cirurgia	1	0	16	1
Morte relacionada à cirurgia	0	0	1	0

*Incluindo capsulotomia por radiofrequência, gama-capsulotomia e estimulação cerebral profunda.
Fonte: Lopes, 2001; Kim et al, 2003.

Tabela 2 - Ocorrência das principais alterações neuropsicológicas e de personalidade pós-operatórias das cirurgias estereotáxicas para tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo, em diferentes estudos.

Alteração neuropsicológica ou de personalidade	Técnica cirúrgica			
	Cingulotomia anterior (N=297)	Capsulotomia anterior* (N=91)	Tractotomia subcaudado (N=382)	Leucotomia límbica (N=219)
Déficit de memória	1	0	1	2
Déficit de concentração	0	0	1	0
Diminuição de desempenho lógico	0	4 (testes específicos apenas)	0	0
Déficits visuo-espaciais	0	0	0	4
Perseveração	0	0	0	> 1
Lentidão mental	0	0	0	10
Impulsividade	0	1	?	1
Agressividade	0	1	0	4
Irritabilidade	0	0	12	0
Apatia	0	9	1	5
Desinibição	0	3	1	1

* Incluindo capsulotomia por radiofrequência, gamicapsulotomia e estimulação cerebral profunda.
Fonte: Lopes, 2001; Kim et al, 2003.

O estudo referente à talamotomia/palidotomia não cita se houve ou não eventos adversos ou complicações pós-operatórias.¹⁷

Suicídios ocorreram em taxas de 1,1% (capsulotomia) a 3,2% (leucotomia límbica) dos casos operados. Vale lembrar, porém, que muitos dos pacientes submetidos à cirurgia para tratamento do TOC refratário já possuíam história de ideação e tentativas pregressas de suicídio. Um caso entre 382, submetido à tractotomia subcaudado, faleceu em decorrência de complicações da neurocirurgia.¹⁸

Aspectos cognitivos e alterações de personalidade

Os trabalhos publicados indicam que técnicas estereotáxicas só em poucos casos induzem a déficits relativamente pequenos de memória, concentração, ou diminuição do desempenho lógico (Tabela 2). Geralmente, os déficits observados são específicos para determinados testes neuropsicológicos, não promovendo comprometimento cognitivo intenso. Algumas destas alterações não se mantêm ao decorrer do seguimento a longo prazo.

Alterações da personalidade, quando presentes, consistiram principalmente nos chamados sintomas de frontalização. As manifestações mais frequentes foram apatia (0,3 a 9,9% dos casos, na capsulotomia, tractotomia subcaudado e leucotomia límbica), lentidão mental (4,6% dos casos, na leucotomia límbica), irritabilidade (3,1% dos casos, na tractotomia subcaudado), comportamentos agressivos (1,8% de incidência, na leucotomia límbica, principalmente), e desinibição comportamental (0,3 a 3,3% dos pacientes).^{18,19}

Não foram descritos, até o momento, déficits em testes neuropsicológicos ou de personalidade relativos à radiocirurgia (capsulotomia).

Limitações dos estudos

Até a presente data, há 36 estudos sobre cirurgia do TOC, excetuando-se relatos isolados de caso. Entre estes, apenas dois são ensaios clínicos randomizados, mas com número muito reduzido de pacientes, impedindo qualquer conclusão não enviesada sobre os desfechos clínicos.¹⁸ Assim, faltam estudos empregando ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo e com número adequado de pacientes.

Além disso, vários estudos possuem problemas metodológicos quanto ao delineamento do desenho, bem como vieses de seleção de amostras, de execução, atrição e detecção. Carece-se ainda de estudos prospectivos com número suficiente de pacientes e investigação clínica adequada que permitam identificar fatores preditivos de resposta.

Por outro lado, nos estudos melhor delineados, surpreende a taxa de melhora clínica entre pacientes anteriormente não responsivos às intervenções convencionais.

Conclusões

Apesar dos avanços da farmacoterapia e da psicoterapia comportamental no tratamento de TOC, ainda existe um subgrupo de pacientes para os quais nenhum tratamento convencional é satisfatório. Para estes, pode ser indicada a neurocirurgia. Outros aspectos éticos devem ser considerados antes da realização deste procedimento. Neste número da Revista Brasileira de Psiquiatria, existem três editoriais que discutem o assunto em profundidade.

Principalmente a partir da década de 1990, ressurgiu o interesse pelo emprego da neurocirurgia funcional para tratamento do TOC.^{15-17,19} Ao lado das tradicionais técnicas onde lesões são provocadas por radiofrequência, outras menos invasivas, como a radiocirurgia, ou potencialmente reversíveis, como a estimulação cerebral profunda, estão sendo desenvolvidas e tendem a minimizar os riscos destes procedimentos. Em futuro próximo, com o maior conhecimento dos substratos neurobiológicos envolvidos na etiopatogênese dos TOC e o aprimoramento destas técnicas, pode-se esperar a descoberta de alvos cada vez mais precisos e com menor perfil de efeitos colaterais. Reciprocamente, o resultado no tratamento com o uso destas técnicas vai gerar novas informações para o conhecimento da patogênese do TOC.¹³

Concomitantemente, novos estudos prospectivos e melhor delineados encontram-se em desenvolvimento. Nesse sentido, em colaboração com a Universidade de Brown, estamos iniciando o primeiro ensaio clínico randomizado, controlado por placebo de radiocirurgia "Gamma-Knife" para tratamento do TOC.

Referências

1. Steketee G. Disability and family burden in obsessive-compulsive disorder. *Can J Psychiatry* 1997;42(9):919-28.
2. Calvocoressi L, Libman D, Vegso SJ, McDougle CJ, Price LH. Global functioning of inpatients with obsessive-compulsive disorder, schizophrenia, and major depression. *Psychiatr Serv* 1998;49(3):379-81.
3. Jenike MA, Rauch SL. Managing the patient with treatment-resistant obsessive compulsive disorder: current strategies. *J Clin Psychiatry* 1994;55(3 Suppl):11-7.
4. Perse T. Obsessive-compulsive disorder: a treatment review. *J Clin Psychiatry* 1988;49(2):48-55.
5. Rasmussen SA, Eisen JL. Treatment strategies for chronic and refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl 13):9-13.
6. Moniz E. Tentativas operatórias dans le traitement de certaines psychoses. Paris: Masson; 1936.
7. Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AJ. Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *Science* 1947;106:349-50.
8. Ballantine HT, Cassidy WL, Flanagan NB. Stereotactic anterior cingulotomy for neuropsychiatric illness and intractable pain. *J Neurosurg* 1967;26:488-95.
9. Mindus P, Rasmussen SA, Lindquist C. Neurosurgical treatment for refractory obsessive-compulsive disorder: implications for understanding frontal lobe function. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994;6(4):467-77.
10. Knight GC. The orbital cortex as an objective in the surgical treatment of mental illness: the development of a stereotactic approach. *Br J Surg* 1964;51:114-24.
11. Kelly D, Walter CJS, Sargent W. Modified leucotomy assessed by forearm blood flow and other measurements. *Brit J Psychiat* 1966;112:871-81.
12. Leksell L. Stereotactic radiosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:797-803.
13. Rauch SL. Neuroimaging and neurocircuitry models pertaining to the neurosurgical treatment of psychiatric disorders. *Neurosurg Clin N Am* 2003;14(2):213-23.
14. Graybiel AM, Rauch SL. Toward a neurobiology of obsessive-compulsive disorder. *Neuron* 2000;28(2):343-7.
15. Gabriels L, Cosyns P, Nuttin B, Demeulemeester H, Gybels J. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: psychopathological and neuropsychological outcome in three cases. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107(4):275-82.
16. Nuttin BJ, Gabriels LA, Cosyns PR, Meyerson BA, Andriewitch S, Sunaert SG, et al. Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neurosurgery* 2003;52(6):1263-72.
17. Jeanmonod D, Schulman J, Ramirez R, Cancro R, Lanz M, Morel A, et al. Neuropsychiatric thalamocortical dysrhythmia: surgical implications. *Neurosurg Clin N Am* 2003;14(2):251-65.
18. Lopes AC. Tratamento radiocirúrgico estereotáxico do transtorno obsessivo-compulsivo: uma revisão sistemática [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo (Unifesp); 2001.
19. Kim CH, Chang JW, Koo MS, Kim JW, Suh HS, Park IH, Lee HS. Anterior cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107(4):283-90.

Correspondência:

Antonio Carlos Lopes
 PROTOC – Depto. de Psiquiatria – FMUSP
 Rua Dr. Ovidio Pires de Campos, 785, 3º andar, Sala 4025
 05403-010 São Paulo, SP, Brasil
 E-mail: antonioclopes@uol.com.br

Anexo C

Rev Bras Psiquiatr 2004;26(1):8-9

Editorial

(autores convidados)

Diretrizes para a neurocirurgia dos transtornos psiquiátricos graves no Brasil: uma proposta preliminar

*"Ter medo da tecnologia é ter medo de nós mesmos. É essencial que nós nos protejamos, aqui, assim como em qualquer lugar, da arrogância e da insensibilidade. A resposta não é proibir a tecnologia, mas insistir que esta seja sempre subserviente aos valores transcendentais da dignidade humana"*¹

Nos últimos anos, verificamos um grande avanço nas neurociências e presenciamos a descoberta de novos métodos de investigação que permitiram um maior conhecimento das bases neurobiológicas de diversos transtornos mentais. Simultaneamente, surgiram técnicas neurocirúrgicas mais eficazes, menos invasivas e, conseqüentemente, associadas a menor perfil de efeitos colaterais. A integração destes avanços permite a realização, hoje, de intervenções neurocirúrgicas orientadas a partir de uma base neuro-anatômica ou para influir em circuitos neuronais específicos cuja atividade parece anormal em determinados transtornos psiquiátricos. Com o progresso da pesquisa nesta área, e o melhor conhecimento dos substratos neurobiológicos envolvidos na etiopatogênese dos transtornos mentais, pode-se esperar a descoberta de alvos cada vez mais precisos para procedimentos neurocirúrgicos. Reciprocamente, os resultados no tratamento com o uso destas técnicas podem confirmar ou gerar novas informações para os modelos vigentes sobre a patogênese destes transtornos.²

O transtorno obsessivo-compulsivo e a depressão maior refratários aos tratamentos convencionais são, entre outros, os quadros psicopatológicos para os quais há mais estudos quanto ao emprego de neurocirurgias funcionais. Estes transtornos causam sofrimento incomensurável, profunda incapacitação e efeitos negativos de grande impacto na vida conjugal, familiar, profissional e social de seus portadores.³

Para o tratamento neurocirúrgico funcional destes transtornos graves e não responsivos aos tratamentos convencionais, existem diversas técnicas estereotáxicas, que evoluíram a partir das primeiras intervenções "a céu aberto" para lesões precisas induzidas em regiões específicas do cérebro, que resultam em grau considerável de eficácia: a capsulotomia, a cingulotomia, a tractotomia subcaudada e a leucotomia límbica. Estas técnicas consistem em interromper circuitos neurais por radiofrequência

via trepanação no crânio ou por radiocirurgia, quando a lesão actínica é induzida sem a necessidade de abertura do crânio. Técnicas neurocirúrgicas reversíveis, como a estimulação encefálica profunda, que consiste na implantação de eletrodos ativados a partir de estimuladores, implantáveis na cápsula interna anterior, surgiram mais recentemente e já estão sendo utilizadas.³

Diante do surgimento destas novas técnicas neurocirúrgicas e também a partir de reações contrárias que determinaram a proposta de leis que proíbem este tipo de procedimento, diversos grupos de trabalho têm se organizado com a finalidade de definir diretrizes claras para sua realização.

Recentemente, a Associação Brasileira de Psiquiatria organizou um grupo de trabalho com o objetivo de definir normas nacionais para as neurocirurgias dos transtornos psiquiátricos graves (também chamadas de psicocirurgias). Paralelamente, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, uma comissão procurou elaborar normas no âmbito desta instituição. Esta discussão é importante, uma vez que não há Resoluções atuais do Conselho Regional de Medicina específicas sobre o assunto. As diretrizes preliminares apresentadas a seguir reúnem pontos cruciais, comuns às propostas destes dois grupos.

Tratamentos neurocirúrgicos para transtornos psiquiátricos graves devem ser realizados de acordo com o seguinte procedimento:

1. Pacientes devem estar inseridos em projetos de pesquisa. Ou seja, estas pesquisas necessitam ser aprovadas por comissão de ética e pesquisa;
2. Critérios operacionais de refratariedade aos tratamentos convencionais e de indicação para a neurocirurgia, claramente definidos e fundamentados de acordo com as normas internacionais atualizadas;
3. Avaliação da refratariedade e indicação de cada caso potencial por comitê independente de profissionais, designado pelo Conselho Regional de Medicina;
4. Informações necessárias, adequadas, totais e inteligíveis, transmitidas ao doente e, quando necessário, ao seu responsável, na forma e linguagem compreensíveis, abrangendo todos os aspectos descritos nas normas internacionais;
5. Consentimento Informado para o tratamento assinado pelo

doente e, quando necessário, por seu responsável, na presença de um indivíduo, não integrante do projeto, capacitado para avaliar se foi realizado de forma adequada;

6. Seguimento, em longo prazo, dos doentes operados, bem como avaliação sistemática dos seus efeitos adversos e complicações;

7. Realização de procedimentos neurocirúrgicos em centros credenciados, ligados ou filiados a universidades e que mantenham comitês de ética. Psiquiatras envolvidos, que deverão ter papel de liderança sobre o projeto, necessitam ter reconhecida experiência no tratamento dos transtornos para os quais a neurocirurgia funcional foi indicada. O seguimento destes pacientes deve ser feito de forma multidisciplinar envolvendo, além de psiquiatras e neurocirurgiões, neurologistas, neuropsicólogos e psicoterapeutas.

As diretrizes sugeridas acima encontram muitas semelhanças com outras propostas internacionais, como aquelas recentemente elaboradas para a utilização de estimulação encefálica profunda em transtornos psiquiátricos.⁴

A definição dessas normas tem o objetivo de proteger os pacientes da submissão a procedimentos que envolvam riscos

e efeitos colaterais potencialmente relevantes sem a adequada indicação ou ulterior acompanhamento médico. Ao mesmo tempo, critérios claros e cautelosos são importantes para garantir que a neurocirurgia para transtornos psiquiátricos continue disponível para pacientes adequadamente selecionados.⁵

Euripedes Constantino Miguel

Antonio Carlos Lopes

Departamento de Psiquiatria, Faculdade de Medicina,
Universidade de São Paulo, FMUSP

Eda Zanetti Guertzenstein

Instituto de Psiquiatria do
Hospital das Clínicas da FMUSP

Maria Elvira Borges Calazas

Departamento de Neurologia da FMUSP

Manoel Jacobsen Teixeira

Divisão de Neurocirurgia Funcional, IPq HC-FMUSP

Marco Antônio Brasil

Associação Brasileira de Psiquiatria

Referências

1. Gaylin WM. The problem of psychosurgery. In: Gaylin WM, Meister JS, Neville RC, editors. *Operating on the mind: the psychosurgery conflict*. New York: Basic Books; 1975. p. 2.
2. Rauch SL. Neuroimaging and neurocircuitry models pertaining to the neurosurgical treatment of psychiatric disorders. *Neurosurg Clin N Am* 2003;14:213-23.
3. Greenberg BD, Price LH, Rauch SL, Friehs G, Noren G, Malone D, et al. Neurosurgery for intractable obsessive-compulsive disorder and depression: critical issues. *Neurosurg Clin N Am* 2003;14:199-212.
4. Nuttin B, Gybels J, Cosyns P, Gabriels L, Meyerson B, Andriewitch S, et al. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *Neurosurg Clin N Am* 2003;14:15-6.
5. Fins JJ. From psychosurgery to neuromodulation and palliation: history's lessons for the ethical conduct and regulation of neuropsychiatric research. *Neurosurg Clin N Am* 2003;14:303-19.

11 - Referências

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

Alexander GE, Crutcher MD, De Long MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res*. 1990; 85:119-146.

Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*. 1986;9:357-81.

Altshuler LL, Suppes T, Black DO, Nolen WA, Leverich G, Keck PE Jr, Frye MA, Kupka R, McElroy SL, Grunze H, Kitchen CM, Post R. Lower switch rate in depressed patients with bipolar II than bipolar I disorder treated adjunctively with second-generation antidepressants. *Am J Psychiatry*. 2006 Feb;163(2):313-5.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV*. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.

Amsterdam JD, Shults J, Brunswick DJ, Hundert M. Short-term fluoxetine monotherapy for bipolar type II or bipolar NOS major depression - low manic switch rate. *Bipolar Disord*. 2004 Feb;6(1):75-81.

Andersson B, Larsson B, Leksell L, Mair W, Rexed B, Sourander P, Wennerstrand J. Histopathology of late local radiolesions in the goat brain. *Acta Radiol Ther Phys Biol*. 1970 Oct;9(5):385-94.

Axer H, Keyserlingk DG. Mapping of fiber orientation in human internal capsule by means of polarized light and confocal scanning laser microscopy. *J Neurosci Methods*. 2000 Jan 15;94(2):165-75.

Axer H, Lippitz BE, von Keyserlingk DG. Morphological asymmetry in anterior limb of human internal capsule revealed by confocal laser and polarized light microscopy. *Psychiatry Res.* 1999 Oct 11;91(3):141-54.

Bailey NM, Andrews TM. Diagnostic Criteria for Psychiatric Disorders for Use with Adults with Learning Disabilities/Mental Retardation (DC-LD) and the diagnosis of anxiety disorders: a review. *J Intellect Disabil Res.* 2003 Sep;47 Suppl 1:50-61.

Ballantine HT, Cassidy WL, Flanagan NB. Stereotactic anterior cingulotomy for neuropsychiatric illness and intractable pain. *J Neurosurg.* 1967; 26:488-95.

Barak Y, Ring A, Levy D, Granek I, Szor H, Elizur A. Disabling compulsions in 11 mentally retarded adults: an open trial of clomipramine SR. *J Clin Psychiatry.* 1995 Oct;56(10):459-61.

Beck AT, Epstein N, Brown G et al. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychology.* 1988; 56:893-7.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961; 41:561-71.

Berrios GE. The origins of psychosurgery: Shaw, Burckhardt and Moniz. *Hist Psychiatry.* 1997 Mar;8(29 pt 1):61-81.

Blatt DR, Friedman WA, Bova FJ, Theele DP, Mickle JP. Temporal characteristics of radiosurgical lesions in an animal model. *J Neurosurg.* 1994 Jun;80(6):1046-55.

Calvocoressi L, Libman D, Vegso SJ, McDougale CJ, Price LH. Global functioning of inpatients with obsessive-compulsive disorder, schizophrenia, and major depression. *Psychiatr Serv.* 1998 Mar;49(3):379-81.

Carmichael, S.T. and J.L. Price, Connectional networks within the orbital and medial prefrontal cortex of macaque monkeys. *J Comp Neurol*, 1996. 371(2): p. 179-207.

Carmichael, S.T. and J.L. Price, Limbic connections of the orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. *J Comp Neurol*, 1995. 363(4): p. 615-641.

Chalmers TC, Celano P, Sacks HS, Smith H, Jr. Bias in treatment assignment in controlled clinical trials. *N Engl J Med*. 1983; 309:1358-61.

Chin LS, Ma L, DiBiase S. Radiation necrosis following gamma knife surgery: a case-controlled comparison of treatment parameters and long-term clinical follow up. *J Neurosurg*. 2001 Jun;94(6):899-904.

Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. *Boletim da Câmara Técnica de Saúde Mental do CREMESP: Consulta nº 59.400/04 de 22 de julho de 2005*. São Paulo. 2005 22 jul [citado 12 mai 2007]. Disponível em:

<http://www.cremesp.org.br/?siteAcao=BoletimSaudeMental&exibe=exibe&id=35>.

Facorro BC, Gomez-Hernández R. Tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo resistente: una actualización. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 1997; 25(1):61-9.

Ferrão YA, Shavitt RG, Bedin NR, de Mathis ME, Carlos Lopes A, Fontenelle LF, Torres AR, Miguel EC. Clinical features associated to refractory obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord*. 2006 Aug;94(1-3):199-209.

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. *User's guide for the Structured Clinical Interview for DSM-IV axis I disorders – clinician version (SCID-CV)*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1997.

Fodstad H, Strandman E, Karlsson B, West KA. Treatment of chronic obsessive compulsive states with stereotactic anterior capsulotomy or cingulotomy. *Acta Neurochir (Wien)*. 1982; 62(1-2):1-23.

Freeman, W. and J.W. Watts, *Psychosurgery in the Treatment of Mental Disorders and Intractable Pain*. 1950, Springfield, Ill: Charles C. Thomas.

Gigg J, Tan AM, Finch DM. Glutamatergic excitatory responses of anterior cingulate neurons to stimulation of the mediodorsal thalamus and their

regulation by GABA: an in vivo iontophoretic study. *Cereb Cortex*. 1992; 2(6): 477-84.

Goodman WK, Price LH, Rasmussen AS, et al. The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale, I: development, use and confiability. *Arch Gen Psychiatry*. 1989a; 46:1006-11.

Goodman WK, Price LH, Rasmussen AS, et al. The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale, II: validity. *Arch Gen Psychiatry*. 1989b; 46:1012-16.

Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, Rezai AR, Kubu CS, Malloy PF, et al. Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31(11):2384-93.

Guy W, Wilson WH, Brooking B, Manov G, Fjetland O. Reliability and validity of SAFTEE: preliminary analyses. *Psychopharmacol Bull*. 1986; 22(2):397-401.

Guy W. ECDEU. *Assessment Manual for psychopharmacology, revised*. NIMHANS 76/338: 217-22, 1976.

Haber SN, Kim KS, Mailly P, Calzavara R. Reward-related cortical inputs define a large striatal region in primates that interface with associative cortical connections, providing a substrate for incentive-based learning. *J Neurosci*. 2006 Aug 9;26(32):8368-76.

Haber SN. The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *J Chem Neuroanat*. 2003 Dec;26(4):317-30.

Haber SN, McFarland NR. The concept of the ventral striatum in nonhuman primates. *Ann N Y Acad Sci*. 1999; 877:33-48.

Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.

Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50-5.

Heimer L. A new anatomical framework for neuropsychiatric disorders and drug abuse. *Am J Psychiatry*. 2003; 160(10):1726-39.

Hurwitz TA, Mandat T, Forster B, Honey C. Tract identification by novel MRI signal changes following stereotactic anterior capsulotomy. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2006; 84(5-6):228-35.

Jeanmonod D, Schulman J, Ramirez R, Cancro R, Lanz M, Morel A, Magnin M, Siegemund M, Kronberg E, Ribary U, Llinas R. Neuropsychiatric thalamocortical dysrhythmia: surgical implications. *Neurosurg Clin N Am*. 2003 Apr;14(2):251-65.

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

Kelly D, Walter CJS, Sargent W. Modified leucotomy assessed by forearm blood flow and other measurements. *Brit J Psychiat*. 1966; 112:871-81.

Kelly D. Therapeutic outcome in limbic leucotomy in psychiatric patients. *Psychiat Neurol Neurochir (Amst)*. 1973; 76:353-63.

Kihlstrom L, Guo WY, Lindquist C, Mindus P. Radiobiology of radiosurgery for refractory anxiety disorders. *Neurosurgery*. 1995 Feb;36(2):294-302.

Kihlstrom L, Hindmarsh T, Lax I, Lippitz B, Mindus P, Lindquist C. Radiosurgical lesions in the normal human brain 17 years after gamma knife capsulotomy. *Neurosurgery*. 1997 Aug;41(2):396-401

Knight GC. The orbital cortex as an objective in the surgical treatment of mental illness: the development of a stereotactic approach. *Br J Surg*. 1964; 51:114-24.

Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC. The radiobiology of radiosurgery. *Neurosurg Clin N Am*. 1999; 10(2):157-66.

Kopell BH, Rezai AR. Psychiatric neurosurgery: a historical perspective. *Neurosurg Clin N Am*. 2003 Apr;14(2):181-97

Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT. The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1989; 28:566-73.

Leksell L. Stereotactic radiosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983; 46:797-803.

Lenzenweger MF, Johnson MD, Willett JB. Individual growth curve analysis illuminates stability and change in personality disorder features: the longitudinal study of personality disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Oct;61(10):1015-24.

Lenzenweger MF. Stability and change in personality disorder features: the Longitudinal Study of Personality Disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Nov;56(11):1009-15.

Lippitz B, Mindus P, Meyerson BA, Kihlstrom L, Lindquist C. Obsessive compulsive disorder and the right hemisphere: topographic analysis of lesions after anterior capsulotomy performed with thermocoagulation. *Acta Neurochir Suppl*. 1997;68:61-3.

Lippitz BE, Mindus P, Meyerson BA, Kihlstrom L, Lindquist C. Lesion topography and outcome after thermocapsulotomy or Gamma Knife capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: relevance of the right hemisphere. *Neurosurgery*. 1999; 44(3):452-8.

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*. 2004 Mar;26(1):62-6.

MacLean PD. Some psychiatric implications of physiological studies on frontotemporal portion of limbic system (visceral brain). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1952 Nov;4(4):407-18.

Marino R Jr. *[Stereotactic cingulotomy for chronic neuropsychiatric disturbances and intractable pain]* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1971.

McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, Lee NC, Heninger GR, Price LH. Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. A double-blind, placebo-controlled study in patients with and without tics. *Arch Gen Psychiatry*. 1994 Apr;51(4):302-8.

Mega MS, Cummings JF. Frontal subcortical circuits – anatomy and function. In: Salloway SP, Malloy PF, Duffy JD, eds. *The frontal lobes and neuropsychiatric illness*. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc; 2001. p.15-32.

Mega MS, Cummings JL, Salloway S, Malloy P. The limbic system – an anatomic, phylogenetic, and clinical perspective. In: Salloway S, Malloy P, Cummings JL, eds. *The neuropsychiatry of limbic and subcortical disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc; 1997. p.3-18.

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

Mindus P, Rasmussen SA, Lindquist C. Neurosurgical treatment for refractory obsessive-compulsive disorder: implications for understanding frontal lobe function. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994; 6(4):467-77.

Moniz E. *Tentativas operatórias dans le traitement de certaines psychoses*. Paris, Masson, 1936.

Murphy DL, Pickar D, Alterman IS. Methods for the Quantitative Assessment of Depressive and Manic Behavior. In: Burdock EL, Sudilovsky A, Gershon S, editors. *The Behavior of Psychiatric Patients*. New York: Marcel Decker Inc., 1982. p.355-92.

Myers JK, Weissman MM, Tischler GL et al. Six-month prevalence of psychiatric disorders in three communities, 1980 to 1982. *Arch Gen Psychiatry*. 1984; 41:949-58.

Niehaus DJ, Emsley RA, Brink P, Stein DJ. Stereotypies: prevalence and association with compulsive and impulsive symptoms in college students. *Psychopathology*. 2000 Jan-Feb;33(1):31-5.

Niranjan A, Gobbel GT, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Experimental radiobiological investigations into radiosurgery: present understanding and future directions. *Neurosurgery*. 2004; 55(3):495-504.

- Norén G, Lindquist C, Rasmussen SA, Greenberg BD, Friehs G, Chougule PB, Zheng Z, Epstein MH: Gamma Knife capsulotomy for obsessive-compulsive disorder [abstract]. *J Neurosurg*. 2002; 96(2):414-15.
- Nuttin BJ, Gabriels LA, Cosyns PR, Meyerson BA, Andreewitch S, Sunaert SG, et al. Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neurosurgery*. 2003; 52(6):1263-72.
- Ogren K, Sandlund M. Psychosurgery in Sweden 1944-1964. *J Hist Neurosci*. 2005 Dec;14(4):353-67.
- Oh BC, Pagnini PG, Wang MY, Liu CY, Kim PE, Yu C, et al. Stereotactic radiosurgery: adjacent tissue injury and response after high-dose single fraction radiation: part I – histology, imaging, and molecular events. *Neurosurgery*. 2007; 60(1):31-44.
- Okun MS, Mann G, Foote KD, Shapira NA, Bowers D, Springer U, Knight W, Martin P, Goodman WK. Deep brain stimulation in the internal capsule and nucleus accumbens region: responses observed during active and sham programming. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Mar;78(3):310-4.
- Ongur, D. and J.L. Price, The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex*, 2000. 10(3): p. 206-19.
- Papez JW. A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psychiatry*. 1937; 38:725-43.
- Perse T. Obsessive-compulsive disorder: a treatment review. *J Clin Psychiatry*. 1988; 49(2):48-55.
- Pfohl B, Blum N, Zimmerman M. *Structured Interview for DSM-IV Personality (SIDP-IV)*. Arlington: American Psychiatric Publishing, Inc.; 1997.
- Rasmussen S. Anterior gamma capsulotomy for intractable OCD. *5th International Obsessive Compulsive Disorder Conference*; March/April 2001; Sardinia, Italy.

Rasmussen SA, Eisen JL. Treatment strategies for chronic and refractory obsessive-compulsive disorder. *J. Clin. Psychiatry*. 1997; 58(Suppl. 13):9-13.

Rauch SL. Neuroimaging and neurocircuitry models pertaining to the neurosurgical treatment of psychiatric disorders. *Neurosurg Clin N Am*. 2003; 14(2):213-23.

Ray JP, Russchen FT, Fuller TA, Price JL. Sources of presumptive glutamatergic/aspartatergic afferents to the mediodorsal nucleus of the thalamus in the rat. *J Comp Neurol*. 1992 Jun 22;320(4):435-56.

Rees WL. The value and limitations of psychosurgery in the treatment of psychiatric illness. *Psychiat Neurol Neurochir (Amst)*. 1973; 76:323-34.)

Ribas GC. Considerações sobre a evolução filogenética do sistema nervoso, o comportamento e a emergência da consciência. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006; 28(4):326-38.

Ridout N, O'Carroll RE, Dritschel B, Christmas D, Eljamel M, Matthews K. Emotion recognition from dynamic emotional displays following anterior cingulotomy and anterior capsulotomy for chronic depression. *Neuropsychologia*. 2007 Apr 9;45(8):1735-43.

Robins LN, Helzer JE, Weissman MM et al. Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Arch Gen Psychiatry*. 1984; 41:958-67.

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. *Mol Psychiatry*. 2006;11(5):495-504.

Rück C *Capsulotomy in anxiety disorders*. [Thesis]. Stockholm: Karolinska Intitutet; 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*. 2003 Mar;160(3):513-21.

Ruck C, Svanborg P, Meyerson BA. Lesion topography in capsulotomy for refractory anxiety--is the right side the right side? *Stereotact Funct Neurosurg.* 2005;83(4):172-9.

Rylander G. Försök med gammakapsulotomi vid ångest- och tvångsneuroser. *Lakartidningen.* 1978; 75(7):547-549.

Sacks HS, Chalmers TC, Smith H. Randomized versus historical controls for clinical trials. *Am J Med.* 1982; 72:233-40.

Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA.* 1995; 273:408-12.

Shavitt RG, Belotto C, Curi M, Hounie AG, Rosario-Campos MC, Diniz JB, Ferrao YA, Pato MT, Miguel EC. Clinical features associated with treatment response in obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry.* 2006 Jul-Aug;47(4):276-81.

Shavitt RG, Ferrão YA, Bravo, MC, Belotto C, Lopes Jr A, Miguel EC. Transtorno obsessivo-compulsivo resistente: conceito e estratégias de tratamento. *Rev Bras Psiquiatr.* 2001; 23(Suppl. II):52-7.

Spiegel EA, Wycis HT, Freed H, Orchnik C. The central mechanism of the emotions; (experiences with circumscribed thalamic lesions). *Am J Psychiatry.* 1951;108(6):426-32.

Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AJ. Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *Science.* 1947; 106:349-50.

Steketee G. Disability and family burden in obsessive-compulsive disorder. *Can J Psychiatry.* 1997; 42(9):919-28.

Steriade M, Amzica F. Intracortical and corticothalamic coherency of fast spontaneous oscillations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996; 93(6):2533-8.

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.* 2003 Dec;26(4):293-9.

Talairach J. *Lobotomie préfrontal limitée par électrocoagulation des fibres thalamo-frontales a leur émergence du bras antérieur de la capsule interne.* In: IV Congrès Neurologique International; 1949; Paris: Masson; 1949.

Tippin J, Henn FA. Modified leukotomy in the treatment of intractable obessional neurosis. *Am J Psychiatry.* 1982 Dec;139(12):1601-3.

Turón VJ, Salgado P. Estrategias terapéuticas en el trastorno obsesivo-compulsivo refractario. In: Ruiloba JV, Berrios GE, editors. *Estados obsesivos.* 2.^a ed. Barcelona: Masson, 1995. p.397-416.

World Health Organization. *Scientific Group on Treatment of Psychiatric Disorders: evaluation of methods for the treatment of mental disorders.* Geneva: 1991.

Yakovlev PI. Motility, behavior and the brain. *J Nervous Ment Dis.* 1948; 107(4):313-35.

Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry.* 1978;133:429-35.