

**Estimulação Cerebral Profunda em Transtorno Obsessivo Compulsivo –
Um Estudo de Revisão Sistemática****Deep Brain Stimulation in Obsessive Compulsive Disorder - A Systematic
Review Study**

DOI:10.34119/bjhrv3n6-045

Recebimento dos originais: 12/10/2020

Aceitação para publicação: 12/11/2020

Luiz Henrique Salamoni Abad

Médico Neurocirurgião e Professor da UNIPAC – Juiz de Fora
Instituição: Universidade Presidente Antônio Carlos (UNIPAC)
Endereço: Av. Juiz de Fora, 1100 - Granjas Bethânia, Juiz de Fora - MG
E-mail: dr.lhabad@gmail.com

João Vítor Andrade Fortuna Abrantes

Graduando em Medicina da UNIPAC – Juiz de Fora
Instituição: Universidade Presidente Antônio Carlos (UNIPAC)
Endereço: Av. Juiz de Fora, 1100 - Granjas Bethânia, Juiz de Fora - MG
E-mail: joao_fortuna7@hotmail.com

Dominique Hayduk Montecino

Graduanda em Medicina da UNIPAC – Juiz de Fora
Instituição: Universidade Presidente Antônio Carlos (UNIPAC)
Endereço: Av. Juiz de Fora, 1100 - Granjas Bethânia, Juiz de Fora - MG
E-mail: domimontecino@gmail.com

Gabriel Rodrigues Carvalho

Graduando em Medicina da UNIPAC – Juiz de Fora
Instituição: Universidade Presidente Antônio Carlos (UNIPAC)
Endereço: Av. Juiz de Fora, 1100 - Granjas Bethânia, Juiz de Fora - MG
E-mail: rodriguescarvalhog@gmail.com

Laura Assis de Castro Paletta

Graduanda em Medicina da UNIPAC – Juiz de Fora
Instituição: Universidade Presidente Antônio Carlos (UNIPAC)
Endereço: Av. Juiz de Fora, 1100 - Granjas Bethânia, Juiz de Fora - MG
E-mail: paletta360@gmail.com

Rafaela Alvarenga Leão Couto Marques

Graduanda em Medicina da UNIPAC – Juiz de Fora
Instituição: Universidade Presidente Antônio Carlos (UNIPAC)
Endereço: Av. Juiz de Fora, 1100 - Granjas Bethânia, Juiz de Fora - MG
E-mail: rafaelaleaoc@gmail.com

Daniel Pedrosa Cassiano

Graduando em Medicina da UNIPAC – Juiz de Fora
Instituição: Universidade Presidente Antônio Carlos (UNIPAC)
Endereço: Av. Juiz de Fora, 1100 - Granjas Bethânia, Juiz de Fora - MG
E-mail: pedrosa.medicina@gmail.com

Bruno Ribeiro de Lima

Graduando em Medicina da UNIPAC – Juiz de Fora
Instituição: Universidade Presidente Antônio Carlos (UNIPAC)
Endereço: Av. Juiz de Fora, 1100 - Granjas Bethânia, Juiz de Fora - MG
E-mail: brunoribeirodelima@hotmail.com

RESUMO

O Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC) é uma condição crônica incapacitante em que 40-60% dos pacientes não respondem adequadamente ao tratamento farmacológico com inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS). Ademais, aproximadamente 10% têm TOC refratário ao tratamento [6]. Portanto, há uma demanda por estratégias alternativas no tratamento da doença. A Estimulação Cerebral Profunda (ECP) tem sido um dos métodos prósperos entre os pacientes refratários ao tratamento conservador. Essa revisão de literatura tem como objetivo avaliar o efeito da ECP e comparar resultados clínicos entre pacientes com TOC avaliando os prós e contras desse tratamento inovador. Foram utilizados artigos publicados no PubMed, na seleção de um total de seis estudos, originais e de revisão, de pacientes diagnosticados com TOC submetidos à ECP. Além disso, os métodos utilizados foram baseados exclusivamente em estudos de 2016 a 2020, excluindo-se quaisquer artigos sem a utilização de ECP nos pacientes com TOC. Destaca-se a utilização do software de cirurgia BrainLab iPlan Stereotaxy e da tractografia como ferramentas para a seleção do alvo e planejamento da trajetória. As evidências apontam para o núcleo subtalâmico como o alvo de estimulação mais favorável, embora os ensaios clínicos ainda estejam em andamento. A ECP é uma área de desenvolvimento promissor para a ciência e para os pacientes com TOC refratário ao tratamento, no entanto, as limitações aparentes ensejam novos estudos.

Palavras-chave: Transtorno Obsessivo Compulsivo, Estimulação Cerebral Profunda.

ABSTRACT

Obsessive compulsive disorder (OCD) is a chronic disabling condition in which 40-60% do not respond well to serotonin reuptake inhibitors and approximately 10% have treatment refractory OCD [6]. Therefore, there is a demand for alternative strategies in treating OCD. Deep brain stimulation (DBS) has been one of the promising methods amongst the treatment-refractory patients. This review aims to assess the effect of DBS and compare clinical results between patients with OCD evaluating the pros and cons of this innovative treatment. We included papers published in “PubMed”, selecting a total of six studies with patients diagnosed with OCD who underwent DBS. Additionally, the methods utilized included studies exclusively from 2016 to 2020, excluding any papers without the utilization of DBS in OCD. The stereotactic brain surgery software BrainLab iPlan Stereotaxy and tractography used for target selection and the planned trajectory. The evidences points to the subthclamic nucleos as the most favorable stimulation target, although testing trials are still ongoing in most cases. This is an exciting area of development in research for the treatment-refractory OCD patients, nevertheless the limitations demonstrate the need for further studies.

Keywords: Obsessive-Compulsive Disorder, Deep Brain Stimulation.

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC) é um distúrbio neuropsiquiátrico complexo, cujas principais características envolvem pensamentos persistentes e intrusivos (obsessões), bem como comportamentos repetitivos e ritualísticos (compulsões). O TOC tem um impacto severo na qualidade de vida do indivíduo, figurando entre os transtornos psiquiátricos crônicos mais incapacitantes [3].

A etiologia e neurobiologia do TOC ainda não são muito bem estabelecidas, mas evidências crescentes apontam para uma relação com a disfunção do circuito orbitofrontal-subcortical, também denominado circuito córtico-estriado-tálamo-cortical [4], responsável pela flexibilidade comportamental e aprendizagem reversa. Quanto aos estudos de neuroimagem, os pacientes com TOC geralmente apresentam hipermetabolismo predominante nas regiões corticais frontais, cíngulo anterior, tálamo e núcleo caudado [1].

A farmacoterapia de escolha para o TOC é realizada com doses altas de antidepressivos, sendo os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) e a clomipramina (antidepressivo tricíclico) as drogas de primeira linha [4]. Os pacientes também se beneficiam da terapia cognitivo-comportamental. Entretanto, cerca de 40-60% não conseguem alcançar uma resposta satisfatória ao tratamento [6], seja porque são intolerantes aos efeitos adversos da medicação ou porque melhoram apenas parcialmente e continuam a reclamar de sintomas persistentes que prejudicam seu bem-estar.

Nesse contexto, estratégias alternativas são necessárias para tratar o TOC resistente. Assim, a Estimulação Cerebral Profunda (ECP) apresenta-se como opção terapêutica aos pacientes refratários ao tratamento convencional. Trata-se de técnica neurocirúrgica com implantação estereotáxica de eletrodos que enviam impulsos elétricos para áreas corticais e subcorticais profundas, com o objetivo de alterar a atividade de áreas disfuncionais, principalmente do circuito córtico-estriado-tálamo-cortical [2]. Dessa forma, diferentes locais vêm sendo testados a fim de se estabelecer o alvo ideal para a ECP [6]. O presente estudo objetiva, através de revisão sistemática, analisar a atual situação da ECP no tratamento do TOC, avaliando seus resultados clínicos.

2 OBJETIVO

Através da revisão bibliográfica, o trabalho visa concluir pontos em comum no tratamento de TOC por ECP, seus sucessos e insucessos, trazendo à tona a discussão acerca da aplicabilidade das técnicas descritas.

3 MÉTODOS

O presente estudo consiste em revisão bibliográfica na qual foram incluídos artigos publicados nas bases de dados PubMed. Foi realizada busca com os descritores “obsessive-compulsive disorder”, “treatment refractory patients” e “deep brain stimulation”, nos anos de 2016 a 2020. Na primeira pesquisa foram encontrados 73 resultados. Utilizado o filtro adicional “free full text”, foram obtidos 36 resultados. Após leitura dos títulos e resumos, foram excluídos 21 trabalhos que não possuíam relação direta com o objeto do estudo. Dos 15 trabalhos triados para leitura completa, foram selecionados um total de 6 estudos, originais e de revisão, que se enquadravam na problemática em tela sobre pacientes diagnosticados com TOC e refratários ao tratamento convencional que foram submetidos à ECP.

4 RESULTADOS

Os estudos analisados abordaram não somente a aplicabilidade da ECP no tratamento do TOC, mas versaram também sobre a técnica correta, os principais alvos de estimulação e ferramentas acessórias.

O tratamento do TOC utilizando a ECP, bem como outras técnicas invasivas, teve indicação apenas nos casos refratários ao tratamento clínico convencional [4], sendo necessário critérios clínicos para gravidade, cronicidade, deficiência e refratariedade [6], tendo como critério objetivo passível de ser utilizado a evidência de três tentativas de tratamento com ISRS, incluindo clomipramina por pelo menos 10-12 semanas nas doses máximas, associação das drogas com neuroléptico e no mínimo de 16-20 sessões de terapia cognitivo-comportamental [3].

As contraindicações mais bem estabelecidas ao uso da ECP incluíram pacientes com menos de 18 anos, comorbidades importantes, diagnóstico de doenças psiquiátricas significativas e doenças neurológicas ou médicas instáveis [6].

Os trabalhos demonstram que duas áreas principais de estimulação foram estudadas de forma mais ampla. Primeiro, a região estriatal, incluindo o ramo anterior da cápsula interna, a cápsula ventral, o núcleo accumbens, o núcleo leito da estria terminal e o núcleo caudado

ventral. A segunda área principal estudada foi o núcleo subtalâmico [6], que é um conhecido alvo de ECP em pacientes com Doença de Parkinson precoce e avançada [3].

A maioria dos estudos e casos relatados sobre o uso de ECP no TOC utilizaram coordenadas estereotáxicas para identificação das áreas a serem estimuladas [6], sendo que em um caso descrito o uso do software neurocirúrgico BrainLab iPlan Stereotaxy foi usado para seleção do alvo e planejamento de trajetória, auxiliando no processo [5]. Por outro lado, novos estudos relataram a colaboração da tractografia como ferramenta mais específica na orientação e direcionamento da ECP, uma vez que fornece gráficos tridimensionais e reconstrução das fibras da substância branca cerebral via imagem por ressonância magnética, caracterizando estudo mais individualizado, considerando a variabilidade anatômica de cada paciente [6].

Os resultados sobre o local mais apropriado para a ECP no tratamento do TOC refratário não foram conclusivos, uma vez que existe falha em destacar a superioridade de um alvo ao revés de outro. Em que pese o núcleo subtalâmico, aparentemente, ter se apresentado como a região estimulada com maior sucesso para o tratamento da desordem neurológica, existem questões a serem consideradas, tais como o fato da maioria dos testes serem abertos, e os raros que possuem controle adequado não conseguirem destacar o alvo mais eficiente [6]. Além disso, os estudos são heterogêneos em termos de design de eletrodo e parâmetros de estimulação, bem como os pacientes também são clinicamente heterogêneos [5]. Nesse sentido, mesmo quando a localização anatômica é definida por algum protocolo específico, a versatilidade da colocação do dispositivo é a primeira fonte de preocupação, devido à variabilidade entre operadores e anatomia individual [6].

Assim, levantou-se a possibilidade do alvo correto para a estimulação cerebral profunda ser diferente de paciente para paciente, devido ao sucesso no tratamento pela ECP em determinadas áreas e o insucesso apresentado em casos semelhantes, demonstrando a necessidade de um maior estudo e aprimoramento do planejamento operatório para pacientes que sofrem de TOC de resposta refratária ao tratamento clínico [5].

Os estudos avaliaram os resultados nos tratamentos do TOC com ECP através da Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS), escala que examina compulsões e obsessões em 10 itens e é amplamente utilizada para a avaliação do TOC [4]. Em que pesem as divergências entre os resultados, não houve diferença significativa na redução da escala no que tange ao alvo de estimulação, sendo que a eficácia e tolerabilidade dos vários alvos são comparáveis [4].

Ainda que tenha restada dúvida a respeito do local exato de implantação dos eletrodos, houve consenso na literatura analisada sobre os benefícios do uso da ECP no TOC refratário. Os dados foram divergentes, variando numa redução na escala Y-BOCS de no mínimo 35% [4], chegando a uma diminuição de até 96,08% da escala [6].

Entre as complicações documentadas relacionadas a ECP, foram destacadas hemorragia intracerebral, infecções e hipomania transitória induzida por estimulação [3]. Entretanto, nos diversos estudos, todas tiveram baixa incidências.

Por fim, a terapia cognitivo-comportamental foi descrita como forma de otimizar o gerenciamento pós-operatório em ECP para TOC como incremento a estratégia [5].

5 CONCLUSÃO

O TOC é um distúrbio grave e crônico, com implicância direta na saúde social, interferindo na qualidade de vida do paciente e seu impacto familiar. Através de uma combinação de mecanismos, esta disfunção atua levando a uma ruptura do processamento de informações dos processos associativos e límbico. A ECP destaca-se como alternativa de tratamento para casos refratários ao tratamento convencional de TOC, levando à redução dos sintomas críticos obsessivos-compulsivos.

O alvo ideal para a estimulação ainda não é bem definido. Ainda que o núcleo subtalâmico aparente ser, em alguns estudos, o local mais favorável, não houve de maneira global diferença significativa nos resultados entre as diferentes áreas estimuladas.

Os benefícios da ECP para o TOC refratário se mostraram consistentes, entretanto tais resultados devem ser analisados com cautela, haja vista a heterogeneidade dos estudos e das técnicas empregadas, bem como deve ser considerado o aspecto individual de cada paciente. A compreensão dos circuitos cerebrais relacionados pode oferecer novas direções, incluindo preditores clínicos e a progressão do trabalho com o paciente. O futuro parece promissor, mesmo que estudos clínicos mais bem conduzidos sejam necessários.

REFERÊNCIAS

[1] Azriel A, Farrand S, Di Biase M, Zalesky A, Lui E, Desmond P, Evans A, Awad M, Moscovici S, Velakoulis D, Bittar RG. Tractography-Guided Deep Brain Stimulation of the Anteromedial Globus Pallidus Internus for Refractory Obsessive-Compulsive Disorder: Case

Report. *Neurosurgery*. 2020 Jun 1;86(6):E558-E563. doi: 10.1093/neuros/nyz285. PMID: 31313803.

[2] Maarouf M, Neudorfer C, El Majdoub F, Lenartz D, Kuhn J, Sturm V. Deep Brain Stimulation of Medial Dorsal and Ventral Anterior Nucleus of the Thalamus in OCD: A Retrospective Case Series. *PLoS One*. 2016 Aug 9;11(8):e0160750. doi: 10.1371/journal.pone.0160750. PMID: 27504631; PMCID: PMC4978440.

[3] Mulders AEP, Plantinga BR, Schruers K, Duits A, Janssen MLF, Ackermans L, Leentjens AFG, Jahanshahi A, Temel Y. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in obsessive-compulsive disorder: Neuroanatomical and pathophysiological considerations. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016 Dec;26(12):1909-1919. doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.10.011. Epub 2016 Nov 10. PMID: 27838106.

[4] Rapinesi C, Kotzalidis GD, Ferracuti S, Sani G, Girardi P, Del Casale A. Brain Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder (OCD): A Systematic Review. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17(8):787-807. doi: 10.2174/1570159X17666190409142555. PMID: 30963971; PMCID: PMC7059162

[5] Real E, Plans G, Alonso P, Aparicio MA, Segalàs C, Cardoner N, Soriano-Mas C, López-Solà C, Menchón JM. Removing and reimplanting deep brain stimulation therapy devices in resistant OCD (when the patient does not respond): case report. *BMC Psychiatry*. 2016 Feb 6;16:26. doi: 10.1186/s12888-016-0730-z. PMID: 26852116; PMCID: PMC4744631.

[6] Tastevin M, Spatola G, Régis J, Lançon C, Richieri R. Deep brain stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019 May 15;15:1259-1272. doi: 10.2147/NDT.S178207. PMID: 31190832; PMCID: PMC6526924.