

**Estimulação Cerebral Profunda -  
Depressão e no Transtorno Obsessivo Compulsivo**



## Sumario

Conflito de interesse:.....	6
INTRODUÇÃO .....	7
REFERÊNCIAS .....	96
ANEXO I .....	102

# Estimulação Cerebral Profunda - Depressão e no Transtorno Obsessivo Compulsivo

**Autoria:** Sociedade Brasileira de Neurocirurgia

**Participantes:** Cukiert A, Botelho RV, Bernardo WM.

**Elaboração final:** 01 de setembro de 2016.

## Método de coleta de evidências:

Esta diretriz seguiu padrão de uma revisão sistemática com recuperação de evidências baseada no movimento da Medicina Baseada em Evidências (*Evidence-Based Medicine*), em que a experiência clínica é integrada com a capacidade de analisar criticamente e aplicar de forma racional a informação científica, melhorando assim a qualidade da assistência médica. A MBE utiliza provas científicas existentes e disponíveis no momento, com boa validade interna e externa, para a aplicação de seus resultados na prática clínica.<sup>1,2</sup>

As revisões sistemáticas são consideradas, atualmente, o nível I de evidências para qualquer questão clínica por sumarizarem sistematicamente informações sobre determinado tópico através de estudos primários (ensaios clínicos, estudos de coorte, casos-controle ou estudos transversais), utilizando-se de uma metodologia reprodutível, além de integrar informações de efetividade, eficiência, eficácia e segurança.<sup>1,2</sup>

Utilizamos a forma estruturada de formular a pergunta sintetizada pelo acrônimo P.I.C.O., onde o **P** corresponde ao paciente com **Depressão ou Transtorno Obsessivo Compulsivo**, **I** de intervenção de **Estimulação Cerebral Profunda**, **C** de comparação com **Simulação de Estimulação Cerebral**

**Profunda**, e **O** de desfecho **Clínico**. A partir da pergunta estruturada identificamos ou descritores que constituíram a base da busca da evidência nas bases de dados: Medline-Pubmed, Embase e Cochrane. Assim, foram selecionados após os critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão), 21 estudos para responder à dúvida clínica (**Anexo I**).

## Dúvida Clínica:

Pacientes com Depressão ou Transtorno Obsessivo Compulsivo podem se beneficiar da Estimulação Cerebral Profunda?

## Grau de recomendação e força de evidência:

- A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C: Relatos de casos / estudos não controlados.

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## **Objetivo:**

Identificar a melhor evidência disponível na atualidade, relacionada ao uso da Estimulação Cerebral Profunda em pacientes com Depressão ou Transtorno Obsessivo Compulsivo.

## **Conflito de interesse:**

Nenhum conflito de interesse foi declarado pelos participantes.

# INTRODUÇÃO

Transtornos depressivos graves constituem a forma mais frequente de doença psiquiátrica, com uma prevalência de cerca de 15%. Na maioria dos casos, a doença pode ser eficazmente tratada com uma combinação dos fármacos disponíveis, tais como antidepressivos e psicoterapia. Em aproximadamente 10% dos casos, contudo, a doença torna-se crônica e em grande parte refratária. Esses pacientes são candidatos a medidas não farmacológicas, em particular, a eletroconvulsoterapia (ECT) ou, em centros especializados, a estimulação do nervo vago ou estimulação magnética transcraniana. A ECT é eficaz, mas pode apresentar um alta índice de recorrência e rejeição por parte do paciente. A estimulação cerebral profunda poderia, potencialmente, abrir novas oportunidades terapêuticas como uma estratégia eficaz de longo prazo, com poucos efeitos adversos<sup>3</sup>.

O Transtorno obsessivo-compulsivo é uma doença psiquiátrica, relativamente comum, com uma prevalência de cerca de 2%. Clinicamente manifesta-se na forma de pensamentos obsessivos, com início entre a infância e a idade adulta. Há alta comorbidade com depressão, mas também com ansiedade e transtornos de personalidade. Os doentes com distúrbio obsessivo-compulsivo tem um desequilíbrio de condução das vias córtico-tálamo-corticais, com uma ausência resultante de inibição. Há desregulação dos sistemas serotoninérgico e dopaminérgico. Estes pressupostos são baseados no efeito positivo conhecido do inibidor seletivo da recaptção da serotonina (ISRS), da cloridrato de clomipramina, e de alguns neurolépticos. Além destas abordagens de tratamento farmacológico, a eficácia terapêutica pode ser alcançada com a terapia cognitivo comportamental. Embora 70% a 80% dos pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo respondem bem à terapia cognitivo



comportamental e farmacoterapia, os demais apresentam uma grave doença crônica. Estes pacientes eram previamente candidatos a procedimentos neurocirúrgicos. Entre estas técnicas, que envolvem a produção de lesões irreversíveis, está a capsulotomia anterior bilateral, que teve a mais elevada índice de sucesso (mais de 60%). Estes dados foram obtidos em estudos longitudinais, sob condições não controladas. Relatos de Estimulação cerebral profunda (ECP) no tratamento de doentes com transtorno obsessivo compulsivo refratário foram publicados continuamente desde 1999. Muitas das publicações são relatos de casos<sup>3</sup>.

A Estimulação cerebral profunda (ECP) é um procedimento neurocirúrgico reversível, que consiste na implantação de eletrodos em localizações anatômicas específicas, e transmitir um impulso elétrico de intensidade e frequência variáveis através desses eletrodos. A ECP induz um campo elétrico,

que altera os padrões complexos de ação neuronal e, portanto, modifica a atividade dos circuitos neuronais. A ECP tem sido utilizada para o tratamento de tremor essencial refratário e está aprovada para a doença de Parkinson e distonia. Em 2009, a ECP foi aprovada para o tratamento de forma intratável de transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) na Europa e nos EUA. Desde meados de 1960, observou-se que a estimulação tanto aguda como crônica podem induzir alterações de humor, incluindo hipomania, disforia e anedonia. Uma série de grupos de pesquisa estão investigando diferentes locais para a implantação de eletrodos: 1. Área Subcingulada-Broadmann 25 (SCG 25): demonstrou-se o papel essencial do córtex cingulado subgenuar em atitudes normais ou patológicas de humor. Além disso, outros estudos indicaram uma associação entre uma resposta clínica aos antidepressivos e diminuição do metabolismo em áreas límbicas e estriatal (subgenuar córtex cingulado,

hipocampo, ínsula, e pallidum) e aumento no metabolismo em áreas corticais dorsais (parietal, pré-frontal, anterior, e córtex cingulado posterior); 2. Cápsula ventral anterior interna/ventral estriatal (VC/VS): o córtex pré-frontal dorsal e ventral foram definidos como disfuncionais, através de estudos de neuroimagem, em pacientes com transtornos do humor. Essas regiões são conexões de um circuito corticostriatal talamocortical que também inclui componentes do estriado e tálamo. Esse alvo para a ECP foi definido após estudos de capsulotomia por gamma-knife para Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC). Nos pacientes com TOC primário, uma melhora significativa foi observada em sintomas depressivos, levando à investigação desta meta na Depressão. Estudos de neuroimagem funcional em indivíduos submetidos à ECP mostraram ativação do córtex pré-frontal ventral, estriado e tálamo durante a estimulação aguda do alvo VC/VS; 3. O Núcleo accumbens (NAC) e estriado

ventral: o circuito do estriado ventral e NAC tem sido associado com o vício de drogas e depressão. O estriado ventral NAC recebe projeções principalmente do córtex cingulado anterior, córtex insular e córtex orbitofrontal. O NAC então projeta para o núcleo dorsomedial do tálamo por meio da área tegmental ventral, pallidum ventral, e substância negra, que em troca projeta de volta para o córtex pré-frontal, córtex órbito-frontal, córtex cingulado anterior, a amígdala e o hipotálamo, formando o circuito límbico dos gânglios da base; 4. Pedúnculo inferior talâmico (ITP): o ITP é um feixe de fibras que conecta o sistema tálamo ao córtex orbitofrontal. Este sistema induz a sincronização electrocortical e permite que a inibição de estímulos irrelevantes, determine a atenção seletiva. O ITP foi identificado como um alvo potencial para a estimulação na depressão; 5. A Habenula lateral (LH): tem sido proposta como um alvo para ECP, já que o complexo nuclear habenular projeta para o locus coeruleus, córtex dorsal

medial frontal, córtex orbitofrontal, ínsula e áreas mesolímbicas, e tegmento ventral/tronco cerebral.

O implante de eletrodos ECP e baterias é um procedimento neurocirúrgico complexo. Sob a orientação estereotáxica, dois eletrodos são colocados em estruturas profundas do cérebro, em relação a um conjunto de pontos de referência anatômicos. Dois neuroestimuladores programáveis são implantados na região torácica sob a clavícula e são conectados ao eletrodo correspondente por fios de extensão sob anestesia geral. Ajuste ambulatorial sistemático dos parâmetros de estimulação (contatos ativos, amplitude, duração, frequência) e frequentes acompanhamentos são necessários, especialmente durante os primeiros 6-12 meses após o implantação. As índices de complicações cirúrgicas são bastante variáveis, e incluem hemorragia intracraniana, infecções e, raramente, acidente vascular cerebral, erosão pelo eletrodo, ou migração do

eletrodo. Do ponto de vista psiquiátrico, existe um risco de desenvolver sintomas de mania ou hipomania, ansiedade, depressão ou agravamento, mas estes sintomas são, em geral transitórios e respondem a modificações nos parâmetros de estimulação. Suicídios foram reportados em pacientes com distúrbios de movimento e depressão implantados com ECP em alvos diferentes<sup>4</sup>.

Embora a estimulação cerebral profunda (ECP) seja um procedimento invasivo, esta provoca poucos efeitos adversos. O espectro de efeitos indesejados podem ser classificados em três tipos: as complicações da intervenção cirúrgica, os problemas puramente técnicos e os efeitos adversos da estimulação em si. A introdução dos eletrodos pode resultar em hemorragia intracerebral, dependendo do cirurgião e do centro, o que pode ser esperado em 0,2% a 5% das operações. A hemorragia intracerebral pode levar a sintomas

neurológicos focais como disartria, hemiparesia, ou afasia, ou até mesmo à morte. A infecção pós-operatória através dos materiais implantados ocorre em 2% a 25% dos casos, mas o risco pode ser consideravelmente reduzido pela administração perioperatória de antibióticos sistêmicos. Problemas relacionados ao aparelho, como quebra do eletrodo e falha do neuroestimulador estão diminuindo rapidamente em consequência dos avanços técnicos. Os efeitos indesejáveis de estimulação variam amplamente, dependendo do alvo anatômico, mas são reversíveis por cessação do estímulo. Sintomas relacionados à estimulação, neurológicos, como a discinesia, disartria, apraxia palpebral e, menos frequentemente, andar instável, muitas vezes resolvem-se espontaneamente, mas podem regredir particularmente com modulação da estimulação. Atenção está sendo dada para alterações do estado mental. Juntamente com descrições de efeitos positivos sobre a depressão e

ansiedade, aumento do uso de ECP tem sido acompanhado por um número crescente de relatos de indução de alterações comportamentais, estados depressivos, e estados de mania. Até o momento, no entanto, estes efeitos indesejáveis têm sido sistematicamente registrados apenas para as intervenções no núcleo subtalâmico. Ao longo de um período de observação de 10 anos, uma meta-análise do ECP na doença de Parkinson, descreveu os seguintes efeitos adversos psiquiátricos: depressão em 2% a 4% dos casos, mania, em 0,9% a 1,7%, alterações emocionais em 0,1% a 0,2%, e 0,3% em suicídio e 0,7%. A estimulação subtalâmica pode aumentar o risco de suicídio. Os efeitos adversos foram em regra apenas transitórios, e na sua maior parte resolvidos com o ajuste dos parâmetros de estimulação, ou tolerados pelos pacientes por causa dos efeitos predominantemente positivos<sup>3</sup>.



## **RESULTADOS DAS EVIDÊNCIAS SELECIONADAS**

**Pacientes com Depressão podem se beneficiar da estimulação cerebral profunda?**

Pacientes (n: 20) com transtorno depressivo maior (mais de 1 ano), e resistentes ao tratamento (antidepressivos, psicoterapia e eletroconvulsoterapia) recebem ECP no giro cingulado subcaloso (SCG). A resistência ao tratamento, pode ser definida como falta de resposta a um mínimo de quatro tratamentos diferentes, incluindo a farmacoterapia

antidepressiva na dose e duração suficientes, psicoterapia e terapia electroconvulsiva. As avaliações psiquiátricas e ajustes do estimulador foram realizados 1, 2, e 4 semanas após a cirurgia, a cada duas semanas, durante 3 meses, e depois mensalmente até 12 meses. O desfecho primário foi a percentagem de doentes que alcançou 50% ou mais de redução na gravidade da depressão, medida pelo escore HRSD-17 (definida como resposta), com um resultado secundário daqueles que alcançaram remissão clínica (definida como uma pontuação HRSD-17 de 7 ou menos). Sob anestesia local, um sistema estereotáxico foi utilizado, com implante de eletrodos quadripolares no giro cingulado subcaloso (SCG). Um gerador de pulso interno programável de dois canais foi implantado. Os pacientes tiveram alta entre o 2º e 5º dias pós-operatórios. Os pacientes receberam estimulação monopolar contínua em configurações que variaram de 3,5 V a 5,0 V, com a largura do pulso fixado em

90 microssegundos e a frequência de 130 Hz. A pontuação média total do HRSD-17 nos pacientes melhorou significativamente em todos os pontos de tempo examinados, após 1 mês ou mais, em relação à pontuação de base. Após 1 semana de estimulação, 40% dos pacientes foram considerados respondedores e um paciente estava em remissão. A índice de resposta caiu para 30% com um paciente em remissão, 2 semanas após a cirurgia. A partir de 2 semanas a 6 meses após a cirurgia, uma proporção crescente de pacientes melhorou, quando 60% dos pacientes preencheram os critérios de resposta e de 35% de remissão clínica. Em 12 meses, 55% dos pacientes responderam ao tratamento e 35% atingiram ou estavam dentro de 1 ponto de remissão (score de 8 ou menos na escala HRSD-17). Dos pacientes que preenchiam os critérios para resposta aos 6 meses, 72,7% também apresentaram critérios para resposta em 12 meses, enquanto que 33%, dos pacientes que não foram

considerados respondedores em 6 meses, obtiveram resposta em 12 meses. A estimulação cerebral profunda foi associada com a melhora global na sintomatologia depressiva medida pelo humor, ansiedade, somáticas e subcomponentes do sono. O benefício em cada um dos grupos de sintomas está associado com o tempo após o início do estímulo. A melhora máxima do componente de humor ocorreu após 3 meses. Tempos mais longos foram necessários para atingir melhorias máximas em ansiedade, sono, e sintomas somáticos. Em relação aos eventos adversos, 20% dos pacientes apresentaram infecção, 5% convulsão, 20% cefaleia ou dor no local do implante do gerador, 35% dos casos não apresentaram eventos adversos e não houve efeito cognitivo ou hipomania<sup>5</sup>(B).

Pacientes (n: 15) entre 18 e 55 anos de idade, com história de pelo menos 5 anos de depressão crônica ou recorrente (dois ou mais anos em episódio atual),

definida pela aplicação do instrumento DSM-IV, e em regime estável de medicamentos psicotrópicos, por pelo menos 6 semanas antes da entrada no estudo. Os pacientes também necessitavam pelo menos 21 pontos em uma escala de 24, na avaliação de depressão de Hamilton (HDRS). Este limiar foi escolhido para permitir a inclusão de pacientes parcialmente responsivos ao tratamento atual. Tentativas de tratamento anteriores devem ter incluído: 1) Tratamentos adequados (> 6 semanas a dose máxima recomendada ou tolerada) de medicamentos antidepressivos primários de pelo menos três diferentes classes, 2) Testes adequados (> 4 semanas) de aumento/combinção de estratégias, utilizando um antidepressivo primário com pelo menos dois outros agentes diferentes, 3) Pelo menos um tratamento adequado da ECT (seis ou mais tratamentos bilaterais) e 4) O tratamento adequado da psicoterapia (pelo menos 20 sessões com um terapeuta

experiente). Os eletrodos foram implantados bilateralmente na cápsula ventral anterior interna/ventral estriatal VC/VS com técnica estereotáxica guiada por imagem. Foram utilizados neuroestimuladores implantáveis colocados bilateralmente sob anestesia geral. Teste intra-operatório de estímulo foi realizado após a implantação, com o paciente acordado e capaz de responder às perguntas. O objetivo do teste era identificar os locais de contato que produziram melhorias agudas de humor e redução da ansiedade, sem efeitos adversos significativos. Observações comuns durante a estimulação intra-operatória incluía melhor aguda do humor, espontânea, sorrindo, ansiedade reduzida e aumento da energia e consciência. Efeitos adversos ocorreram, como taquicardia, aumento da ansiedade, sensação de calor/suor, perseverança na fala e efeitos motores faciais. Depois de uma fase de recuperação pós-operatória (2-4 semanas), os pacientes foram submetidos a

estimulação ambulatorial por várias horas durante vários dias, para estabelecimento de parâmetros seguros e efetivos. Uma vez que as configurações apropriadas foram identificadas, os indivíduos entraram na fase de estimulação crônica. Durante esta fase, eles voltaram, pelo menos mensalmente para avaliação e classificação do dispositivo. Modificações nas configurações de estimulação, mais comumente a amplitude ou largura de pulso, foram permitidos durante esta fase para mitigar os efeitos adversos e para otimizar a eficácia. Múltiplos instrumentos foram selecionados para avaliação dos resultados: o HDRS (medida primária), a *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS), e a avaliação global da Escala de Função (GAF). Os efeitos do tratamento com ECP foram também avaliados categoricamente, com resposta definida como uma redução de 50% das escalas de avaliação de depressão em relação à linha de base pré-operatória

de cada paciente individual. Remissão foi definida como uma pontuação de 10 ou inferior para ambos os MADRS e HDRS. As índices de resposta e remissão foram determinadas separadamente para cada escala de avaliação. O mais longo período de acompanhamento foi de 51 meses, com um último seguimento médio de 23,5 ( $\pm$  14,9) meses. O período de tratamento acumulado foi de 353 meses de experiência com pacientes ECP. Regimes de antidepressivos foram realizadas estável ao longo dos primeiros 6 meses de estimulação em 75% dos pacientes. A média de pontuação pré-implantação MADRS para os indivíduos foi de  $34,8 \pm 7,3$ ; basal médio nas HDRS foi de  $33,1 \pm 5,5$ . Os escores para ambas as medidas diminuíram com o tratamento ECP (MADRS e HDRS). A redução sustentada na pontuação foi observada ao longo do tempo, com boa concordância entre estas duas medidas. A redução máxima em ambas as escalas (aproximadamente 50%) foi obtida em 3 meses e foi mantida por 12



meses. A redução média de  $16,6 \pm 2,2$  na pontuação MADRS foi observada entre o início e tratamento da fase, o que correspondeu a uma redução média de 46,6%. A média de pontos na HDRS diminuiu  $14,4 \pm 2,0$  (41,9%). Na auto avaliação, o questionário de sintomas depressivos-SR e a Impressão Global do Paciente de Gravidade da doença foram avaliados em 6 meses. No questionário para os escores de sintomas depressivos houve melhora significativa de 47,47 para 33,27 em 6 meses ( $p = 0,008$ ). Na Impressão do Paciente de Gravidade Global da Doença, a pontuação melhorou 5,27 para 3,87 ( $p = 0,006$ ). Após 3 meses de estimulação, a GAF média aumentou de  $43,4 \pm 0,7$  (linha de base) a  $58,4 \pm 2,2$ , com o mesmo nível de melhoria mantida por 12 meses. Em média, um aumento de  $12,9 \pm 2,0$  pontos na GAF foi observada entre o início e o fim tratamento ( $p < 0,0009$ ). Após 1 mês de ECP ativa, 26,7% dos pacientes apresentaram 50% ou mais de redução no critério MADRS para a resposta

clínica, com 20% atingindo o critério correspondente em HDRS. Índices de resposta e de remissão em ambas as escalas foram semelhantes ao longo do tempo, embora um pouco menor para o HDRS. Para os pacientes, as índices de resposta aos 3 meses, 6 meses, e no último seguimento foram de 53,3%, 46,7% e 53,3%, respectivamente, no MADRS e 46,7%, 40%, e 53,3%, respectivamente, sobre o HDRS. As índices de remissão para o MADRS foram de 33,3% em 3 meses, 26,6% em 6 meses, e 33,3% na última observação. As índices de remissão correspondentes avaliados com a HDRS foram de 20% em 3 e 6 meses e 40% no último seguimento. Os principais eventos adversos foram: relacionados com a ECP (dor occipital, fratura do eletrodo e hipomania); síncope; agravamento da depressão; e insônia<sup>6</sup>(B).

Pacientes (n: 20) com diagnóstico de transtorno depressivo maior [diagnóstico pelo instrumento DSM-IV-TR, com episódio depressivo atual de duração > 1

ano, com ausência de resposta, documentada, a pelo menos quatro tentativas de tratamento adequados (farmacoterapia, a ECT, e psicoterapias), e escore HAM-D com pontuação  $\geq 20$ ] receberam estimulação cerebral profunda através de implante no giro cingulado subcalosal. A cada visita anual, o 36-item *Short-Form Health Survey* (SF-36), além do HAM-D, eram aplicados aos pacientes. O desfecho primário de eficácia foi a percentagem de doentes que responderam durante o tempo de acompanhamento. Os desfechos secundários foram a percentagem de doentes em remissão, a mudança absoluta no HAM-D durante 3 anos, e mudanças no funcionamento da linha de base no SF-36. A duração média de acompanhamento pós-cirúrgico após o implante da ECP foi de 42,1 meses. O seguimento foi de 841 meses, ou 70 pacientes-ano. A percentagem de pacientes que responderam foi de 62,5% após 1 ano, 46,2% depois de 2 anos, 75,0% depois de 3 anos, e 64,3% na última consulta de

acompanhamento. Na análise por intenção de tratamento, um padrão semelhante de índices de resposta foi observado, com 55% após 1 ano, 45% após 2 anos, 60% ao fim de 3 anos, e 55% na visita de seguimento último. A maioria (70%) dos respondedores nas visitas de acompanhamento subsequentes também haviam sido respondedores há 1 ano. As índices de remissão ao longo do tempo também se mantiveram: 18,8% após 1 ano, 15,4% depois de 2 anos, de 50% após 3 anos, e 42,9% na última visita de seguimento. As pontuações no escore HAM-D foram significativamente menores do que no início do estudo ( $p < 0,001$ ), apesar de não diferir significativamente das pontuações no ano 1, 2 e 3. Ao longo de 3 anos, pontuações HAM-D diminuíram de forma significativa ( $p < 0,001$ ) em relação à pontuação de base. Em relação ao SF-36 houve efeito significativo sobre os domínios do funcionamento social ( $p < 0,05$ ) e da saúde mental ( $p = 0,05$ ), bem como sobre a dimensão da saúde

física ( $p = 0,05$ ). Durante o seguimento, 40% dos pacientes foram hospitalizados (motivos psiquiátricos ou clínicos não relacionados com o procedimento)<sup>7</sup>(B).

Foram submetidos a estimulação cerebral profunda com implante no Núcleo accumbens (NACC), pacientes (n: 11), entre 32 e 65 anos de idade, com uma pontuação mínima no HDRS 28-itens (HDRS28), de 21, e uma pontuação na Avaliação Global da Função abaixo de 45, com pelo menos mais de quatro episódios de transtorno depressivo maior (TDM) ou depressão crônica há mais de 2 anos; 45 anos após primeiro episódio de TDM; falta de resposta a tratamentos adequados com antidepressivos primários de pelo menos três classes diferentes; uma tentativa de tratamento adequado com ECT (46 tratamentos bilaterais); uma tentativa adequada de psicoterapia individual (420 sessões); nenhuma co-morbidade psiquiátrica e livre de drogas ou em regime de drogas estável há pelo menos 6 semanas antes do início da ECP. Foram

implantados eletrodos ECP bilaterais. A estimulação foi permanente, começando com parâmetros de amplitude de 2 V, largura de pulso de 90 ms, e frequência de 130 Hz. Após um teste intra-operatório, a estimulação foi desligada durante 1 semana para permitir a consolidação do tecido em torno das pontas de eletrodos e para controlar os efeitos micro-lesionais. Uma semana após a operação, esta configuração ECP foi retomada e a tensão foi sucessivamente aumentada em 2-4 V. Os parâmetros de estimulação foram mantidos constantes durante 4 semanas, aproximadamente, a fim de recuperar as observações dos primeiros efeitos agudos e sub-agudos (por exemplo, melhoria em impressão clínica, avaliada pela HDRS). A estimulação foi sempre bilateral e simétrica. O configuração individual ótima da ECP foi mantida constante em cada paciente, pelo menos, um mês antes e durante o final do seguimento. Tratamento farmacológico adicional foi mantido constante pelo

menos 6 semanas, antes e após a cirurgia. O desfecho primário foi a resposta ao antidepressivo (redução de 50% de gravidade de sintomas depressivos avaliada pelo HDRS28 (28-itens) ou remissão (HDRS-escore <10). Os pacientes foram classificados como respondedores e não-respondedores com relação à sua resposta no mês 12 após a cirurgia. Resultado secundário mediu-se MADRS e a Escala de Ansiedade de Hamilton (HAMA). Dos pacientes, 45,5% atingiram o critério de resposta no 1º ano. Durante o segundo ano, o status da resposta manteve-se estável em todos os pacientes. A média de pontuação total HDRS28 foi significativamente melhor, sob estímulo, em todos os pontos no tempo. As respostas foram detectadas após o primeiro mês de estimulação na amostra como um todo (HDRS28 pontuação: 32,2 (DP 5,5) na linha de base, 23,2 (DP 5,6) depois de 1 mês) e permaneceu estável durante o período de acompanhamento (HDRS28-score: 20,2 (DP 7,5) após 1 ano, 19,5

(SD 9) depois de 2 anos, 22,1 (DP 13,4) no último acompanhamento). Respondedores em 12 meses permaneceram respondedores aos 24 meses e no último acompanhamento, e não respondedores mantiveram seu status respectivamente. Os eventos adversos foram relacionados ao procedimento cirúrgico (olho edemaciado, disfagia, dor), diretamente pela mudança de parâmetros (eritema, aumento transitório da ansiedade ou tensão, sudorese, dentro de minutos a algumas horas), ou não relacionado com o tratamento de ECP (por exemplo, gastrite, fratura de perna, hérnia de disco). Todos os efeitos secundários relacionados com o tratamento ECP foram transitórios, ou poderiam ser interrompidos imediatamente, por meio de alteração de parâmetro, para que os pacientes não sofram quaisquer efeitos adversos permanentes<sup>8</sup>(**B**).



Utilizando-se os seguintes critérios de inclusão: idade entre 18 a 70 anos; Depressão ou Transtorno Bipolar, identificados através da entrevista clínica estruturada com o DSM-IV8 e confirmada por psiquiatras; episódio depressivo atual com duração mínima de 12 meses e não respondedor a pelo menos quatro tratamentos antidepressivos adequados (pontuação 3 ou superior na história do tratamento antidepressivo e verificado através de registros médicos); intolerância a eletroconvulsoterapia ou incapacidade de receber a eletroconvulsoterapia; Escala Hamillton (17-itens) de Avaliação da Depressão (HDRS) com pontuação  $\geq 10$  de 20; pontuação HDRS pré-operatória  $\geq 20$  na média entre 4 semanas no pré-operatório e 30% ou menos do que a pontuação mais baixa; Avaliação Global do Funcionamento (GAF)  $\leq 11$  de 50, os pacientes (n: 17) foram submetidos a estimulação cerebral profunda (ECP), por técnica esterotáxica, do giro cingulado subcaloso (SCG). As fases do cuidado incluíram

avaliação pré-operatória por 4 semanas; cirurgia; estimulação simulada por 4 sem. Os pacientes receberam anestesia local ou geral, e os eletrodos quadripolares ECP foram implantados bilateralmente. Testes Intraoperatórios de contatos individuais foram realizados em 70% dos pacientes, utilizando os parâmetros semelhantes aos da estimulação crônica (130 Hz, 90-ms por largura de pulso, 4-8 mA, aproximadamente 2 a 5 minutos de estimulação ativa em cada contato). Após a colocação do eletrodo, um pulso de gerador implantável foi colocado na região infraclavicular, com o paciente sob anestesia geral, e conectado aos eletrodos ECP, com estimulação ativa por 24 semanas. Os pacientes receberam alta hospitalar após 3 dias de estimulador desligado. Após a cirurgia, os pacientes entraram uma fase de 4 semanas de estimulação simulada, com avaliação semanal. Os pacientes foram informados de que eles estavam sendo randomizados para receber estimulação ativa ou simulada, por

4 semanas, mas todos os pacientes receberam estimulação placebo. Após essas 4 semanas, todos os pacientes receberam 24 semanas de estimulação, com avaliação há cada 1 a 2 semanas. A estimulação crônica, bilateral, monopolar, foi utilizada, com parâmetros iniciais de 130 Hz, 91- $\mu$ s largura de impulso, e de 4 mA (mA) de corrente. Houve uma tentativa de interrupção por 4 semanas, mas devido à recorrência dos sintomas depressivos, esta foi abortada, permanecendo a estimulação ativa, e avaliações mensais, por 3 meses, depois a cada 3 meses por 9 meses, e depois a cada 6 meses. Outras alterações nos parâmetros ECP foram permitidos durante esta fase. Além disso, mudanças de medicação e psicoterapia foram autorizados a critério da equipe de estudo e fornecedores dos pacientes primários de tratamento psiquiátrico. Medidas de eficácia incluíram o escore HDRS, o questionário de Depressão de Beck II (BDI-II), e o escore GAF. Para o HDRS e BDI, as pontuações mais altas

indicam maior gravidade da depressão. Para o GAF, as pontuações inferiores indicam o aumento da gravidade dos sintomas ou disfunção. A pontuação de GAF de 50 ou inferior indica sintomas graves ou disfunção psicossocial, pontuações de 51 a 60 indicam sintomas moderados/ disfunção, de 61 a 70 indicam sintomas leves/disfunção, e  $\geq 71$  indicam ausência ou sintomas transitórios ou disfunção mínima. Em cada visita de estudo, os pacientes foram questionados em detalhes sobre eventos adversos (EAs), e a escala de Avaliação de Mania de Young foi administrada. Um EA foi definido como uma mudança indesejada no estado físico ou mental, que justifica avaliação ou intervenção clínica. O EA grave foi definido como um EA, que resultou em morte, perda permanente da função biológica, ou a necessidade de prolongamento da hospitalização. Os EA graves foram caracterizados por serem provavelmente ou definitivamente relacionados à cirurgia, ao dispositivo

ECP, ou à estimulação. Ocorreu melhoria significativa em todas as medidas, sem diferenças clinicamente significativas, ou estatisticamente significativa entre os grupos de Transtorno Bipolar ou Depressão. A contagem de HDRS diminuiu significativamente desde o início até ao fim da fase de 4 semanas de estimulação simulada ( $p = 0,02$ ). Em comparação com o final da fase de simulada, a redução na pontuação de HDRS após 4 semanas de estimulação ativa não apresentou redução significativa ( $p = 0,06$ ). Em comparação com os valores basais, a pontuação média HDRS reduziu 43,6%, 43,0% e 70,1% pela 24<sup>a</sup> semana, de 1 ano, e 2 anos de tempo de seguimento, respectivamente. Remissão e resposta foram observadas em 18% e 41% após 24 semanas, em 36% e 36% depois de 1 ano, e 58% e 92% após 2 anos de estimulação ativa. Pontos de corte do HDRS foram utilizados para agrupar pacientes em remissão (HDRS < 8), depressão leve (HDRS entre 8 e 15), ou moderada a grave (HDRS

> 15) em cada ponto de seguimento. Todos os pacientes que chegam ao ponto de tempo de 2 anos estavam em remissão ou tiveram apenas sintomas depressivos leves. Nenhum dos pacientes descreveram efeitos negativos da estimulação aguda. Eventos adversos ocorreram em 65% dos pacientes, sendo 76% com pelo menos 1 evento adverso grave, não relacionado à estimulação ativa. No intra-operatório ocorreu hemorragia. Ocorreram ainda infecções e ideação suicida durante o período de estimulação<sup>9</sup>(B).

Os critérios de inclusão para pacientes (n: 4) serem submetidos a Estimulação Cerebral Profunda foram: presença de transtorno depressivo maior, conforme determinado pela Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV, depressão grave, com uma pontuação mínima de 20 (de 52) no 17-item Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D-17); resistência ao tratamento, conforme determinado pela falta de resposta a quatro diferentes classes de

antidepressivos, à psicoterapia ou tratamento com eletroconvulsoterapia em dose e duração adequados, e idade entre 20 e 60 anos. A intervenção estereotáxica inseriu eletrodos quadripolares ECP, que foram implantados bilateralmente no giro cingulado subcaloso (SCC). Após 3 dias os eletrodos de ECP foram ligados ao gerador de impulsos implantável, sob anestesia geral. Os pacientes receberam alta hospitalar 1 a 2 dias após o implante do gerador de impulsos com o estimulador desligado. A otimização dos parâmetros de estimulação elétrica foi realizada durante os primeiros 3 meses após a implantação do sistema de ECP. Estimulação monopolar foi aplicada, sendo ajustada a largura de pulso (60-450 us), a frequência (2-185 Hz) e a amplitude (0-10,5 V). Na 1<sup>a</sup> semana, cada eletrodo foi testado para efeitos imediatos sobre o humor usando a escala afetiva positiva e negativa (PANAS) 20 e a escala análoga visual (VAS). A escala EVA foi utilizada para avaliar os humores

seguintes: tristeza, felicidade, raiva, medo, ansiedade e estado de alerta. O parâmetro ótimo foi selecionado com a mais baixa amplitude necessária para provocar um efeito positivo e o mais alto limiar de efeito adverso. Durante as semanas 2 a 7, diferentes frequências de estimulação (0, 5, 20, 50, 130 e 185 Hz), foram testados de forma aleatória, com frequência de largura de impulso em 90  $\mu$ s e amplitude de 5 V constante, sendo avaliadas as respostas clínicas e de humor, utilizando o PANAS, VAS e HAM-D-17. Durante as semanas 8 a 11, as larguras de impulso foram alteradas, mantendo a frequência constante, a 130 Hz. Várias larguras de pulso foram testadas (0, 90, 150, 270, 450  $\mu$ s). Para larguras de impulso até 150  $\mu$ s, a tensão foi de 5 V. Na semana 12, os parâmetros de estimulação ótimos, para cada paciente, foram selecionados com base na frequência específica ou largura de pulso, que foi associada a 50% de redução na pontuação HAM-D-17 em relação à linha de base pré-tratamento,



e que foi associada à resposta de humor máxima em qualquer um dos instrumentos (VAS ou PANAS). Por um período de 6 meses todos os pacientes receberam estimulação contínua, usando os parâmetros de estímulo que foram considerados ótimos. A eficácia clínica foi avaliada a cada 2 semanas usando os instrumentos HAM-D-17, MADRS e HAM-A. Todos os pacientes apresentaram resposta máxima no modo feliz (VAS-H) para larguras de pulso mais longo (270 ou 450  $\mu$ s) e 75% dos casos mostraram uma redução de 50% na HAM-D-17. Dos pacientes, 50% atingiram o critério de resposta clínica (redução de 50% no HAM-D-17 em relação à linha de base), e 25% atingiu uma resposta parcial de redução de 35% no HAM-D-17. Não houve resposta em 25% dos casos. A ansiedade, com tontura e desmaio, foi o evento adverso que ocorreu em 25% dos pacientes<sup>10</sup>(**B**).

Pacientes (n: 10) entre 32 e 65 anos de idade receberam ECP no Núcleo accumbens (NACC). Todos preencheram os critérios diagnósticos para o transtorno depressivo maior (TDM), tipo unipolar, e estavam em um episódio atual diagnosticado com a entrevista clínica estruturada para o DSM-IV (transtornos do Eixo I [SCID-I] e do Eixo II [SCID-II] ). A pontuação mínima em 28 itens, pela Escala de Depressão de Hamilton (HDRS28) foi de 21 e a Avaliação Global de Função foi abaixo de 45. Outros critérios de inclusão foram pelo menos quatro episódios de TDM ou episódio crônico há mais de 2 anos, e mais de 5 anos após o primeiro episódio de TDM; falta de resposta a tratamentos adequados (> 5 semanas em dose máxima recomendada ou tolerada) de antidepressivos primários, de menos de pelo menos três classes diferentes; falta de resposta a tratamentos adequados (mais de 3 semanas com a dose normalmente recomendada ou máxima tolerada) de

aumento/combinção de um antidepressivo primário utilizando pelo menos dois diferentes agentes de aumento/combinção (lítio, T3, estimulantes, neurolépticos, anticonvulsivantes, cloridrato de buspirona, ou um segundo antidepressivo primário); uma intervenção adequada da ECT (mais de seis tratamentos bilaterais); uma intervenção adequada de psicoterapia individual (mais de 20 sessões com um psicoterapeuta experiente), e ausência de comorbidade psiquiátrica, livre de drogas ou regime estável de droga pelo menos 6 semanas antes de início do tratamento. Eletrodos bilaterais de ECP foram implantados, utilizando um guia estereotáxico. Avaliações psiquiátricas e de ajuste de parâmetros foram realizadas semanalmente durante o primeiro e o segundo mês após o início estimulação e até metade de um ano a cada 2 semanas. A partir de 7 meses até 2 anos, os pacientes foram monitorados mensalmente. Para capturar potenciais efeitos da operação, os pacientes foram

avaliados diariamente, na semana após a cirurgia, quando nenhum estímulo ocorreu. O desfecho primário foi a resposta antidepressiva (50% de redução da gravidade dos sintomas de depressão, avaliado pelo HDRS28) ou a remissão (escore HDRS28 inferior a 10). Os pacientes foram classificados como respondedores e não respondedores com relação à sua resposta ao mês 12 após cirurgia. Desfechos secundários incluíram *Montgomery Asberg Depression Rating Scale* (MADRS), Escala de Ansiedade de Hamilton (HAMA), *Beck Depression Inventory* (BDI), o questionário de auto avaliação de sintomatologia depressiva (IDSSR), a Lista de Sintomas-90 Itens (SCL-90), e a lista de atividades positivas modificado de acordo com Hautzinger. Além disso, a informação preliminar sobre a segurança do método de tratamento foi registrada. A estimulação foi aplicada com pulso de estimulação começando com a parâmetros de amplitude de 2 V, largura de pulso de 90 µseg, e

frequência de 130 Hz. Após uma avaliação intra-operatória, a estimulação foi desligada para permitir a consolidação das lesões. Uma semana após a cirurgia, a ECP foi retomada e a tensão foi sucessivamente aumentada de 2 a 4 V. A medida primária de eficácia foi de uma redução de 50% no HDRS28 (respondedores). Os doentes foram classificados como respondedores e não respondedores em relação à sua resposta à ECP em 12 meses. Dos pacientes, 50% atingiram a resposta. Por um período de um mês, 30% dos pacientes foram classificados como em remissão ( $\text{HDRS28} \leq 10$ ). A média na pontuação total HDRS28 foi significativamente melhor sob estímulo em todos os momentos. Benefícios foram observados após 1 mês de estimulação em toda a amostra (pontuação HDRS28: 32,5 no início do estudo, 23,8 após 1 mês) e permaneceu estável durante o período de acompanhamento (pontuação HDRS28: 20,8 após 1 ano). Os efeitos adversos foram relacionados com o procedimento cirúrgico

(edema ocular, disfagia, dor), com a alteração de parâmetros (eritema, aumento transitório da ansiedade ou da tensão, suores), ou não relacionados com o tratamento de ECP (gastrite e fratura na perna). Todos os efeitos secundários relacionados com o tratamento ECP foram transitórios, ou poderiam ser interrompidos imediatamente, por meio de alteração de parâmetro, para que os pacientes não sofram quaisquer efeitos adversos permanentes. Houve evento adverso de tentativa de suicídio, não relacionado à ECP. Ambos os eventos não foram relacionados a mudanças de parâmetros. Ambos os pacientes também tinha tentado o suicídio anteriormente<sup>11</sup>(**B**).

Homens e mulheres (não grávidas), em idade entre 30 e 60 anos (n: 22); diagnosticados com transtorno depressivo maior, e episódio único ou recorrente pelo critério DSM-IV-TR derivados da MINI; primeiro episódio de início antes dos 35 anos; doença crônica com episódio atual de duração  $\geq 24$  meses ou

doença recorrente com pelo menos um total de quatro episódios durante a vida (incluindo episódio atual  $\geq$  12 meses); resistência documentada a pelo menos 4 tratamentos de depressão na vida; terapia cognitivo-comportamental considerada eficaz; forma de tratamento no episódio atual: resistência documentada (ou seja, a persistência do episódio depressivo maior) para um mínimo de três tratamentos de depressão adequados, de pelo menos três diferentes categorias de tratamento (SSRIs, TCAs, outros antidepressivos, a adição de lítio, inibidores da MAO irreversíveis); adequação dos tratamentos definidos por uma pontuação de pelo menos 4 de acordo com os critérios ATHF no episódio atual: resistência documentada a ECT (pelo menos 6 sessões [ou seja, uma pontuação mínima de 3 de acordo com os critérios ATHF]) ou  $<$  6 tratamentos se houver clara evidência de incapacidade de tolerar mais, ou tratamento recusado; Avaliação Global de Função com Pontuação  $<$  50; escore

Modificado do Mini-Exame do Estado Mental  $\geq 27$ ; em regime de medicação estável atual ou livre de medicação antidepressiva  $\geq 4$  semanas. A cirurgia foi realizada por técnica estereotáxica, com inserção dos eletrodos bilaterais no giro cingulado subcaloso (SCC). Os parâmetros de estimulação foram escolhidos com base em experiência anterior e nas respostas dos pacientes à estimulação por um período de 1-2 semanas. O HRSD-17 foi o desfecho primário, e a resposta foi definida como uma redução mínima de 50% na pontuação HRSD-17 da linha de base (RESP50). O escore HRSD-17 foi aplicado no início e em 3, 6, e 12 meses após a ECP. A proporção de doentes no grupo de RESP50 foi de 57% após 1 mês, 48% em 6 meses, e 29% aos 12 meses. O declínio médio na pontuação HRSD-17 foi de: aos 2 meses, houve uma redução de  $40,3\% \pm 29,8\%$ . Aos 6 meses, a queda foi de  $43,3\% \pm 31,3\%$ , e em 12 meses foi de  $41,4\% \pm 23,0\%$ . As reduções na sintomatologia



depressiva foram associadas a melhorias na gravidade da doença e melhorias globais nos pacientes. O suicídio foi o efeito adverso mais grave, não relacionado à ECP. Náuseas e vômitos ocorreram em 35% dos pacientes<sup>12</sup>(**B**).

A estimulação cerebral profunda, apesar de ainda não ser aprovada pela FDA, é uma técnica invasiva reversível, que envolve o implante estereotáxico de eletrodos alimentados por um gerador de pulsos para as regiões específicas do cérebro disfuncionais, implicadas em transtornos do humor, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, transtornos do movimento, e outros transtornos neuropsiquiátricos. O implante, em pacientes com depressão, de eletrodos ECP, no Núcleo accumbens (NACC), determina em 12 meses, em 50% dos casos, redução de 50% no escore HDRS, com aumento significativo nas atividades de lazer. No entanto, o pequeno tamanho da amostra limita a interpretação dos resultados, e pesquisas com amostras maiores são

necessárias. Verificou-se que os pacientes tratados com ECP no giro cingulado subcaloso leva a resposta variável com o tempo: 57 % em 1 mês, 48% em 6 meses, e 29% em 12 meses. A índice de resposta após 12 meses de ECP aumentou para 62% quando redefinida como uma redução no nível de referência HRSD de 40% ou mais. Além disso, a redução nos sintomas depressivos estavam associados com a melhora na gravidade da doença em pacientes que responderam à cirurgia<sup>13</sup>(B).

O conhecimento de que pacientes com depressão grave podem se beneficiar da neurocirurgia lesional, tem motivado a adoção de ECP como uma forma reversível e adaptável de tratamento. Com base na presença de desregulação neuronal nos circuitos límbicos e os efeitos positivos lesionais, áreas-alvo diferentes para ECP em distúrbios depressivos tem sido discutidas: núcleo ventral estriado accumbens; cíngulo subgenua; globo pálido interno; pedúnculo

talâmico inferior; córtex cingulado rostral e habênula lateral. Estudos epidemiológicos avaliaram o uso da ECP no núcleo ventral estriado accumbens e no cíngulo sub-genuar, mas apenas relatos de casos estão disponíveis para o pedúnculo talâmico inferior e para o globo pálido interno. O estímulo no cíngulo subgenuar em 65% dos pacientes com depressão refratária determina melhora dos sintomas após 6 meses. Há uma redução média de 71% na pontuação na Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D). Sem prejuízo cognitivo detectado após 12 meses; e as funções de memória, por vezes negativamente impactadas pela ECT, permaneceram inalteradas. Após 6 meses, houve uma redução de pelo menos 50% na escala HAM-D em 60% dos pacientes, e 35% dos pacientes preencheram os critérios para a remissão (HAM D-score <7). Nenhum dos pacientes apresentou disfunção cognitiva. O núcleo accumbens constitui um centro de interface entre os circuitos neuronais

emocional, límbico, e motor, sendo crucial na experiência de recompensa a estímulos hedonistas. Esta informação estimulou o uso da ECP no núcleo, com efeitos positivos espontâneos, e dentro de uma semana a pontuação da HAM-D diminuiu em média de 42%. Quando o estímulo foi descontinuado sob condições duplo-cegas, 75% dos casos se deterioraram, com interrupção dos procedimentos. A correlação entre a estimulação e depressão (HAM-D score) foi significativa ( $p < 0,01$ ), demonstrando a eficácia da estimulação no núcleo accumbens. Todos os pacientes responderam ao tratamento sem efeitos adversos graves. Ao lado de uma redução de 50% na pontuação do HAM-D em 50% dos pacientes, houve ansiólise distinta (medido através da Escala de Ansiedade de Hamilton), no período de 1 ano de observação. Há relato do tratamento ECP em pacientes deprimidos, com área de destino da cápsula interna ventral/ventral striatum, obtendo redução nos sintomas ao longo do

período de observação de seis meses: a pontuação da HAM-D caiu em 42%<sup>3</sup>(B).

Qual é a eficácia da ECP como uma terapia aguda antidepressiva? No maior estudo aberto relatados até agora, 20 pacientes com Depressão resistente ao tratamento foram acompanhados por um ano após a cirurgia. Seis meses após a cirurgia, 60% dos pacientes preencheram os critérios de resposta e 35% de remissão alcançados. As melhorias na sintomatologia depressiva mantiveram-se estáveis durante o resto do período de 12 meses, com 55% dos pacientes atingindo os critérios de resposta. Resultados semelhantes observaram uma índice de resposta de 50%<sup>14</sup>(B).

Qual é a eficácia ECP como uma terapia de prevenção de recaídas? Pacientes que tiveram resposta precoce com ECP no giro cingulado subcaloso (SCG) eram mais propensos a manter a sua resposta, embora respondedores tardios

(resposta após 6 meses de ECP) também foram observados. Atualmente não existem estudos de prevenção de recaída, mas relatos de casos anedóticos sugerem recaída quando o dispositivo foi inadvertidamente desligado ou a bateria falhou, com um retorno à melhora dos sintomas quando o dispositivo é reativado <sup>14</sup>(**B**).

Quais são os efeitos adversos associados com ECP? Pós-operatório: dor ou desconforto, hemorragia intracraniana ou sub-cutânea e infecção no local intracraniano ou subclavicular. Sintomas emergentes de hipomania foram relatados em um número limitado de pacientes, incluindo aqueles com e sem história de transtorno bipolar. Acompanhamento de pacientes com testes neuropsicológicos não revelaram qualquer evidência de comprometimento cognitivo após 12 meses de ECP no SCG. Eventos adversos associados com ECP para o distúrbio bipolar, tremor essencial e distonia foram relatados em 10

anos de experiência, concluindo que a prevalência da depressão foi menor (2 a 4%) do que em pacientes com distúrbio bipolar que não receberam ECP, mas que o índice de suicídio parece ser elevado em comparação com a população em geral e os pacientes que não receberam ECP <sup>14</sup>(**B**).

## **Pacientes com Transtorno Obsessivo Compulsivo podem se beneficiar da Estimulação Cerebral Profunda?**

Os pacientes (n: 4) com diagnóstico de Transtorno Obsessivo Compulsivo; *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* (Y-BOCS) com pontuação > 25; Avaliação Global de Função (GAF) com pontuação < 44; e várias tentativas fracassadas de tratamento com medicamento antiobsessivo compulsivo em dosagem e duração adequados foram submetidos a estimulação cerebral profunda (ECP). Todos os pacientes haviam recebido pelo menos quatro medicamentos com eficácia comprovada no tratamento de TOC (três inibidores seletivos da recaptção da serotonina [ISRS] e cloridrato de clomipramina). Todos receberam tratamentos de duração > 12 semanas de doses máximas toleradas ou aprovadas, e todos tinham sido expostos a combinações de medicamentos (por exemplo, além de cloridrato de clomipramina ou ISRS,



agente serotoninérgico mais antipsicótico). Todos receberam pelo menos 12 semanas de terapia cognitivo-comportamental (TCC) para o TOC (exposição com prevenção de resposta) sem benefício significativo. Os desfechos primários foram a escala Y-BOCS e 17 itens da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D). A colocação estereotáxica dos eletrodos foi na base da cápsula interna, na sua junção com o nucleus accumbens, seguido da ligação a geradores de impulsos implantável. O uso da ECP foi realizado em três etapas: 1) exploratória: combinações de estimulação, estabelecendo parâmetros ao longo de 3 a 8 dias, para determinar a tolerabilidade e para avaliar os efeitos agudos; 2) duplo-cego controlada: 12 semanas com avaliação de efeitos de estimulação usando um design on-off; 3) estimulação aberta, procurando otimizar os resultados, ajustando a estimulação a condições, farmacoterapia e terapia comportamental. O principal objetivo foi detectar

qualquer evidência de eficácia potencial, e se especificamente a ECP poderia ser realizada comparativamente à capsulotomia anterior tradicional, para a qual é um tratamento substituto em potencial. A literatura indica que a capsulotomia anterior produz uma melhoria de 35% nos sintomas de TOC, e em cerca de 45% dos pacientes que recebem a operação. O desfecho primário utilizado, portanto foi a porcentagem de melhoria em relação ao início dos sintomas de TOC, medida pela escala Y-BOCS, calculado-se a porcentagem de pacientes que atingiram melhora de 35% nesta medida. Na fase exploratória, os efeitos colaterais foram mais proeminentes em amplitudes elevadas e configurações monopolares. As respostas de sintomas agudos foram observadas em 25% dos casos, com episódio marcante de humor elevado, aumento da atividade e redução no nos sintomas de TOC. A elevação do humor diminuiu quando os estimuladores foram desligados e retornou quando foram novamente ligados. A

pontuação HAM-D foi 21 no início do estudo, 10 depois do primeiro dia de teste agudo, e 5 e 3 no final dos 2 dias seguintes, quando as mudanças de humor mais intensas ocorreram. Na fase duplo-cega, as pontuações Y-BOCS no início e ao longo dos quatro períodos on-off, demonstra uma resposta clínica significativa em 50% dos casos. Houve um declínio clinicamente detectável e significativo nos sintomas do TOC durante a fase inicial, no período cego ON (17% de melhoria na Y-BOCS, com declínio de 36-30) e um claro agravamento dos sintomas (Y-BOCS aumentou para 32, HAM-D aumentou de 24 para 29, subjetivamente pior do que no início) quando se mudou para o período subsequente OFF. O Y-BOCS diminuiu mais com estimuladores ON (19,8%  $\pm$  29,8%) do que em OFF (10,5%,  $\pm$  17,8%). O HAM-D também diminuiu mais com estimulação ON (22,5%,  $\pm$  37,8%) do que com eles OFF (6,8%  $\pm$  16,5%). Durante o seguimento na fase aberta de estimulação, 25% dos pacientes

apresentou ao longo de um período de 7 meses, redução de 36% na pontuação Y-BOCS (a 23), e depois para 20 (44% de melhora em relação ao início), e HAM-D diminuiu de classificação em 58% (a 10). Os demais pacientes evoluíram com descontinuidade, sobretudo devido à associação à depressão, incluindo episódio de suicídio. Apesar da concomitância com depressão, houve pacientes com escore Y-BOCS reduzido em 73%<sup>15</sup>(B).

O diagnóstico em pacientes (N: 10) com TOC foi realizado utilizando o *Structured Clinical Interview* para DSM-IV, com nível mínimo de gravidade [medido pela escala *Yale-Brown Obsessive Compulsive* (YBOCS)] de pontuação 28. A resistência ao tratamento foi definida como a incapacidade de obter a melhora significativa do TOC após farmacoterapia, incluindo os esquemas adequados (com doses iguais ou, se toleradas, além da dose máxima recomendada), de ao menos três inibidores de recaptação da

serotonina (SRI), um dos quais tinha de ser a cloridrato de clomipramina. Tratamentos de associação de um SRI, com neurolépticos e com um benzodiazepínico, eram necessários, como também um mínimo de 20 sessões de terapia comportamental (exposição e prevenção de resposta). Todos os pacientes tinham TOC crônico, variando de 11 a 39 anos de duração. A gravidade inicial pré-cirúrgica na escala YBOCS foi 32 a 38. Houve seguimento de 80% por 36 meses, e 10% dos casos por 24 meses, com interrupção da estimulação em 20% dos casos, devido à falta de efeitos terapêuticos adequados. O alvo cirúrgico foi o braço anterior da cápsula interna imediatamente anterior à borda rostral da comissura anterior no plano coronal. No mesmo dia do implante estereotáxico, os neuroestimuladores foram conectados aos eletrodos, com ECP intra-operatória de 130 Hz, para larguras de pulso de 90 e 210  $\mu$ s, e a 2-6 V. Os efeitos mais comuns foram a melhoria

no humor e ansiedade, a espontaneidade, a expressividade, a fluência verbal e facial, juntamente com aumento da vigilância e da frequência cardíaca. As avaliações realizadas foram depois de cerca de 3 semanas de recuperação pós-operatória, e, em seguida, com 1, 3, 6, 16, 18, 24, 30, e 36 meses de ECP. O desfecho primário foi o YBOCS. Como a experiência clínica indica que os sintomas de depressão e ansiedade são associados a formas intratáveis de TOC, que se apresentam para a cirurgia, foi utilizada a escala *Hamilton Depression Rating* (HDRS)-24 e a escala Hamilton de Ansiedade (HARS) como instrumentos secundários. O estado funcional global foi avaliado com a Avaliação Global do Funcionamento (GAF). A média da pontuação YBOCS, na linha de base pré-implantação, era de 3.460, indicando doença grave. Em 3 semanas após a cirurgia, pouco antes do começo da estimulação, as pontuações foram 3.337, indicando que não há efeito apenas da inserção do

implante. As pontuações YBOCS diminuíram durante a ECP, atingindo 2.237 em 36 meses, sendo a média de  $2.500 \pm 1.600$  em 3 meses. Estratificando os pacientes por nível de redução em relação ao valor basal YBOCS pré-cirúrgica (< 25%, entre 25% e 35%, e  $\geq 35\%$ ), obteve-se o seguinte resultado: o número de respondedores  $\geq 35\%$  YBOCS aumentou de 10% em 1 mês, para 50% em 36 meses. O número de pacientes com < 25% na YBOCS declinou de 70% após 1 mês, para 25% em 36 meses. Em relação às comorbidades depressão e sintomas de ansiedade (24-itens HDRS-24 e HARS) durante a ECP, a linha de base pré-cirúrgica de HDRS-24 média era de 2.117, em três semanas após o implante, mas antes de estimulação, as pontuações eram de 1.997. Os escores de depressão diminuíram para 1.477 por 3 meses, após o que permaneceu essencialmente estável. Aos 36 meses, o escore HDRS-24 foi de 1.547. Ansiedade medido pelos HARS também melhorou durante o longo

período de ECP. Pontuações HARS foram 1.827 na linha de base pré-cirúrgica, diminuindo para 1.317, três semanas após o implante (antes ECP começou). Após 3 meses de ECP, a pontuação HARS foi de 907, e aos 36 meses, de 807. Em relação ao funcionamento global, as pontuações na GAF melhoraram significativamente ao longo do tempo durante a ECP, de 3.667 na linha de base pré-cirúrgica para 5.387 aos 36 meses. As complicações potenciais da ECP podem ser separadas naquelas relacionadas com o implante cirúrgico, a falha do dispositivo, e a estimulação em si. Com relação aos efeitos adversos da implantação: 10% de hemorragia intracerebral assintomática, 10% de única crise tônico-clônica intra-operatória generalizada após implante, e 10% de infecção de ferida cirúrgica superficial após a implantação. Em relação a efeitos adversos da estimulação: tristeza transitória, ansiedade e euforia ou vertigem. Os pacientes também apresentaram efeitos motores (sorriso unilateral



contralateral, e rigidez muscular em mandíbula com disartria). Sensações olfativas e gustativas, descritas como "química" ou "metálica". Todos esses efeitos adversos foram revertidos, normalmente dentro de segundos e sempre dentro de minutos, geralmente quando a ECP foi interrompida ou quando parâmetros foram mudados, mas às vezes espontaneamente. Não houve hipomania. Efeitos da interrupção ECP incluem: humor mais deprimido, piora aguda nos sintomas do TOC, com escore HDRS aumentando de 1.274, para 22.771 com a interrupção da ECP. Os pacientes foram monitorados com relação ao risco de suicídio. Nenhum paciente tornou-se agudamente suicida quando a ECP foi interrompida. Não houve quedas significativas de desempenho no nível cognitivo do grupo<sup>16</sup>(B).

Pacientes (n: 5), com idade média de 38 anos, foram submetidos à colocação ECP no membro anterior da cápsula interna e região do núcleo accumbens para

TOC I refratário ao tratamento (farmacológico e cognitivo comportamental). A duração média da doença era de  $17 \pm 4,1$  anos. O eletrodo de ECP foi colocado por estereotaxia na região da cápsula interna. Em cerca de 30 dias após a cirurgia, os pacientes foram randomizados para um escalonada ativação ECP (1 mês ou 2 meses). No retorno, os pacientes receberam estimulação simulada ou estimulação ativa da ECP. Cada paciente foi estudado em duas sessões (uma simulada / uma ativa ou duas ativas), e durante sessões de programação. A frequência de estimulação foi mantida constante a 135 Hz. Definições específicas para placebo, ativa e ECP simulada foram estabelecidas. Simulada e respostas placebo foram agrupados para uma análise ao se comparar com ECP ativa. A análise da ECP ativa comparada com simulada/placebo mostrou que a estimulação ativa foi significativamente associada com a resposta em todos os resultados medidos ( $p = 0,001$ )<sup>17</sup>(**B**).

Foram incluídos pacientes (n:18) com TOC refratário, com idade entre 18 e 60 anos, definido de acordo com os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quarta edição (DSM-IV), com uma duração da doença de mais do que 5 anos, uma pontuação na *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* (Y-BOCS) > 25 (em uma escala de 0 a 40, com valores menores indicam sintomas menos graves), ou uma pontuação > 15 (numa escala de 0 a 20), com uma pontuação sobre o Funcionamento *Global Assessment* (GAF) < 40 (numa escala de 1 a 90, com as contagens mais elevadas indicam níveis mais elevados de função), e uma pontuação de gravidade da doença *no Impression Clinical Global* (CGI), escala de mais de 4 (numa escala de 1 a 7, com escores mais altos indicando maior gravidade da doença). Critérios de inclusão adicionais eram a ausência de resposta à terapia medicamentosa após administração adequada de pelo menos três medicações (definida como mais

do que 12 semanas da dose máxima tolerada): serotonina, inibidor da recaptação da serotonina, cloridrato de clomipramina, com aumento de mais de um período de pelo menos 1 mês com risperidona ou pimozida, e um dos seguintes: lítio, clonazepam, cloridrato de buspirona, ou pindolol, falta de resposta à terapia cognitivo-comportamental (técnica de exposição e prevenção de resposta) ao longo de 1 ano de terapia, ou após 20 sessões com pelo menos dois terapeutas; estado cognitivo normal (uma pontuação de > 130 na Escala de Avaliação de Demência Mattis, que varia de 0 a 144, com escores menores indicando demência mais severa); achados normais na ressonância magnética do cérebro. O estudo teve desenho randomizado, duplo-cego, cross-over. Os pacientes foram distribuídos para um dos dois grupos: um grupo foi submetido a estimulação ativa seguida por um período de estimulação simulada (o grupo on-off) e o outro foi submetido a estimulação simulada seguido por um período

de estimulação-ativa (o grupo off-on). Um evento adverso foi classificado como grave se o paciente foi internado, se sequelas estavam presentes, ou se o evento foi considerado sério. O núcleo subtalâmico foi o alvo pré-operatório através de estereotaxia. A frequência e duração do impulso de estimulação foi de 130 Hz e 60 mseg, respectivamente, com a tensão ajustada para o paciente individual. O desfecho primário foi a alteração na pontuação Y-BOCS no final de cada período. A pontuação de Y-BOCS foi significativamente menor no final da estimulação ativa (no período de estimulação) do que no final da estimulação simulada (off-período de estimulação), com pontuação média de  $19 \pm 8$  vs  $28 \pm 7$ ,  $P = 0,01$ . A pontuação GAF (em que escores mais altos indicam maior níveis de funcionamento) foi significativamente maior após a estimulação ativa do que após estimulação placebo (média de pontuação no final de estimulação ativa,  $56 \pm 14$  vs  $43 \pm 8$ ,  $P = 0,005$ ). A pontuação de CGI (onde as pontuações mais

baixas indicam menor gravidade da doença) foi significativamente menor no final da estimulação ativa do que no final da simulação da estimulação ( $P = 0,008$ ), com melhora maior durante a estimulação ativa observada no on-off grupo do que no grupo off-on ( $P = 0,03$  para o efeito do período). Escores MADRS, a Escala Breve de Ansiedade, e a Escala de Incapacidade de Sheehan no final de estimulação ativa não diferiram significativamente a partir da pontuação no final da estimulação “simulada”. No final da primeira fase (3 meses após a randomização), 75% dos pacientes tiveram uma resposta tal como medido pelo índice de Y-BOCS e 100% apresentaram uma resposta após estimulação ativa (medida pela GAF). Além disso, 62% dos pacientes apresentaram um aumento da pontuação GAF para 51 após estimulação ativa, em comparação com 12% após a estimulação simulada. Quinze eventos adversos graves, dos quais quatro foram relacionados à cirurgia, foram

relatados em 60% dos pacientes. O evento mais grave foi uma hemorragia de parênquima cerebral, resultando em uma paralisia permanente em um dedo do paciente. Sete eventos motores transitórios e sintomas psiquiátricos induzidos pela estimulação ocorreram no primeiro mês de estimulação, de resolução espontânea ou rapidamente depois de ajuste da configuração. Durante o período de estimulação ativa, eventos adversos comportamentais foram relatados em 30% dos pacientes<sup>18</sup>(B).

A Estimulação cerebral profunda foi utilizada no tratamento de pacientes (n: 5) com média de idade de 36,8 anos, média de pontuação na escala *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* (Y-BOCS) de 35, média de 17,4 anos de história de TOC, e escore de Avaliação Global do Funcionamento (GAF) entre 10 a 30, diagnosticados por meio de uma entrevista psiquiátrica estruturada de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quarta edição

(DSM-IV-TR). Além disso, é necessário que o paciente tenha uma história de TOC há mais de 5 anos e uma pontuação Y-BOCS superior a 23, que representa condições graves ou extremas. Dois ou mais tratamentos farmacológicos, incluindo inibidores da recaptção da serotonina, neurolépticos, anticonvulsivantes, benzodiazepínicos e terapia cognitivo-comportamental, por um período de mais de 6 meses para cada julgamento havia sido tentada. Apesar deste tratamento, a redução de sintomas de pontuação era inferior a 30%, de acordo com Y-BOCS. Por estereotaxia foram localados eletrodos no pedúnculo talâmico inferior. Com o neuroestimulador (ECP) foram estabelecidos parâmetros ideais, evitando efeitos desconfortáveis, com redução subjetiva dos sintomas do TOC. Após a implantação, todos os pacientes foram mantidos fora de estimulação, durante 1 mês, durante um período de recuperação cirúrgica. Em seguida, os estimuladores foram ligados



por 1 ano. Parâmetros foram fixados em 5,0 V, 130 Hz, e 450 microssegundos. Os desfechos foram medidos pela escala Y-BOCS, escala GAF, e uma avaliação neuropsicológica, a cada três meses no período de estimulação. Foram observadas alterações significativas na pontuação Y-BOCS do teste de Friedman. Melhora dos escores na escala GAF, correlacionada com melhora nas relações familiares e sociais (o confinamento foi descontinuado e 60% dos pacientes retornaram ao trabalho). A pontuação Y-BOCS diminuiu de grave para sintomas leves ( $P = 0,001$ ). A pontuação na escala GAF aumentou de 20% para 70% ( $P = 0,0001$ ). Isso representa uma mudança de quase total dependência familiar e social para a independência quase normal em atividades de vida diárias. Inicialmente, os pacientes tinham graves deficiências na comunicação e nas relações sociais, incluindo aqueles no trabalho ou na

escola. Por 12 meses, esta condição melhorou de moderada a ligeira perturbação nas relações sociais<sup>19</sup>(**B**).

Os pacientes, com idade entre 18 e 65 anos, que foram diagnosticadas como tendo TOC primário segundo o DSM-IV, podem necessitar de tratamento com ECP. Apenas os pacientes com uma pontuação de pelo menos 28 na *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* (Y-BOCS), medido duas vezes por pelo menos 2 semanas de intervalo devem ser incluídos. Os pacientes devem ter pelo menos 5 anos de TOC, de experimentar prejuízo funcional significativo de acordo com o critério C do DSM-IV, e uma avaliação global de pontuação Função  $\leq 45$ . Refratariedade ao tratamento foi definida como qualquer resposta ou uma resposta insuficiente seguinte, pelo menos, a dois tratamentos, com um inibidor seletivo de receptação da serotonina, na dosagem máxima durante pelo menos 12 semanas, mais um tratamento com cloridrato de cloridrato de

clomipramina, pelo menos 12 semanas, e de pelo menos um tratamento com um antipsicótico atípico, durante 8 semanas, em combinação com um inibidor seletivo da recaptção da serotonina, e de pelo menos um tratamento com TCC por um mínimo de 16 sessões. Depois de implantação do eletrodo, os pacientes entraram numa fase aberta de 8 meses, durante os quais foram avaliados a cada duas semanas para a gravidade dos sintomas e dos parâmetros de estimulação ideais. Uma vez que um decréscimo inicial e substancial (em média, 6 pontos) na pontuação Y-BOCS tinha sido obtido, o qual era habitualmente após 8 semanas de estimulação, um programa de TCC padronizado foi adicionado (sessões semanais individuais de 60 minutos por 24 semanas). Após essa fase, os doentes entraram um 1 mês, de fase double-blind, placebo-controlada. Os pacientes foram aleatoriamente alocados para dois períodos de 2 semanas com os estimuladores cegamente ligados

(estimulação ativa) em um período, e desligado (simulação do estímulo), em outro período. Os pacientes foram avaliados três vezes (na linha de base, após um período de 2 semanas de estimulação ativa ou simulada, e após um segundo período de 2 semanas de estimulação invertida ativa ou placebo). O tratamento com TCC foi continuado durante o período de crossover. A implantação dos eletrodos foi realizada com técnica estereotáxica tendo como alvo o núcleo accumbens. Os parâmetros de estimulação foram padronizadas para uma frequência de 130 Hz, uma largura de impulso de 90 microsegundos e tensão de 5,0 V. Os sintomas obsessivo-compulsivos foram medidos usando o Y-BOCS, com escores que variam de 0 a 40; escores mais altos indicam sintomas mais graves. Os pacientes foram definidos como respondedores se eles tiveram uma redução na pontuação de pelo menos 35% (Y-BOCS). A depressão foi classificada usando a Escala de Hamilton para Depressão de 17-

itens (HAM-D), e a ansiedade foi avaliada usando a Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A). A escala *Sheehan Disability* foi usada para avaliar a deterioração geral sintomática e funcional, consiste de 3 classificações separadas que avaliam o efeito de sintomas no trabalho, na vida social e vida familiar. A estimulação na fase aberta resultou numa diminuição da pontuação média de Y-BOCS de  $15,7 \pm 10,8$  pontos (46%) ( $P = 0,001$ ). A análise revelou que 60% dos pacientes apresentam uma diminuição da pontuação de 35% na Y-BOCS, com uma média de aumento de  $23,7 \pm 7,0$  pontos (72%) em comparação com um decréscimo médio de  $5,4 \pm 3,1$  pontos (24%) no grupo de não respondedores. Na fase aberta, 30% dos pacientes chegaram a uma pontuação final Y-BOCS abaixo de 10 (redução média de 81%), 20% dos pacientes com pontuação Y-BOCS final entre 10 e 20 (redução média de 51%), 20% dos pacientes atingiram uma pontuação final Y-BOCS entre 20 e 30

(redução média de 22%), e 30% dos pacientes atingiram uma pontuação Y-BOCS final superior a 30 (redução média de 10%). Nenhum paciente piorou sob estimulação. Os pacientes que apresentam sintomas obsessivo-compulsivos, como perfeccionismo, necessidade de simetria, e procurar tranquilidade, tiveram uma diminuição média de 10% sobre o Y-BOCS. Uma redução significativa foi observada em todas as medidas de resultado. Na fase duplo-cega, a diferença de pontuação média de Y-BOCS entre a estimulação ativa e “simulada” em toda a amostra foi de  $8,8 \pm 9,1$  pontos ( $P = 0,003$ ). A diferença média na pontuação HAM-A entre a estimulação ativa e “simulada” foi de  $12,1 \pm 9,1$  ( $P = 0,01$ ), a diferença média na pontuação HAM-A entre ativos e estimulação placebo foi de  $11,3 \pm 7,2$  ( $P = 0,01$ ). A melhora observada na fase aberta foi mantida ao longo de 12 meses, na qual todas as medidas de resultados mostraram uma redução média estatisticamente significativa entre

os valores após a estimulação e os pré-operatórios de base. O mais proeminente evento transitório adverso relacionado com a estimulação foi o humor elevado ou hipomania. Humor elevado foi relatado com frequência na reativação da estimulação após um período sem estimulação. Outros eventos adversos foram alteração na libido e esquecimento leve<sup>20</sup>(**B**).

Todos os indivíduos eram adultos que reuniam os critérios DSM-IV para o TOC, com uma pontuação mínima de 28 no *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* (Y-BOCS). Devem ter um histórico de 5 anos de sintomas, refratário ao tratamento de TOC, com impacto funcional no paciente. No pós-cirúrgico de 30 dias, os pacientes foram randomizados para estimulação ECP ativa, tendo como alvo a cápsula ventral/ventral striatum, ou estimulação placebo. O resultado foi medido pela escala *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* (Y-BOCS), sendo a resposta definida como uma variação em porcentagem, a 35%

e uma pontuação efetiva  $\leq 16$  na avaliação. Descobriu-se que houve reduções significativas na pontuação Y-BOCS ao longo do tempo ( $p = 0,0392$ ), com queda de  $15,67 \pm 11,60$  após 12 meses de ativação. A resposta categórica e número de pacientes que atingiram uma pontuação Y-BOCS  $\leq 16$  para os 12 meses de ativação ECP foi: 67% dos pacientes preencheram os critérios para resposta (Y-BOCS mudança  $\geq 35\%$  da linha de base e Y-BOCS  $\leq 16$ ). Dentro de 2 meses com alterações de configuração, a pontuação Y-BOCS diminuiu 33% (em 10 meses) e esta melhora foi sustentada. Baseado na Escala de Hamilton para Depressão, as pontuações diminuíram significativamente para todo o grupo ( $p = 0,0249$ ), durante os 12 meses de ECP. O SF-36-V (vitalidade) aumentou significativamente ( $p = 0,0079$ ). Não houve eventos adversos graves, como convulsões ou hemorragias cerebrais. Todos os eventos adversos associados com a implantação / anestesia foram antecipados e limitados no



tempo. Estes foram: desconforto no sítio cirúrgico, dor na incisão, formigamento, cefaleia, náuseas ou dormência, e dor de garganta. Efeitos adversos da estimulação: indesejados ou incomuns efeitos emocionais, experiências perceptivas, ou somáticas. Todos esses efeitos ocorrem dentro de segundos ou minutos de ECP e podem ser revertidos, normalmente dentro de segundos, e sempre dentro de minutos ao se alterar os parâmetros de estimulação. Transitórios efeitos emocionais, incluindo euforia, tontura, ansiedade, ataques de pânico, ou tristeza, também podem ocorrer. Um sorriso contralateral acompanhado por alegria pode ser induzido no intra-operatório. A hipomania foi observada em algum ponto durante a ECP crônica. Nenhum dos participantes deram um histórico de transtorno bipolar. Dificuldade em adormecer era uma queixa comum que foi tratado pela adição exigidos sedativo-hipnóticos ou pelo ajuste do dispositivo. Os efeitos clínicos e do curso

do tempo de interrupção da ECP foram semelhantes, com piora do humor ou do aumento da ansiedade, sinais de depressão, como a energia diminuída ou interesse, também surgiu dentro de dias de interrupção dispositivo, mas nenhum suicídio expressa, e exacerbação dos sintomas do TOC. Em todos os casos, a recuperação de ECP funcionam levou à reversão da deterioração clínica passageira. Os resultados indicam que a eficácia clínica de ECP em adolescentes foi conseguido sem morbidez neuropsicológica significativa. Aos 6 meses de pós-ECP, apenas 2,1% dos pacientes mostraram um declínio entre os respondedores, enquanto apenas 7,1% mostraram um declínio nos não-respondedores. Em 1 ano, 5,4% dos respondedores mostraram um declínio, enquanto que 10,7% dos não respondedores diminuiu<sup>21</sup>(B).

Pacientes (n: 10) com idade de 21 a 65 anos, TOC (diagnóstico pelo DSM-IV) crônico, grave, resistente ao tratamento foram submetidos à ECP. Os pacientes

tem pontuação  $\geq 25$  na escala *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* (Y-BOCS), mais de cinco anos de doença, e resistentes ao tratamento, definido como melhora inferior a 35% na Y-BOCS após quatro regimes de tratamento diferentes: (1) o uso de inibidor da recaptação da serotonina (SSRI), a uma dosagem suficiente durante um período de pelo menos 10 semanas, (2) o uso de um outro SSRI ou cloridrato de clomipramina (300 mg/d) durante pelo menos 10 semanas, (3) associação com o lítio, cloridrato de buspirona, ou um antipsicótico por 10 semanas, e (4) psicoterapia cognitivo-comportamental completa, para um mínimo de 20 sessões com a falta de eficiência documentada. Todos os pacientes foram submetidos a exame psiquiátrico no início (pré-operatória), na primeira semana e 3, 6, 9 e 12 meses após o implante. O desfecho primário foi a redução dos sintomas de acordo com a Y-BOCS. Os seguintes instrumentos foram utilizados para medir os resultados secundários:

o questionário de Depressão de Beck (BDI), a escala *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS), o questionário de Estado e Trato (STAI), a escala de Ansiedade de *Hamilton Rating Scale* (HARS), a Lista de Sintomas 90 (SCL-90-R), a Avaliação Global do Escala de Funcionamento (GAF), e o Sistema de Modular de Qualidade de Vida (MSLQ). A função cognitiva foi avaliada através do exame de Fluência Verbal (VFE). Funcionamento executivo foi medida com a Tarefas da Torre de Londres (TOL). A atenção sustentada e seletiva foi medida com o Teste de Desempenho Contínuo (CPT). Sob anestesia local ou geral, os eletrodos quadripolares foram implantados estereotaxicamente no núcleo accumbens. O procedimento de estimulação foi dividido em três fases. Na sala de cirurgia, o estímulo teste foi iniciado, sendo solicitado aos pacientes relatar alterações nas sensações de humor, ansiedade, estado de alerta, ou o corpo. A fase duplo-cega começou após o neuroestimulador ter sido

implantado. Dentro deste período, o estimulador foi ligado ou desligado durante os primeiros 3 meses. O paciente foi então migrado para a condição de outro estímulo para os 3 meses seguintes. Durante a estimulação os parâmetros foram fixados em 145 Hz, 90  $\mu$ S e 4,5 V. Após 6 meses, a estimulação foi continua em todos os pacientes, sem cegamento, com a opção de uma alteração nos parâmetros a cada 3 meses. No teste de estimulação, a ansiedade, agitação, sonolência, cheiro de amêndoas amargas, e uma sensação de conforto foram relatados. Todos estes eventos desapareceram por alteração de parâmetros, com exceção de um paciente cuja ansiedade durou algumas horas. Dos pacientes que receberam estimulação em primeiro lugar e, em seguida, sem estimulação, 40% mostraram uma diminuição, durante os 3 meses. Ambos se deterioraram novamente no período seguinte off-estimulação. Dos pacientes que não receberam estimulação primeiro, então

estimulação, 40% mantiveram-se estáveis na sua pontuação de Y-BOCS da linha de base até ao final do período de 3 meses "período off". Os pacientes apresentaram uma melhora substancial pelo 6 meses de follow-up. No geral, a pontuação total média de Y-BOCS dos pacientes diferiu significativamente entre o início ( $32,2 \pm 4,0$ ) e sobre o período de estimulação ( $27,9 \pm 6,4$ ,  $p = 0,033$ ), mas não entre estimulação "off" ( $31,1 \pm 5,0$ ) e estimulação "on" ( $27,9 \pm 6,4$   $p = 0,205$ ). Apenas 10% dos pacientes apresentaram uma "resposta completa", depois de um ano, definida como uma redução na pontuação da Y-BOCS superior a 35%; 40% dos pacientes chegaram a uma "resposta parcial", definida como redução de 25-35% da pontuação Y-BOCS inicial. Os demais pacientes não melhoraram, ao menos 25%, depois de um ano. A pontuação Y-BOCS média diminuiu significativamente, de  $32,2 (\pm 4,0)$  na linha de base para  $25,4 (\pm 6,7)$  após 12 meses ( $p = 0,012$ ). O BDI diminuiu significativamente da média

22,7 ( $\pm 10,1$ ) no início do estudo para 15,9 ( $\pm 9,5$ ) após 12 meses ( $p = 0,033$ ). Além disso, a pontuação média de HDRS mostrou uma queda significativa de 21,6 ( $\pm 5,9$ ) para 16,6 ( $\pm 8,2$ ) dentro de um ano após o implante ( $p = 0,012$ ). O STAI para sintomas de ansiedade não melhorou significativamente (de 56,4  $\pm$  13,6 para 50,7  $\pm$  15,3,  $p = 0,139$ ). A pontuação HARS para sintomas de ansiedade também não diminuiu significativamente (de 21,2  $\pm$  6,7 para 15  $\pm$  8,5,  $p = 0,066$ ). O sintoma psicológico geral, medida através do SCL-90-R, "Índice de Gravidade global (GSI)", manteve-se estável (de 1,3  $\pm$  0,7 para 1,2  $\pm$  0,8 em 12 meses,  $p = 0,575$ ). Ao contrário, o funcionamento global (GAF) melhorou significativamente de 36,6 ( $\pm 3,0$ ) para 53,1 ( $\pm 9,3$ ) ( $p = 0,012$ ), e a qualidade de vida (MSLQ) melhoraram significativamente a partir de 41,3 ( $\pm 15,8$ ) para 53,2 ( $\pm 19,8$ ) ( $p = 0,038$ ). Nenhum evento adverso ocorreu durante o procedimento cirúrgico. Após a implantação do neuroestimulador, um paciente relatou

disestesia na região subclavicular, que durou várias semanas. Quatro doentes sofreram agitação transitória e ansiedade por vários dias após um aumento da tensão. Estes efeitos foram revertidos após a voltagem reduzida. Dois dos pacientes desenvolveram um estado hipomaniaco que durou vários dias e revertidos espontaneamente. Outro paciente relatou dificuldades de concentração e memória falha, mas estes efeitos secundários desapareceram após os parâmetros de estimulação serem alteradas. Um paciente desenvolveu pensamentos suicidas após 6 meses, sendo internada. Um paciente relatou um aumento na frequência de cefaleia durante o ano após o implante. Outra relatou uma duração menor do sono e um ligeiro aumento de tensão interna<sup>22</sup>(B).

Foram identificados diversas avaliações de pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo tratados com ECP. Para a estimulação da área do núcleo accumbens/núcleo caudado, da cápsula adjacente interna e no núcleo



subtalâmico, foram obtidos bons efeitos apesar de posicionamento divergente dos eletrodos. Em todos os grupos de pesquisa, pelo menos, 50% dos doentes exibiram melhoras anteriormente refratárias dentro de um ano, em termos de resposta parcial (melhora de  $\geq 25\%$  na escala *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* [YBOCS]). A observação a longo prazo mostrou melhoras tanto no grau de redução dos sintomas, como na proporção de doentes com transtorno obsessivo-compulsivo, que se beneficiam de estimulação<sup>3</sup>(B).

Pacientes (n: 6) com TOC grave foram submetidos a implante de eletrodos no braço anterior da cápsula interna (AL/IC). Após 21 meses 50% dos casos obtiveram mudanças na atividade regional, medido por ressonância magnética funcional (fMRI) e tomografia por emissão de tomografia (PET). Outro grupo de pacientes (n: 3) com TOC grave foram tratados com ECP para os membros anteriores das cápsulas internas, com resposta de 65% e pouco efeito adverso.

Pacientes (n: 4) resistentes ao tratamento do TOC com transtorno de ansiedade grave receberam ECP para o núcleo accumbens, com 75% de remissões totais ao longo de 24 a 30 meses. A utilização no tratamento de pacientes, com TOC crônico intratável, foram tratados ECP e eletrodos colocados bilateralmente nos membros anteriores das cápsulas anteriores, com melhora em 50% dos casos. TOC (n: 10) grave resistente ao tratamento foi tratado com eletrodos implantados estendendo-se para a cápsula ventral e comissura ventral. Os pacientes foram acompanhados por 36 meses. Dos pacientes 40% tiveram uma melhora superior a 34% com base na *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale*; 20% tiveram reduções entre 25 e 35%. Houve melhora incidental da depressão. Os efeitos colaterais incluíram uma hemorragia assintomática, convulsão, infecção superficial, piora dos sintomas quando ECP parou devido a falha de bateria, e transitórios sintomas hipomaníacos. Paciente com depressão e

paciente com transtorno obsessivo-compulsivo tiveram o implante estereotáxico de eletrodos no pedúnculo inferior talâmico. Utilizando a escala GAF, ambos os casos apresentaram melhora. Em um estudo multicêntrico de TOC grave (n: 16) com ECP sub-talâmico, houve melhora significativa no TOC com a estimulação ativa, mas havia 15 eventos adversos graves (incluindo uma hemorragia cerebral) e 23 efeitos adversos menores. Dos pacientes 25% foram recuperados, utilizando um Y-BOCS de 6 ou menos, como um indicador de recuperação. Notou-se que não houve melhora na depressão, e a hipomania foi um dos eventos adversos<sup>23</sup>(**B**).

## **DISCUSSÃO**

Devido ao número de casos estudados, apesar das diferenças significativas obtidas com os diversos desfechos e instrumentos de medida, os resultados dos estudos, avaliando ECP no tratamento da depressão ou TOC, carecem de poder (erro tipo II). Entretanto, os efeitos publicados do tratamento de doenças psiquiátricas refratários com ECP devem ser considerados, pois a na maioria dos casos, verificou-se uma clara melhoria no estado psiquiátrico destes pacientes gravemente doentes e previamente intratáveis. As várias séries de casos tem sido substituídas por um número crescente de ensaios clínicos fase II, muitos randomizados e duplo-cegos, comparando pacientes com e sem uso da ECP. Por semelhante modo, os efeitos adversos do uso da ECP nesses

pacientes são reduzidos, muitas vezes reversíveis, espontaneamente, através do ajuste dos parâmetros de tratamento, ou são bem tolerados pelos pacientes.

Na atualidade, a estimulação profunda do cérebro parece fornecer novas opções para o tratamento de doenças psiquiátricas refratárias, incluindo a depressão e o TOC, mas na tomada de decisão deve haver rigor na seleção dos pacientes refratários, principalmente em relação à gravidade e falta de opções terapêuticas, e deve se considerar os benefícios potenciais, confrontados com os riscos envolvidos no procedimento.

Deve-se considerar ainda, dentro da psicocirurgia lesional, como forma de tratamento de pacientes graves refratários, como a depressão e o transtorno obsessivo compulsivo (TOC), as questões éticas decorrentes da aplicação

crescente da estimulação profunda do cérebro (ECP). Da mesma forma que esforços tem sido feitos na pesquisa clínica e nos cuidados médicos, avaliando o papel da ECP no tratamento desses pacientes, normas éticas devem acompanhar esse processo (principalmente em ambiente assistencial), as questões de explicação e consentimento informado ao paciente, os desenhos de estudo utilizados, e a definição explícita de qual nível de gravidade deve ser incluído nessa modalidade terapêutica.

### **Recomendação:**

#### **BENEFÍCIO**

Em pacientes com depressão ou TOC refratários à todas as formas de tratamento apropriadas na atualidade, são candidatos ao tratamento com estimulação cerebral profunda.

**DANO**

Há aumento na ocorrência de efeitos adversos, principalmente, relacionados à intervenção ou à estimulação, sendo usualmente reversíveis com a mudança nos parâmetros utilizados.

## REFERÊNCIAS

1. Nobre MR, Bernardo WM, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidências. Parte I - Questões clínicas bem construídas. Rev Assoc Med Bras 2003; 49(4):445-9.
2. Bernardo WM, Nobre MR, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidências. Parte II - Questões clínicas bem construídas. Rev Assoc Med Bras 2004; 50(1):104-8.
3. Kuhn J, Gründler TO, Lenartz D, Sturm V, Klosterkötter J, Huff W. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. Dtsch Arztebl Int 2010;107:105-13.
4. Cusin C, Dougherty DD. Somatic therapies for treatment-resistant depression: ECT, TMS, VNS, ECP. Biol Mood Anxiety Disord 2012;2:14.
5. Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, Hamani C, Craddock RC, Kennedy SH. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. Biol Psychiatry 2008;64:461-7.



6. Malone DA Jr, Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL, Friehs GM, Eskandar EN, et al. Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2009;65:267-75.
7. Kennedy SH, Giacobbe P, Rizvi SJ, Placenza FM, Nishikawa Y, Mayberg HS, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: follow-up after 3 to 6 years. *Am J Psychiatry* 2011;168:502-10.
8. Bewernick BH, Kayser S, Sturm V, Schlaepfer TE. Long-term effects of nucleus accumbens deep brain stimulation in treatment-resistant depression: evidence for sustained efficacy. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:1975-85.
9. Holtzheimer PE, Kelley ME, Gross RE, Filkowski MM, Garlow SJ, Barrocas A, et al. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant unipolar and bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:150-8.
10. Ramasubbu R, Anderson S, Haffenden A, Chavda S, Kiss ZH. Double-blind optimization of subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a pilot study. *J Psychiatry Neurosci* 2013;38:120160.

11. Bewernick BH, Hurlemann R, Matusch A, Kayser S, Grubert C, Hadrysiewicz B, et al. Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:110-6.
12. Lozano AM, Giacobbe P, Hamani C, Rizvi SJ, Kennedy SH, Kolivakis TT, et al. A multicenter pilot study of subcallosal cingulate area deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *J Neurosurg* 2012;116:315-22.
13. Al-Harbi KS, Qureshi NA. Neuromodulation therapies and treatment-resistant depression. *Med Devices (Auckl)* 2012;5:53-65.
14. Kennedy SH, Milev R, Giacobbe P, Ramasubbu R, Lam RW, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. IV. Neurostimulation therapies. *J Affect Disord* 2009;117 Suppl 1:S44-53.
15. Abelson JL, Curtis GC, Sagher O, Albuher RC, Harrigan M, Taylor SF, et al. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:510-6.

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;31:2384-93.
17. Okun MS, Mann G, Foote KD, Shapira NA, Bowers D, Springer U, et al. Deep brain stimulation in the internal capsule and nucleus accumbens region: responses observed during active and simulated programming. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:310-4.
18. Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med* 2008;359:2121-34.
19. Jiménez-Ponce F, Velasco-Campos F, Castro-Farfán G, Nicolini H, Velasco AL, Salín-Pascual R, et al. Preliminary study in patients with obsessive-compulsive disorder treated with electrical stimulation in the inferior thalamic peduncle. *Neurosurgery* 2009;65(6 Suppl):203-9.
20. Denys D, Mantione M, Figee M, van den Munckhof P, Koerselman F, Westenberg H, et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for

treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:1061-8.

21. Goodman WK, Foote KD, Greenberg BD, Ricciuti N, Bauer R, Ward H, et al. Deep brain stimulation for intractable obsessive compulsive disorder: pilot study using a blinded, staggered-onset design. *Biol Psychiatry* 2010;67:535-42.
22. Huff W, Lenartz D, Schormann M, Lee SH, Kuhn J, Koulousakis A, et al. Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: Outcomes after one year. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:137-43.
23. Lakhan SE, Callaway E. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder and treatment-resistant depression: systematic review. *BMC Res Notes* 2010;3:60.
24. Whiting J, Rutjes AW, Dinnes J, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. Development and validation of methods for assessing the quality of diagnostic accuracy studies. *Health Tech Assess* 2004; 8 (25).

25. Consort de publicação de Ensaio Clínicos Randomizados: Disponível em <http://www.consort-statement.org/consort-statement/>.
26. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12. PMID: 2513979
27. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.
28. Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em URL: [http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old\\_levels.htm](http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.htm).
29. Wells G, Shea B, O'Connell D, Robertson J, Peterson J, Welch V, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.

# ANEXO I

## 1. Dúvida Clínica

Pacientes com Depressão ou Transtorno Obsessivo Compulsivo podem se beneficiar da Estimulação Cerebral Profunda?

## 2. Pergunta Estruturada

P: Pacientes com Depressão ou Transtorno Obsessivo Compulsivo
I: Estimulação Cerebral Profunda
C: Simulação de Estimulação Cerebral Profunda (Simulada ou Simulado), tratamento clínico ou depois da Estimulação Cerebral Profunda
O: Desfechos clínicos não intermediários

(**P** (Paciente); **I** (Intervenção ou Exposição); **C** (Comparação); **O** (“Outcome”))

### 3. Estratégia de Busca de Evidência

#### 3.1. PubMed-Medline

**#1:** (((Electric Stimulation Therapy OR Deep Brain Stimulation OR DBS) AND (Temporal Lobe OR Hippocampus OR Thalamus OR Nucleus Accumbens OR Globus Pallidus OR Anterior Thalamic Nuclei OR Subthalamic Nucleus OR Corpus Callosum OR Prefrontal Cortex OR Cerebral Cortex OR Posterior Thalamic Nuclei OR Depressive Disorder, Major OR Depressive Disorder OR Depressive Disorder, Treatment-Resistant OR Obsessive-Compulsive Disorder OR Bipolar Disorder OR Depression NOT (Parkinson\* OR Parkinson's disease OR dystonia OR pain))) AND Random\* = **426** recuperados

**#2:** (((Electric Stimulation Therapy OR Deep Brain Stimulation OR DBS) AND (Temporal Lobe OR Hippocampus OR Thalamus OR Nucleus Accumbens OR Globus Pallidus OR Anterior Thalamic Nuclei OR Subthalamic Nucleus OR Corpus Callosum OR Prefrontal Cortex OR Cerebral Cortex OR Posterior Thalamic Nuclei OR Depressive Disorder, Major OR Depressive Disorder OR

Depressive Disorder, Treatment-Resistant OR Obsessive-Compulsive Disorder  
OR Bipolar Disorder OR Depression NOT (Parkinson\* OR Parkinson's disease  
OR dystonia OR pain))) AND Prognosis/narrow[filter] = **63** recuperados



**#3:** (((Electric Stimulation Therapy OR Deep Brain Stimulation OR DBS) AND (Temporal Lobe OR Hippocampus OR Thalamus OR Nucleus Accumbens OR Globus Pallidus OR Anterior Thalamic Nuclei OR Subthalamic Nucleus OR Corpus Callosum OR Prefrontal Cortex OR Cerebral Cortex OR Posterior Thalamic Nuclei OR Depressive Disorder, Major OR Depressive Disorder OR Depressive Disorder, Treatment-Resistant OR Obsessive-Compulsive Disorder OR Bipolar Disorder OR Depression NOT (Parkinson\* OR Parkinson's disease OR dystonia OR pain))) AND (Therapy/broad[filter] OR Epidemiologic methods)  
= **1877** recuperados

1ª RECUPERAÇÃO: #1 OR #2 OR #3 = 1893 recuperados

### **3.2. Embase**

electric AND ('stimulation'/exp/mj OR stimulation) AND ('therapy'/exp/mj OR therapy) OR deep AND ('brain'/exp/mj OR brain) AND ('stimulation'/exp/mj OR stimulation) OR DBS AND (temporal AND lobe OR 'hippocampus'/exp/mj OR

hippocampus OR 'thalamus'/exp/mj OR thalamus OR nucleus AND accumbens OR globus AND pallidus OR anterior AND thalamic AND nuclei OR subthalamic AND nucleus OR corpus AND callosum OR prefrontal AND cortex OR cerebral AND cortex OR posterior AND thalamic AND nuclei OR depressive AND disorder, AND major OR depressive AND ('disorder'/exp/mj OR disorder) OR depressive AND disorder, AND 'treatment resistant' OR 'obsessive compulsive' AND ('disorder'/exp/mj OR disorder) OR bipolar AND ('disorder'/exp/mj OR disorder) OR 'depression'/exp/mj OR depression) AND [randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim

2ª RECUPERAÇÃO = **53** recuperados

### 3.3. Cochrane

#1 – 'deep brain stimulation

#2 – (Depressive Disorder OR Obsessive Compulsive Disorder)

3ª RECUPERAÇÃO = #1 AND #2 = **25** recuperados

#### **4. Trabalhos Recuperados**

A obtenção da evidência a ser utilizada para análise da questão clínica seguiu as etapas de: elaboração da questão clínica, estruturação da pergunta, busca da evidência, avaliação crítica e seleção da evidência, exposição dos resultados e recomendações.

As bases primárias de informação científica consultadas foram Medline via Pubmed e Embase, e secundária a Biblioteca Cochrane. Foi realizada busca manual a partir de referências de revisões (narrativas ou sistemáticas), como também dos trabalhos selecionados.

De 21 trabalhos (11 de Depressão e 10 de Transtorno Obsessivo Compulsivo) considerados para avaliação crítica, nenhum foi excluído por indisponibilidade de texto completo. Após avaliação dos títulos e resumos e a partir dos critérios de inclusão e exclusão, todos foram utilizados para sustentar a síntese da evidência.

#### **5. Critérios de inclusão e exclusão dos trabalhos**

Foram incluídos estudos dentro dos limites do PICO.

Todos os trabalhos recuperados nas bases de informação primária e secundária foram avaliados, na busca manual não foram selecionados trabalhos.

Os trabalhos incluídos na avaliação são do período entre 2005 e 2013.

Os principais motivos de exclusão dos trabalhos foram: paciente não condiz com a descrição, avaliação de desempenho de profissionais de saúde, estudo piloto, análise post-hoc, desfecho intermediário, avaliação de subgrupos, carta, desenho caso-controle, relato de caso, comparação entre técnicas de aplicação e custo.

### **5.1 Segundo os desenhos de estudo**

Só foram incluídos os trabalhos com desenho de estudo epidemiológico (Ensaio Clínico [Randomizado ou não], Coorte Observacional ou Estudo Antes e Depois), e Revisões Sistemáticas de estudos epidemiológicos.

Foi realizada leitura crítica de cada um dos estudos para busca de vieses que pudessem comprometer a validade interna dos estudos. Na ausência de vieses graves que invalidassem os estudos, esses foram incluídos na revisão.

Foram incluídos somente estudos que avaliaram pelo menos um desfecho clínico ou clinicamente relevante. Quando existia mais de uma publicação do mesmo estudo foi avaliado apenas aquele cujo desfecho clínico era considerado relevante e apresentava o maior tempo de seguimento.

Quando houve análise de subgrupo, a qual aumenta a possibilidade de associações ao acaso, foi calculado o poder do estudo para detectar a diferença dos resultados, sendo considerado relevante se maior que 80%.

## **5.2 Idioma**

Foram incluídos estudos disponíveis na língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

## **5.3 Segundo a publicação**

Somente os trabalhos cujos textos completos se encontravam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

## 6. Método de avaliação crítica

Quando, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a evidência selecionada na busca era definida como estudo transversal ou ensaio clínico controlado randomizado (ECR), era submetida a um *Check-list* apropriado (tabela 1) de avaliação crítica (QUADAS<sup>24</sup> ou CONSORT<sup>25</sup>). Os ensaios clínicos controlados foram avaliados segundo o escore JADAD<sup>26</sup> e/ou o escore GRADE<sup>27</sup>.

A avaliação crítica dos estudos incluídos permite classifica-los, pela escala Oxford<sup>28</sup>, em força da evidência 1b ou 2b, e grau correspondente de recomendação A ou B, respectivamente. As revisões sistemáticas foram classificadas em força da evidência 1a ou 2a, e graus de recomendação A ou B, respectivamente.

A evidência selecionada definida como estudo comparativo (coortes observacionais ou ensaio clínico não randômico), foi submetida a um *Check-list* apropriado de avaliação crítica (Tabela 2), permitindo a classificação do estudo, segundo o escore NEW CASTLE OTAWA SCALE<sup>29</sup>, considerando os estudos coortes consistentes com escore  $\geq 6$  e inconsistentes  $< 6$ .

<p><b>Dados do estudo</b></p> <p>Referência, Desenho de estudo, JADAD, força da evidência</p>	<p><b>Cálculo da amostra</b></p> <p>Diferenças estimadas, poder, nível de significância, total de pacientes</p>
<p><b>Seleção dos pacientes</b></p> <p>Critérios de inclusão e exclusão</p>	<p><b>Pacientes</b></p> <p>Recrutados, randomizados, diferenças prognósticas</p>
<p><b>Randomização</b></p> <p>Descrição e alocação vendada</p>	<p><b>Seguimento dos pacientes</b></p> <p>Tempo, perdas, migração</p>
<p><b>Protocolo de tratamento</b></p> <p>Intervenção, controle e cegamento</p>	<p><b>Análise</b></p> <p>Intenção de tratamento, analisados intervenção e controle</p>
<p><b>Desfechos considerados</b></p> <p>Principal, secundário, instrumento de medida do desfecho de interesse</p>	<p><b>Resultado</b></p> <p>Benefício ou dano em dados absolutos, benefício ou dano em média</p>

**Tabela 1** - Roteiro de avaliação crítica de ensaios clínicos controlados randomizados

<b>Representatividade dos expostos e seleção dos não expostos</b> (máx. 2 pontos)	<b>Definição da exposição</b> (máx. 1 ponto)	<b>Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo</b> (máx. 1 ponto)	<b>Comparabilidade na base do desenho ou da análise</b> (máx. 2 pontos)	<b>Avaliação do desfecho</b> (máx. 1 ponto)	<b>Tempo apropriado de seguimento</b> (máx. 2 pontos)	<b>Escore e nível da evidência</b>
--	---	--	--	--	--	------------------------------------

**Tabela 2** - Roteiro de avaliação crítica de estudos coortes

## 7. Exposição dos resultados

Para resultados com evidência disponível serão definidos de maneira específica, sempre que possível, a população, a intervenção, os desfechos, a presença ou ausência de benefício e/ou dano e as controvérsias.



Os resultados serão expostos preferencialmente em dados absolutos, risco absoluto, número necessário para tratar (NNT), ou número para produzir dano (NNH), e eventualmente em média e desvio padrão (tabela 3).

Evidência incluída
Desenho do estudo
População selecionada
Tempo de seguimento
Desfechos considerados
Expressão dos resultados: porcentagem, risco, odds, hazard ratio, média

**Tabela 3** - Planilha utilizada para descrição e exposição dos resultados de cada estudo.

## 8. Recomendações

As recomendações serão elaboradas pelos autores da revisão, com a característica inicial de síntese da evidência, sendo submetida a validação por todos os autores participantes da elaboração da Diretriz.

O grau de recomendação a ser utilizado advém diretamente da força disponível dos estudos incluídos segundo Oxford<sup>28</sup>, e da utilização do sistema GRADE<sup>27</sup>.