



*“Em tudo amar e servir”*

Santo Inácio de Loyola



## **Agradecimentos:**

Agradeço ao Professor Doutor Marcos Barbosa, meu orientador, em primeiro lugar pela atenção e dedicação dispensadas durante a realização deste trabalho, pela disponibilidade e tempo “gastos” a ouvir e ensinar e por último, mas não menos importante, pelos exemplos de médico e de professor que me deu.

Ao Dr. Fernando Gomes, meu co-orientador, pelo apoio, interesse e disponibilidade.

À Dra. Ana Sofia Cabral, Psiquiatra, pela ajuda pronta e tão importante para esclarecimento de alguns temas pertinentes.

Aos meus amigos mais próximos, por acompanharem a realização desta tese de perto e partilharem tudo o que ela significa, em especial ao Ivo, pelo apoio não só ao longo da construção deste trabalho, mas ao longo de todo o curso.

Agradeço do fundo do coração ao meu pai e à minha mãe pois é graças a eles que cheguei até aqui, e aos meus irmãos; à Madalena, pela companhia no trabalho, ao Nuno por me fazer rir até mesmo nos momentos mais difíceis.

E ao Tó Luís, por tornar este trabalho e a minha vida, mais bonitos.



## Índice:

Abreviaturas .....	4
Resumo.....	5
Abstract .....	7
Introdução.....	9
Objectivos e Métodos.....	13
Desenvolvimento.....	14
Perturbação Obsessivo-Compulsiva .....	14
Resultados .....	17
Discussão .....	23
Depressão Major.....	25
Resultados .....	29
Discussão .....	34
Síndrome de Gilles de la Tourette .....	35
Resultados .....	39
Discussão .....	46
Conclusões .....	47
Bibliografia.....	48
Anexos.....	54



## Abreviaturas:

ECP – Estimulação Cerebral Profunda

POC – Perturbação Obsessivo Compulsiva

DM – Depressão Major

SGT – Síndrome Gilles de la Tourette

RM – Ressonância Magnética

PET – Tomografia com Emissão de Positrões

DP – Doença de Parkinson

NA – Nucleus accumbens

GPi – Segmento interno do Globus Pallidus

GPe - Segmento externo do Globus Pallidus

SNR – Substância nigra pars reticular

NST – Núcleo Subtalâmico

PTI – Pedúnculo Talâmico Inferior

AB25 – Área de Brodmann 25

CETC – Cortico-Estriado-Tálamo-Cortical

CCMP – Complexo centro-mediano parafascicular do tálamo

NCm – Núcleo centro-mediano

TCC – Terapia Cognitiva Comportamental

YBOC – Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

DRT – Depressão Resistente à Terapêutica

HDRS – Hamilton Depression Rating Scale

YGSST – Yale Global Tic Severity Scale

TEC – Terapia Electro-Convulsivante



## Resumo:

**Introdução:** As técnicas de neurocirurgia para o tratamento de doenças psiquiátricas – “psicocirurgia” – têm vindo a evoluir ao longo do séc. XX e XXI. Na segunda metade do séc. XX esteve em voga a cirurgia lesional, na qual certas partes do cérebro são lesadas para suprimir a sintomatologia psiquiátrica. Actualmente, esta tem vindo a ser substituída pela Estimulação Cerebral Profunda (ECP). Na ECP, são colocados eléctrodos em localizações específicas do cérebro e é fornecida estimulação eléctrica de modo a alterar os circuitos patológicos envolvidos na doença em questão. A grande vantagem é o facto desta se tratar de uma técnica reversível e que pode ser bem controlada pelo médico. Especialmente na última década têm vindo a ser publicados cada vez mais estudos sobre a aplicação de ECP em doentes com doenças psiquiátricas refractárias aos tratamentos convencionais.

**Objectivos e Métodos:** Este trabalho pretende resumir o estado actual da “psicocirurgia”, na qual grandes progressos foram feitos com a técnica mais recente – ECP. Os artigos sobre o tema foram pesquisados na PubMed através de palavras-chave seleccionadas e dando prioridade às publicações dos últimos 10 anos.

**Desenvolvimento:** Com base em artigos encontrados é feita uma revisão dos resultados alcançados nos últimos anos para o tratamento da Perturbação Obsessivo-Compulsiva (POC), Depressão Major (DM) e Síndrome de Gilles de la Tourette (SGT). Praticamente abandonada a cirurgia lesional, bons resultados foram publicados por grupos que experimentaram ECP como nova técnica cirúrgica. Apesar de o número de artigos publicados até à data ser pequeno, os resultados atingidos são animadores. De um modo geral em cada uma das patologias, ocorre redução da sintomatologia em mais de metade dos casos e consequente melhoria da qualidade de vida. Os efeitos adversos foram verificados pontualmente e normalmente são reversíveis com alteração dos parâmetros de estimulação.



**Conclusões:** Os resultados da ECP como técnica terapêutica são encorajadores e abrem uma nova perspectiva para o tratamento de doenças psiquiátricas refractárias. Contudo, mais estudos são necessários para verificar a reprodutibilidade dos resultados alcançados, bem como um melhor conhecimento dos circuitos anatómicos envolvidos para a escolha do alvo mais indicado.

**Palavras-Chave:** “Psicocirurgia”, “Perturbação Obsessivo Compulsiva”, “Depressão Major”, “Síndrome de Gilles de la Tourette”.



## **Abstract:**

**Introduction:** The techniques of neurosurgery for the treatment of psychiatric illnesses - "psychosurgery" - have evolved throughout the XXth and XXIst centuries. In the second half of the XXth century it was fashionable to have lesional surgery, in which certain parts of the brain were injured to eliminate psychiatric symptoms. Nowadays, this has been replaced by Deep Brain Stimulation (DBS). In DBS, electrodes are placed in specific locations of the brain and electrical stimulation is provided in order to change the pathological circuits of the disease. The big advantage is the fact that this is a reversible technique and that can be well controlled by the doctor. Especially in the last decade more studies have been published on the implementation of DBS in patients with psychiatric disorders refractory to the conventional treatments.

**Objectives and Methods:** This paper has the aim to summarize the current state of "psicosurgery", in which a great progress has been accomplished with its most recent technique – DBS. The articles on the topic were searched on PubMed using selected keywords and giving priority to the publications of the last 10 years.

**Development:** Based on several articles it is made a revision of the results achieved in recent years for the treatment of Obsessive Compulsive Disorder (OCD), Major Depression (MD) and Gilles de la Tourette Syndrome (GTS). Having almost abandoned lesional surgery, good results were published by groups who experienced DBS as a new surgical technique. Even if the number of already published articles is small, the results achieved are encouraging. In general, in each of the pathologies, there is a reduction in the symptoms in more than half the cases, and thereby there is an improvement in the quality of life. Adverse effects were seen occasionally and are usually reversible when there were changes in the stimulation parameters



**Conclusions:** The results of the DBS as a therapeutic technique are encouraging and open a new perspective for the treatment of refractory psychiatric diseases. However, further studies are needed to verify the reproducibility of the results and for a better understanding of the anatomical circuits involved in the choice of the most suitable target.

**Keywords:** “Psicosurgery”, “Obsessive-Compulsive Disorder”, “Major Depression”, “Gilles de la Tourette Syndrome”.



## Introdução:

A neurocirurgia funcional é um ramo da neurocirurgia que tem como objectivo o tratamento de patologia funcional com base neurológica.

Os primeiros registos deste tipo de cirurgia datam de 2000 AC. Num processo chamado “trepanação”, os crânios eram perfurados intencionalmente para libertar os “maus espíritos”, não é contudo sabido até que ponto ocorria manipulação dos tecidos cerebrais. Só em 1890 surge a neurocirurgia com o objectivo de melhorar sintomatologia psiquiátrica – vulgarmente denominada “psicocirurgia”. A primeira intervenção cirúrgica surge na Suíça, feita por Gottlieb Burckhardt que removeu partes do córtex cerebral em seis doentes esquizofrénicos. Devido aos resultados duvidosos obtidos, Burckhardt foi muito criticado pela sociedade médica da altura. Assim sendo, esta área da cirurgia esteve “adormecida” até meados do século XX. É em 1935 que António Egas Moniz (1875-1955) inicia o caminho da psicocirurgia moderna. Com base em estudos desenvolvidos em Yale relativamente à lesão dos lobos frontais em chimpanzés (Fulton JF, 1935), Egas Moniz realizou a primeira leucotomia frontal, que lhe valeu o prémio Nobel da Medicina e Fisiologia em 1949 (Moniz, 1937). Esta técnica consistia na interrupção da ligação dos córtex frontal e pré-frontal ao tálamo. O procedimento provou ser eficaz na redução de sintomas psicóticos, contudo alterações de personalidade e défices cognitivos também ocorriam pós-cirurgia. Poucos anos mais tarde, Walter Freeman e James Watts popularizaram esta técnica nos Estados Unidos da América introduzindo uma nova abordagem orbital (a chamada “lobotomia com picador de gelo”). Milhares de lobotomias foram realizadas na década de 40 em todo o mundo. Infelizmente, ocorreu um abuso desta técnica e no início dos anos 50 começam a aparecer as primeiras discordâncias deste procedimento associadas à falta de evidência científica de benefício com esta cirurgia. De facto, apenas um terço dos doentes melhoravam e muitos pioravam. Também questões éticas foram levantadas devido aos danos irreversíveis causados

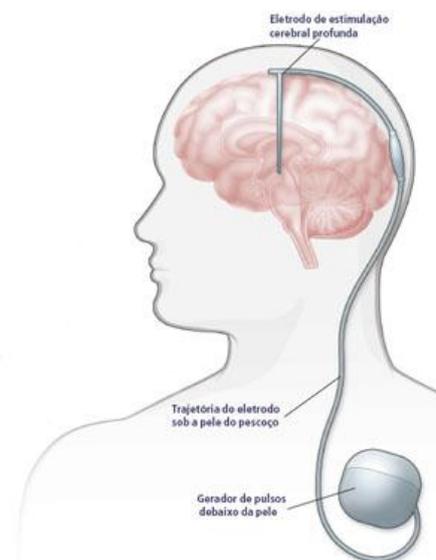


no cérebro e aos efeitos adversos verificados. Adicionalmente, o advento dos fármacos antipsicóticos fez diminuir drasticamente o número de lobotomias efectuadas. Porém, não se pode deixar de reconhecer que estas constituíram um passo muito importante na neurocirurgia, no que diz respeito ao tratamento de algumas patologias psiquiátricas.

A lobotomia original é agora raramente utilizada. Com os avanços das técnicas de imagiologia é hoje possível visualizar com detalhe diferentes estruturas cerebrais. A Ressonância Magnética permite localizar com extrema precisão estruturas cerebrais para realizar cirurgia lesional por termocoagulação ou por radiofrequência. Ainda assim, alguns efeitos indesejados continuam a ocorrer com alguma frequência.

Como ultima técnica neurocirúrgica surge a Estimulação Cerebral Profunda (ECP). No final dos anos 80 aparecem as primeiras experiências de estimulação dos tecidos cerebrais com electricidade, que demonstraram bons resultados em pacientes que sofriam de tremor essencial (Benabid AL P. P., 1987).

A ECP consiste na implantação de eléctrodos em regiões cerebrais cuja localização específica é obtida através de técnicas avançadas de imagiologia, tais como Ressonância Magnética (RM) e a Tomografia com Emissão de Positrões (PET). Os eléctrodos estão ligados por fios conectores, que correm debaixo da pele, a um gerador subcutâneo colocado geralmente abaixo da clavícula (Figura 1). A activação destes eléctrodos

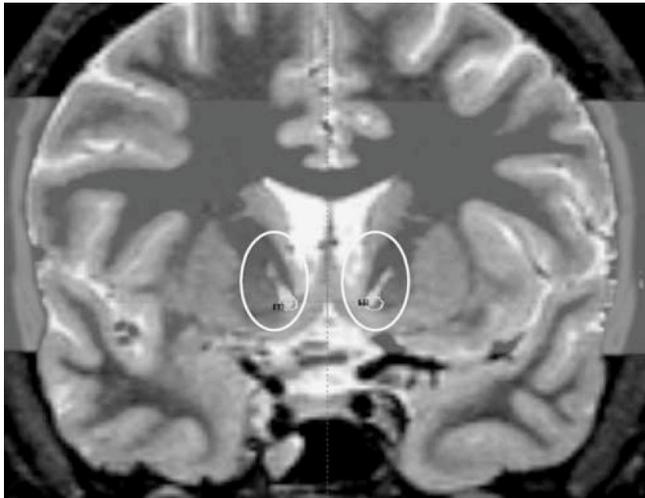


**Figura 1** – Aparelho de Estimulação Cerebral Profunda.

provoca um resultado clínico semelhante ao dos processos lesivos e portanto pensa-se que a ECP actua também através do efeito de bloqueio do circuito nervoso, contudo o seu verdadeiro mecanismo de actuação permanece desconhecido. A grande vantagem é que a ECP



é uma técnica reversível e ajustável visto que os eléctrodos podem ser removidos sem danificar a região em questão. Deste modo há uma menor taxa de efeitos secundários do que aquela que ocorria com os métodos tradicionais (Bernardo Dell'Osso, 2005). A cada eléctrodo estão associados determinados parâmetros (i.e. localização, intensidade, frequência, etc.) que podem ser controlados e ajustados pelos médicos. A estimulação pode ser contínua ou intermitente e o gerador pode estar ligado ou desligado sem que o doente saiba, o que permite a realização de ensaios cegos ou duplamente-cegos para avaliação de possíveis efeitos placebo (Lipsman Nir, 2007). A figura 2 mostra uma imagem de RM cerebral com eléctrodos implantados bilateralmente (Figura 2).



**Figura 2** – Eléctrodos implantados bilateralmente (imagem de RM) (Greenberg BD M. D., 2006).

Esta técnica tem vindo a ser utilizada ao longo dos últimos 20 anos e provou ser eficaz no tratamento de Doença de Parkinson (DP) e tremor essencial (Benabid AL C. S., 2009). Assim, em 2002 foi aprovada pela Food and Drug Administration como opção de tratamento para doenças do movimento refractárias às terapias convencionais.

Em alguns casos de doenças do movimento tratados com ECP, verificou-se existir também melhoria de perturbações psiquiátricas associadas (Mallet L M. V., 2002). Este facto, associado à eficácia verificada com a cirurgia ablativa para doenças psiquiátricas, bem como a evolução da imagiologia, levou a que a aplicação da ECP fosse alargada às doenças outrora denominadas “neuropsiquiátricas”. Apesar de ainda em investigação, nos últimos anos têm sido publicados cada vez mais ensaios de aplicação da ECP para o tratamento de doenças tais



como a Perturbação Obsessivo-Compulsiva (POC), a Depressão Major (DM) e o Síndrome de Gilles de la Tourette (SGT), entre outros.

Este artigo de revisão pretende mostrar o cenário actual da psicocirurgia, essencialmente da sua técnica mais recente: a ECP. Excelentes resultados foram alcançados e esta parece constituir um tratamento com futuro muito promissor.



## **Objectivos e Métodos:**

No presente trabalho proponho revelar o estado actual da neurocirurgia aplicada ao tratamento de doenças psiquiátricas, dando ênfase aos resultados alcançados na Perturbação Obsessivo-Compulsiva (POC), Depressão Major (DM) e Síndrome de Gilles de la Tourette (SGT).

Este estudo foi escrito com base na pesquisa feita através da PubMed na qual as palavras-chave utilizadas foram: “psycosurgery”, “deep brain stimulation”, “obsessive-compulsive disorder”, “major depression” e “tourette’s syndrome”. Utilizando diversas combinações dos termos supra escritos os artigos encontrados foram seleccionados dando prioridade às publicações dos últimos 10 anos, bem como aos artigos originais desenvolvidos por equipas dedicadas ao estudos dos efeitos da ECP. Os artigos referenciados são aqueles publicados até ao final de Setembro de 2010.

O artigo está organizado de acordo com as três patologias investigadas: POC, DM e SGT de modo a facilitar a leitura e a sistematização dos resultados. Dentro de cada tema é feita uma introdução acerca da patologia e do circuito envolvido, os resultados obtidos por psicocirurgia e ainda uma breve discussão sobre estes.



## **Desenvolvimento:**

### **Perturbação Obsessivo-Compulsiva**

A Perturbação Obsessivo-Compulsiva (POC) é uma doença psiquiátrica caracterizada por obsessões (pensamentos, imagens ou impulsos repetitivos) que levam o doente a desencadear determinadas compulsões (comportamentos, actos ou até fenómenos mentais). Com uma prevalência de 2-3% na população mundial, trata-se de uma patologia incapacitante que pode afectar a qualidade de vida do doente em muitos aspectos (Attiullah N, 2000) (Eisen JL, 2006). Segundo o estudo de Rasmussen e Eissen a doença surge por volta dos 20 anos, com início mais precoce no sexo masculino (Rasmussen & Eisen, 1992).

Os tratamentos de primeira linha consistem na terapêutica farmacológica e ainda na terapia cognitiva comportamental (TCC).

O primeiro fármaco aprovado no tratamento da POC foi a Clomipramina (antidepressivo tricíclico) que inibe a recaptação de norepinefrina e serotonina – sistema de neurotransmissão envolvido nesta patologia – sendo a inibição de serotonina mais pronunciada. Mais tarde, surgem os Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina (ISRS), tais como a Fluvoxamina, Fluoxetina, Paroxetina e Sertralina, que demonstraram uma maior segurança e tolerabilidade, o que faz deles o tratamento farmacológico de escolha (Kellner, 2010). Pode considerar-se um tratamento eficaz quando existe uma redução maior ou igual a 35% dos valores da escala Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS) (anexo 1) (Dan Stein, 2007). Quando apenas se atinge uma resposta parcial com um fármaco na sua dose máxima o próximo passo deve ser a associação de um antipsicótico “atípico” (Quetiapina, Olanzapina, Risperidona) que assim constitui uma segunda linha de tratamento (Kellner, 2010).

Uma das técnicas de TCC consiste na Exposição e Prevenção de Resposta na qual se expõe propositadamente o paciente a vários estímulos na tentativa de o desencorajar a desenvolver



comportamentos compulsivos. Embora tenha sido provada a sua eficácia, alguns doentes não são capazes de tolerar este tipo de terapia, mesmo com medicação associada. (Decloedt & Dan, 2010)

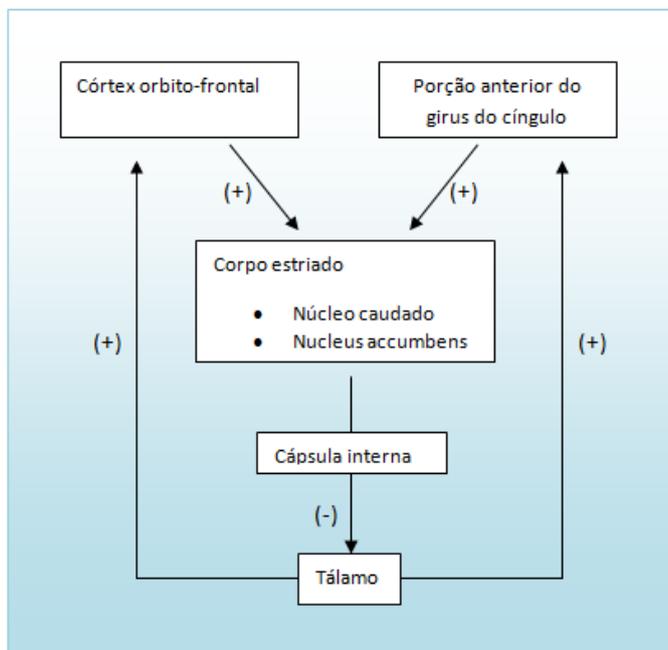
Apesar da melhoria clínica registada no tratamento da POC com Clomipramina e ISRS's, calcula-se que 40% a 60% dos doentes obtenha apenas uma resposta parcial, mesmo com doses para além do valor máximo recomendado e que 5 a 10% destes não tenha qualquer resposta a todo o tipo de tratamento farmacológico. É nestes casos que métodos mais invasivos, nomeadamente a cirurgia, devem ser tidos em conta (Kaplan A, 2003) (Decloedt & Dan, 2010).

Ao longo do último século, a POC foi reconhecida e considerada uma patologia psiquiátrica, mas só recentemente foi estudado no seu contexto neurobiológico.

Sabe-se que os gânglios da base têm um papel relevante na fisiopatologia da POC, tal como nas doenças do movimento. Nestas, alterações nos circuitos motores resultam num excesso de movimentos. O modelo do neurocircuito da Doença de Parkinson (DP) apoia os vários modelos neurobiológicos propostos para a POC. É curioso analisar estudos que usaram ECP no tratamento de Doenças do Movimento (Mallet L M. V., 2002) (Fontaine D, 2004). Estes exploram o uso de estimulação nos Núcleos Subtalâmicos em dois doentes com DP e POC grave em associação. Adicionalmente à redução significativa nos seus sintomas Parkinsónicos, ambos os doentes experienciaram marcada diminuição dos seus pensamentos obsessivos e comportamentos compulsivos. Apesar do efeito na POC não ter sido intencional, os resultados apontam para um caminho comum dos circuitos envolvidos nas doenças do movimento e nesta doença neuropsiquiátrica.

O que acontece no sistema extrapiramidal é que as várias regiões do córtex enviam as suas projecções excitatórias para o corpo estriado (putamen, nucleus accumbens (NA) e núcleo

caudado). Daqui partem neurónios inibitórios em direcção ao segmento interno do globus pallidus (GPi), segmento externo do globus pallidus (GPe) e substantia nigra pars reticulada (SNr). A actividade do globus pallidus é também controlada pelo núcleo subtalâmico (NST). O GPi e a SNr são os destinos finais dos neurónios que partem dos gânglios da base. A partir do globus pallidus projectam-se neurónios para o tálamo que por sua vez se projectam de novo para as várias regiões corticais. A via que se projecta do córtex, ao corpo estriado, ao GPi, ao tálamo e novamente ao córtex é chamada via “directa” e pensa-se que “facilita” os movimentos. Por outro lado a chamada “via indirecta” parte do córtex, para o corpo estriado e atravessa o GPe e o NST voltando novamente ao GPi, tálamo e córtex. Esta pensa-se que é responsável por suprimir os movimentos indesejados. O que acontece na Doença de Parkinson é uma desregulação destes circuitos (Lipsman Nir, 2007).



**Figura 3** – Esquema ilustrativo do neurocircuito envolvido na POC.

principais estruturas envolvidas (Huey E, 2008) (Kopell BH, 2008). As vias neuronais que se projectam desde o córtex orbito-frontal e da porção anterior do giro do cíngulo passam pelo corpo estriado (núcleo caudado e NA) até ao tálamo através do braço anterior da cápsula interna. Este constitui o circuito mais uniformemente aceite para esta patologia (Huey E,

Por analogia, a hiperactividade da via directa foi relacionada com o desenvolvimento das obsessões que ocorrem na POC. São diversas as hipóteses de modelos existentes para explicar este circuito no entanto todos eles dão relevância ao papel do cortex orbito-frontal, à porção anterior do giro do cíngulo e ao núcleo caudado (componente do estriado), como

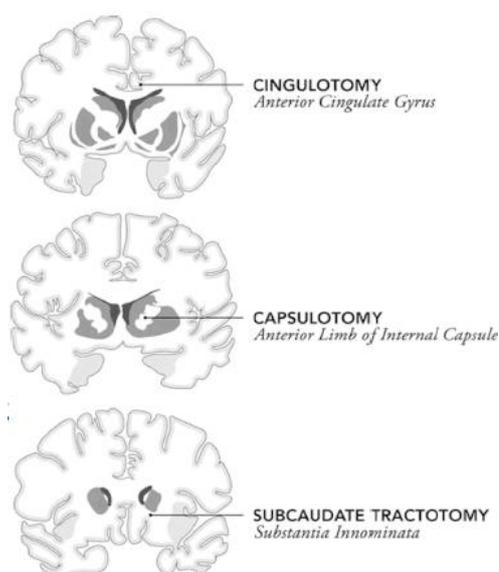
2008) (Figura 3). Técnicas imagiológicas funcionais e bioquímicas recentes revelam que uma hiperacção deste circuito (cortico-estriado-tálamo-cortical), no qual o núcleo caudado tem um papel preponderante, leva à sintomatologia da POC (Laura Menzies, 2008).

Há ainda evidência de que várias vias cortico-estriado-tálamo-corticais (CETC) interagem entre si. Ocorre interacção de vias que ligam várias estruturas do sistema límbico, como o hipocampo, corpos mamilares e o fornix, ao tálamo e à porção anterior do córtex cingulado. Pensa-se que estas conexões contribuem para o componente afectivo da ansiedade dos sintomas da POC (Shah D, 2008).

### Resultados:

A cirurgia ablativa esteve em voga nos últimos 40 anos até ao aparecimento da ECP. Os alvos de eleição daquela técnica foram a porção anterior do girus do cíngulo (cingulotomia), o braço anterior da cápsula interna (capsulotomia) bem como fibras que ligam o córtex aos núcleos do tálamo (tractotomia) (Figura 4).

A intervenção neurocirúrgica primeiramente usada nesta patologia foi a cingulotomia que envolve lesão do girus do cíngulo que se acredita ter um papel essencial na via CETC mediando a transferência de informação até às estruturas do sistema límbico. Vários estudos reportam melhorias significativas nos doentes que foram sujeitos a cingulotomia, com taxas de sucesso superiores a 30% e melhoria dos sintomas na escala de YBOCS superiores a 35% (Jenike MA, 1991) (Baer L, 1995) (Cosgrove GR, 2003) (Kopell BH, 2008).



**Figura 4-** Tipos de cirurgia lesional usada no tratamento da POC (cingulotomia, capsulotomia e tractotomia) (Shah D, 2008).



A capsulotomia tem como objectivo a lesão do braço anterior da cápsula interna, sendo esta, como já foi dito, uma estrutura implicada na neurotransmissão entre o córtex e os núcleos talâmicos. Com um perfil de segurança favorável, esta técnica revelou-se eficaz em 50% a 60% dos sujeitos, com melhoria significativa da escala YBOCS (Oliver B, 2003; Greenberg BD M. D., 2006).

A tractotomia, que interrompe as conexões nervosas entre estruturas do sistema límbico e o tálamo, foi desenvolvida em 1965 e testada em alguns pacientes, porém os seus efeitos foram mais significativos na afectividade relacionada com a patologia, do que propriamente nas obsessões e compulsões (Malhi GS, 2002).

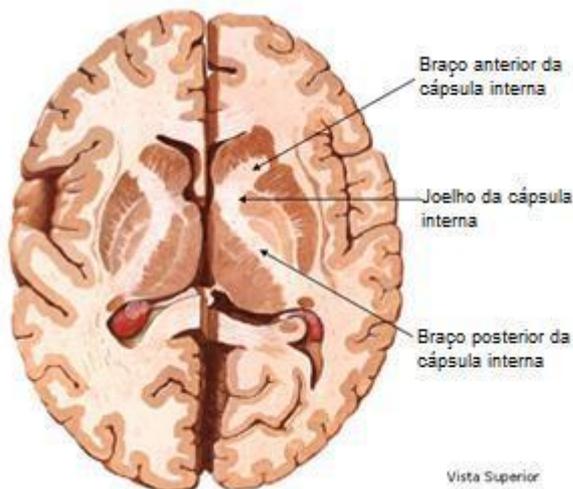
O doente que seja refractário ao tratamento convencional é um potencial candidato a tratamento cirúrgico. Se o método escolhido for a ECP, a gravidade dos sintomas bem como a capacidade para realizar tarefas diárias são factores que devem ser tidos em consideração ao seleccionar o doente (Gabriels L, 2003) (Nuttin BJ, 2003) (Fontaine D, 2004) (Aouizerate B, 2004) (Abelson JL C. G., 2005) (Greenberg BD M. D., 2006)

Os seguintes critérios de inclusão para este tipo de cirurgia em doentes com POC foram implementados para que fosse possível selecciona-los convenientemente:

- Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS) (Goodman WK, 1989) com um score  $\geq$  a 30;
- Redução significativa das actividades diárias  $\leq$  a 45 na Escala de Avaliação da Função Global (AFG) (anexo 2);
- Pelo menos 5 anos com sintomas refractários a tratamento;
- Ausência de resposta a pelo menos 3 ISRS's (Fluoxetina, Sertralina, Fluvoxamina, Paroxetina, Citalopram, Escitalopram) ou 2 ISRS's e Clomipramina;

- Ausência de resposta com ISRS's/Clomipramina em associação com um antipsicótico (Quetiapina, Risperidona, Olanzapina);
- Ausência de resposta com pelo menos 20 sessões de TCC e de TCC em combinação com medicação;

Diferentes alvos de estimulação foram já utilizados e têm revelado benefícios distintos. Com base nos resultados alcançados ao longo da história com a capsulotomia, o braço anterior da cápsula interna (baCI) constitui um dos alvos preferenciais. Por analogia à cirurgia ablativa, crê-se que a ECP neste local mimetiza os efeitos da lesão tecidual (Figura 5).



**Figura 5** – Localização e anatomia da Cápsula interna (CI).

foram sujeitos a ECP com eléctrodos quadrivalentes colocados bilateralmente no baCI. Apenas 4 destes doentes conseguiram completar a investigação que demorou 21 meses (Nuttin BJ, 2003). Uma diminuição superior a 35% na escala Y-BOCS verificou-se quando o estimulador estava ligado em 3 destes doentes, incluindo diminuição do estado ansioso num dos doentes sendo que no quarto não se registaram alterações da sintomatologia. Os efeitos adversos registados foram fadiga e alterações da memória. Num estudo subsequente deste grupo (Gabriels L, 2003), no qual o alvo foi novamente o baCI, foi aplicada ECP em 3 casos graves de POC. Verificaram-se melhorias significativas em 2 deles, com muito poucos efeitos adversos registados.

Dos autores que escolheram a cápsula interna como local primordial de estimulação destacam-se Nuttin e a sua equipa com as primeiras publicações de estudos duplamente cegos efectuados em doentes com POC (Nuttin B, 1999) (Nuttin BJ, 2003). No seu primeiro estudo (Nuttin B, 1999) seis doentes



Mais tarde, em quatro doentes com POC crónico e intratável, um estudo duplamente cego revelou resultados curiosos (Abelson JL, 2005). Eléctrodos de 4 pólos foram colocados bilateralmente no baCI em cada doente. A investigação consistiu em quatro períodos de 3 semanas nos quais os doentes poderiam ou não receber estimulação. O modo *off* do estimulador foi usado como controlo e também para testar um possível efeito placebo. Dois destes doentes obtiveram uma melhoria significativa dos sintomas. O terceiro doente revelou melhoria da sintomatologia mas também efeito placebo, durante um dos períodos em que o estimulador estava desligado. No quarto doente, que tinha depressão associada, verificou-se uma ligeira melhoria da sintomatologia da POC e aumento do humor, porém este aumento não foi mantido tendo a doente recidivado a depressão o que mais tarde a levou a cometer suicídio. Parestesias, náuseas e diarreia foram os efeitos adversos verificados, porém estes foram transitórios e ocorriam apenas com estimulação com alta frequência.

Greenberg e os seus colaboradores (Greenberg BD M. D., 2006) foram mais longe e estudaram 10 doentes com POC resistente ao tratamento através da estimulação com eléctrodos quadrivalentes. O local de implantação foi também o baCI ao longo do seu plano coronal de modo que o terceiro eléctrodo ficava colocado na parte caudal do NA. Oito destes doentes foram seguidos durante 36 meses. Quatro tiveram uma diminuição dos sintomas correspondente a uma diminuição superior a 35% na escala Y-BOCS e uma melhoria significativa na Escala AFG. Outros dois apenas entre 25 e 35% e os restantes não responderam. Os efeitos secundários incluíram hemorragia assintomática num paciente, uma convulsão isolada noutra paciente e infecção superficial num outro doente que era diabético. Sintomas transitórios de hipomania registaram-se em 5 pacientes imediatamente após a implantação dos eléctrodos.



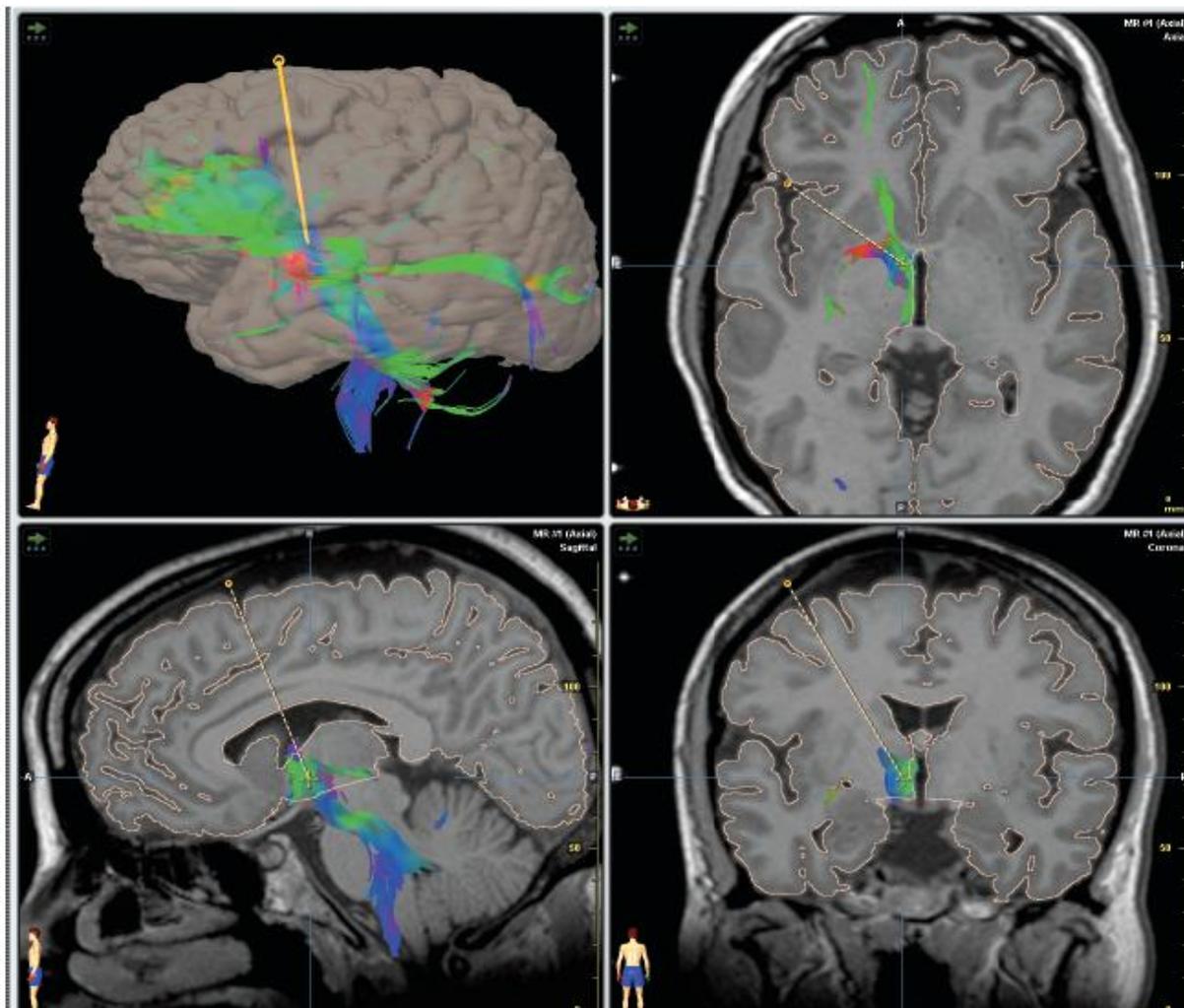
Dois casos clínicos publicados com estimulação no mesmo local (Plewnia C, 2008) e apenas na cápsula interna (Anderson D, 2003) denotam também uma melhoria marcada na sintomatologia da POC bem como das funções psicossociais gerais após estimulação.

Outros investigadores apostaram num outro alvo para estimulação – o nucleus accumbens (NA) que fica localizado na porção mais anterior do corpo estriado. Quatro doentes com POC e ansiedade associada receberam estimulação no NA do hemisfério direito. Destes, três mostraram melhoria significativa da sintomatologia do POC e remissão total da ansiedade num período de follow-up de 24 a 30 meses (Strum V, 2003). Noutra publicação (Aouizerate B, 2004) foi utilizada estimulação eléctrica com dois eléctrodos na cabeça do núcleo caudado (CNC) e os outros dois no NA (os contactos mais profundos) num doente com POC e depressão major. Os resultados revelaram remissão da depressão em 6 meses e melhoria das obsessões e compulsões em 12 meses. Este estudo foi reproduzido mais tarde em dois pacientes com POC e DM associadas (Aourizerate B, 2009). Após 15 meses de estimulação na CNC houve redução dos sintomas obsessivo-compulsivos em ambos os doentes.

Num estudo muito recente (Huff W, 2009), 5 de 10 pacientes que receberam ECP no NA direito registaram, após o primeiro ano de avaliação, uma descida de mais de 25% na escala de YBOCS o que indicava uma resposta parcial. Um destes pacientes desceu mais do que 35%. Estes valores reflectiram também uma melhoria na qualidade de vida, ansiedade e humor depressivo. De um modo geral a ECP foi bem tolerada.

Ainda outro local de estimulação utilizado foi o NST, devido aos resultados alcançados na DP (Mallet L M. V., 2002) (Fontaine D, 2004). Este alvo foi experimentado num estudo randomizado, duplamente-cego, no qual 16 doentes com POC foram submetidos a estimulação subtalâmica durante dois meses (Mallet L P. M., 2008). Ocorreram melhorias significativas na sintomatologia durante a estimulação, porém registaram-se alguns efeitos

secundários (Tabela I). Quatro pacientes recuperaram completamente chegando a atingir um score de 6 ou menos na escala de YBOCS. Foi demonstrado que não houve melhorias na depressão apesar de a hipomania ter sido um dos efeitos adversos.



**Figura 6** – Imagens de RM obtidas por estereotaxia que mostram a localização anatômica do PTI e o seu local de estimulação (Hauptman J, 2008).

Finalmente, uma nova área de estimulação foi experimentada para esta patologia, o pedúnculo talâmico inferior (PTI). Num caso clínico interessante (Jimenez F, 2007), dois doentes (um com POC e outro com DM) foram sujeitos a estimulação quadrivalente bilateral no PTI. Ambos os doentes responderam positivamente com redução da sua sintomatologia, monitorizada durante 18 meses. Esta equipa resolveu alargar a experiência para um grupo de



5 doentes (Jimenez P, 2009). Um ano após ECP, todos os doentes revelarem diminuição significativa na escala YBOCS após estimulação bilateral no PTI (Figura 6).

**Tabela I: Resultados publicados de ECP para o tratamento da POC.**

Referências	Nº de doentes (início/fim)	Alvo de estimulação	Duração do estudo	Nº de pacientes que melhoraram	Efeitos adversos
(Nuttin BJ, 2003)	6/4	baCI bilateralmente	21 meses	3	Fadiga, alterações de memória
(Gabriels L, 2003)	3/3	baCI bilateralmente	33 meses	2	-
(Anderson D, 2003)	1/1	baCI bilateralmente NA direito	3 meses	1	-
(Strum V, 2003)	4/4	NA direito	24 meses	3	-
(Aouizerate B, 2004)	1/1	CNC e NA bilateralmente	15 meses	1	-
(Abelson JL, 2005)	4/4	baCI bilateralmente	10 meses	3	Parestesias, náuseas, diarreia
(Greenberg BD M. D., 2006)	10/8	baCI e PC NA bilateralmente	36 meses	4	Hipomania transitória, convulsão, hemorragia, infecção
(Jimenez F, 2007)	1/1	PTI	18 meses	1	-
(Mallet L P. M., 2008)	18/16	NST bilateralmente	3 meses	4	(15 major, 22 minor)
(Plewnia C, 2008)	1/1	baCI e NA bilateralmente	6 meses	1	-
(Huff W, 2009)	10/10	NA direito	12 meses	5	-
(Jimenez P, 2009)	5/5	PTI bilateralmente	12 meses	5	-
(Aourizerate B, 2009)	1/1	CNC e NA	15 meses	1	-

Legenda: baCI – Braço anterior da cápsula interna; NA – nucleus accumbens; PC NA – porção caudal do nucleus accumbens; CNC – cabeça do núcleo caudado; PTI – Pedúnculo Talâmico Inferior.

## Discussão:

De acordo com os estudos referidos, um total de 59 pacientes com POC foram sujeitos a ECP. Destes, 34 revelaram melhorias significativas, o que corresponde a aproximadamente 58% dos doentes submetidos a esta técnica. É importante ressaltar que os critérios de melhoria variam de estudo para estudo, o que não está uniformizado na tabela. É também de salientar que, como é natural, cada paciente apresenta diferentes manifestações clínicas da doença, comorbilidades e pode estar ou não a fazer medicação para a POC. Todos estes factores podem influenciar de certa forma os resultados. Ainda assim, estes são animadores tendo em conta a baixa incidência de efeitos adversos, e a melhoria significativa que pode representar na qualidade de vida do doente.



Quanto aos locais de estimulação, tanto o baCI quanto o NA revelaram-se bons alvos. Quando consideramos os estudos onde a ECP foi realizada apenas na cápsula interna, dos 11 doentes 8 mostraram melhorias. Se considerarmos aquela no NA direito, em 14 foram também 8 os que melhoraram. Porém, ainda é um número muito baixo para predizer resultados fidedignos e reproduzíveis.

Num único estudo a estimulação foi feita nos NST (Mallet L P. M., 2008), tendo ocorrido vários efeitos secundários e no qual a melhoria se verificou apenas em 25% dos doentes. Esta baixa percentagem pode também estar relacionada com o tempo de *follow-up* que foi apenas de 3 meses. Este resultado contribui negativamente para a percentagem total de doentes que revela melhoria (58%).

O PTI parece um alvo promissor visto que no último estudo publicado todos os doentes revelaram melhoria após ECP neste local, após um ano de *follow-up* e sem efeitos adversos registados.



## Depressão Major

A Depressão Major (DM) é uma patologia complexa e heterogénea, considerada a maior causa de incapacidade funcional nos países desenvolvidos. Afecta aproximadamente 8% da população mundial num correspondente de 20% a 25% do período de vida da pessoa doente (Andrade P, 2010). O quadro clínico pode incluir humor depressivo, anedonia, astenia, alterações do sono ou do apetite, sentimentos de culpa e dificuldades cognitivas. Doentes com DM grave ou resistência ao tratamento apresentam geralmente uma baixa qualidade de vida e maior vulnerabilidade a cometerem suicídio, que ocorre em 15% dos casos (Herbert E. Ward, 2010).

A terapêutica convencional para o tratamento da DM baseia-se na psicoterapia e na farmacoterapia, isoladamente ou em associação. Foi nos anos 60 que apareceram os fármacos antipsicóticos e antidepressivos para o tratamento deste tipo de doenças. Hoje existe um vasto número de antidepressivos comumente receitados na prática clínica, nomeadamente antidepressivos tricíclicos, tetracíclicos, inibidores das Monoaminoxidases (IMAO), inibidores selectivos da recaptção da serotonina (ISRS), inibidores da recaptção de serotonina e norepinefrina (IRSN) e outros fármacos com mecanismos sinápticos mais específicos (Dunner D, 2006) (Herbert E. Ward, 2010).

Calcula-se que até 60% dos doentes responde insatisfatoriamente e quase 20% não consegue remissão dos sintomas com a terapia clássica correctamente administrada (Fava, 2003) (Little, 2009). Estes pacientes são classificados como sofrendo de Depressão Resistente à Terapêutica (DRT). Um estudo de Dunner e outros (Dunner D, 2006) constatou ainda que após dois anos de tratamento agressivo com a terapêutica convencional, 90% dos pacientes com DRT continuava a ter níveis significativos de sintomas depressivos. Para muitos doentes são necessárias associações de vários destes medicamentos e Terapia Electro-convulsivante (TEC).



A TEC foi desenvolvida no final dos anos 30 e considerada uma técnica revolucionária para o episódio agudo de depressão. Constitui ainda hoje o método terapêutico mais indicado para pacientes com DRT ou com casos graves, nos quais se pode verificar uma eficácia até 80% em casos bem seleccionados (Fink, 2001). Apesar destes resultados, o seu benefício não é duradouro com reincidência da doença quando se pára o tratamento (Gagne GG, 2000). Para além do custo elevado foram encontrados efeitos adversos tais como confusão, amnésia e défices cognitivos (Andrade P, 2010).

Para os doentes que se mantêm refractários apesar das terapêuticas agressivas outras estratégias são necessárias. Para além da TEC foram aprovadas ainda a estimulação do nervo vago e Estimulação magnética transcraniana que mostraram resultados positivos em pacientes com DRT (Sanjay, 2008). Os mecanismos pelos quais actuam ao certo ainda não são conhecidos. Ambas provaram ser seguras porém os seus efeitos não perduram (Andrade P, 2010).

Na tentativa de encontrar soluções para estes casos intratáveis foram desenvolvidos métodos mais invasivos tais como a leucotomia pré-frontal proposta inicialmente por Egas Moniz. Em contraponto, recentemente surge a aplicação da ECP com algum sucesso no tratamento da DM (Shah D, 2008).

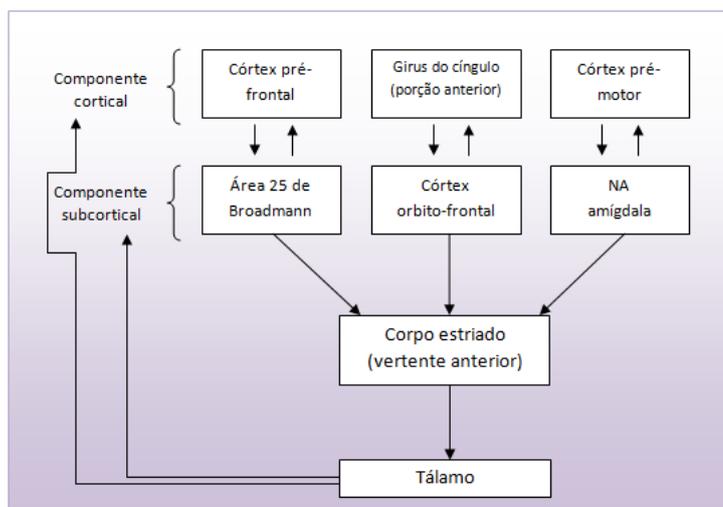
É de um modo geral aceite que as bases biológicas dos distúrbios de ansiedade e do humor não estão confinadas a uma única área cerebral, mas antes envolvem sistemas vastos e complexos que estão conectados entre si por diversas vias nervosas.

Podemos porém assumir que nesta rede neuronal existem locais específicos ou “paragens” de um determinado circuito que podem representar um papel chave na sintomatologia da depressão. Existe uma grande heterogeneidade no que diz respeito à expressão clínica da DM tais como a gravidade da doença, incapacidade cognitiva, ansiedade, anedonia, reactividade

do humor e lentidão psicomotora; contudo ainda não está esclarecido até que ponto estas diferenças correspondem a diferentes circuitos ou estruturas predominantemente envolvidas (Mayberg, 2009).

Para simplificar os modelos propostos por vários autores (Kopell BH, 2008) (Schlaepfer TE, 2008) (Mayberg, 2009) podemos dividir esta interação de circuitos num componente cortical e num componente subcortical. O componente cortical diz respeito aos aspectos psicomotores e cognitivos dos sintomas depressivos e dele fazem parte o córtex pré-frontal, a porção anterior do girus do cíngulo e áreas do córtex pré-motor. A componente subcortical envolve as experiências afectivas de anedonia e tristeza e inclui, entre outros, a área 25 de Broadmann (zona do córtex cingulado situada abaixo do genu do corpo caloso), o córtex orbito-frontal e estruturas límbicas com papel nas emoções negativas: o núcleo accumbens e a amígdala. Todas estas estruturas interagem entre si e criam um loop que passa pelo estriado anterior, pelo tálamo e volta ao córtex (Mayberg, 2009) (Figura 7). Ainda assim, com base em estudos de imagem e experiências em animais deu-se especial atenção a certas estruturas que parecem ter maior relevância na DM. De acordo com imagens de RM o NA está envolvido no processamento de estímulos afectivos e desempenha um papel importante na depressão (Hauptman J, 2008). Faz parte desta

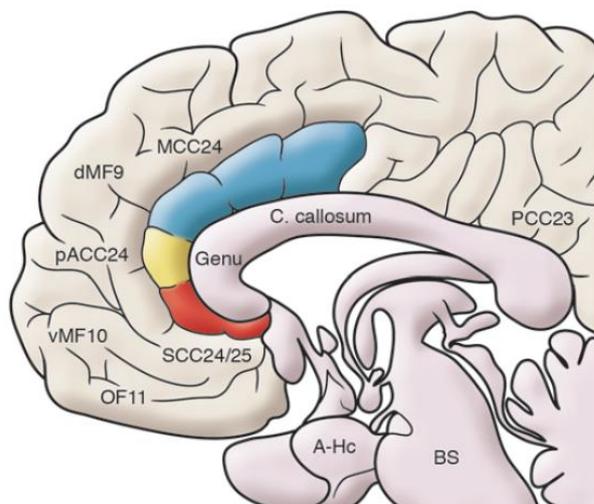
extensa via límbico-cortical recebendo aferentes do córtex orbito-frontal, do córtex cingulado anterior e inferior ao corpo caloso (áreas 24 e 25 de Broadmann) e da amígdala. Então o NA e também o estriado ventral projectam vias até ao núcleo dorsomedial do tálamo que daqui, por



**Figura 7** – Esquema ilustrativo do neurocircuito envolvido na DM. As áreas do componente cortical e subcortical também interagem entre si.

sua vez, voltam para o córtex pré-frontal, orbito frontal, cíngulo anterior, amígdala e hipotálamo. Isto forma um loop límbico dos gânglios da base (Mayberg, 2009). Esta associação do NA com outras áreas intimamente envolvidas na depressão faz desta estrutura um bom candidata para a ECP.

Outra área que tem sido alvo de interesse recente é o córtex cíngulo anterior. Em estudos de imagem foi descoberto que o volume desta região de substância cinzenta estava anormalmente reduzido em doentes com DM. Imagens de PET revelaram que a área especificamente afectada correspondia às áreas 24 e 25 de Broadmann (Figura 8) (Drevets W, 2009). A área 25 de Broadmann (AB25) também se projecta para o núcleo caudado, amígdala e tálamo. A resposta clínica aos antidepressivos está associada a um aumento do metabolismo no sistema límbico e estriado, especialmente na AB25, hipocampo, ínsula e globus pallidus (Mayberg HS B. S., 2000). Estes dados sugerem que a inibição funcional desta área usando ECP mimetiza os potenciais efeitos metabólicos da terapia antidepressiva.



**Figura 8** – Localização anatómica das estruturas envolvidas na DM. A área colorida representa o córtex cíngulo anterior. Porção média do córtex cíngulo (azul); AB24 (amarelo) e AB25 (vermelho) (Mayberg, 2009).

Duas estruturas que parecem também constituir pontos de “paragem” do circuito subjacente à DM são o Pedúnculo Talâmico Inferior (PTI) e a Habenula lateral. O PTI é um conjunto de fibras que ligam o sistema talâmico ao córtex orbito-frontal. De acordo com imagens PET tanto o PTI como o córtex orbito-frontal parecem também ter

hiperactividade na depressão, um fenómeno que reverte com o tratamento farmacológico. Por estas razões o PTI merece especial atenção como alvo de ECP (Hauptman J, 2008). A habenula lateral foi também proposta para local de estimulação depois de terem sido



realizados estudos em ratos onde se verificou que o fluxo de sangue e o metabolismo estava aumentado durante episódios depressivos (Sartorius A F. A., 2007).

Um dos pontos críticos da aplicação de ECP como novo tratamento para a DM é o conhecimento do seu circuito neuronal exacto e o envolvimento específico de diversos componentes dos gânglios basais.

### **Resultados:**

Como já foi referido a cirurgia ablativa foi das terapias que mais contribuiu para o tratamento de doenças psiquiátricas graves no final do séc. XX.

Os resultados da lobotomia frontal divulgada por Freeman e Watts foram satisfatórios para a maioria dos doentes, porém muitos efeitos adversos tais como epilepsia, alterações da personalidade, incontinência urinária e uma taxa de mortalidade de aproximadamente 4%, afastou esta técnica do armamentário terapêutico (Andrade P, 2010).

Mais tarde surgem as técnicas neurocirúrgicas de lesão por radiofrequência e termocoagulação. A capsulotomia anterior, cingulotomia, tractotomia subcaudada e leucotomia límbica revelaram todas benefício em um terço a dois terços de doentes (Greenberg BD P. L., 2003). Estes procedimentos têm em comum a disrupção das vias que ligam o córtex orbito-frontal, gânglios basais e a porção anterior do córtex cingulado.

Hoje em dia estes métodos têm vindo a ser abandonados devido aos baixos resultados comparados com a taxa de complicações, adicionalmente ao advento de cirurgia minimamente invasiva como é o caso da ECP. Os bons resultados obtidos com esta técnica no tratamento da POC abriram caminho para outras doenças psiquiátricas graves, neste caso a DM (Malone D, 2010).



Seguindo múltiplos regimes de medicação, estratégias de associação, terapia electroconvulsiva e psicoterapia os médicos são muitas vezes confrontados com um doente que se mantém refractário ao tratamento. Apesar de só alguns destes poderem ser candidatos a ECP, ainda representam um número considerável (Jiménez F, 2005) (Herbert E. Ward, 2010) (Malone D, 2010).

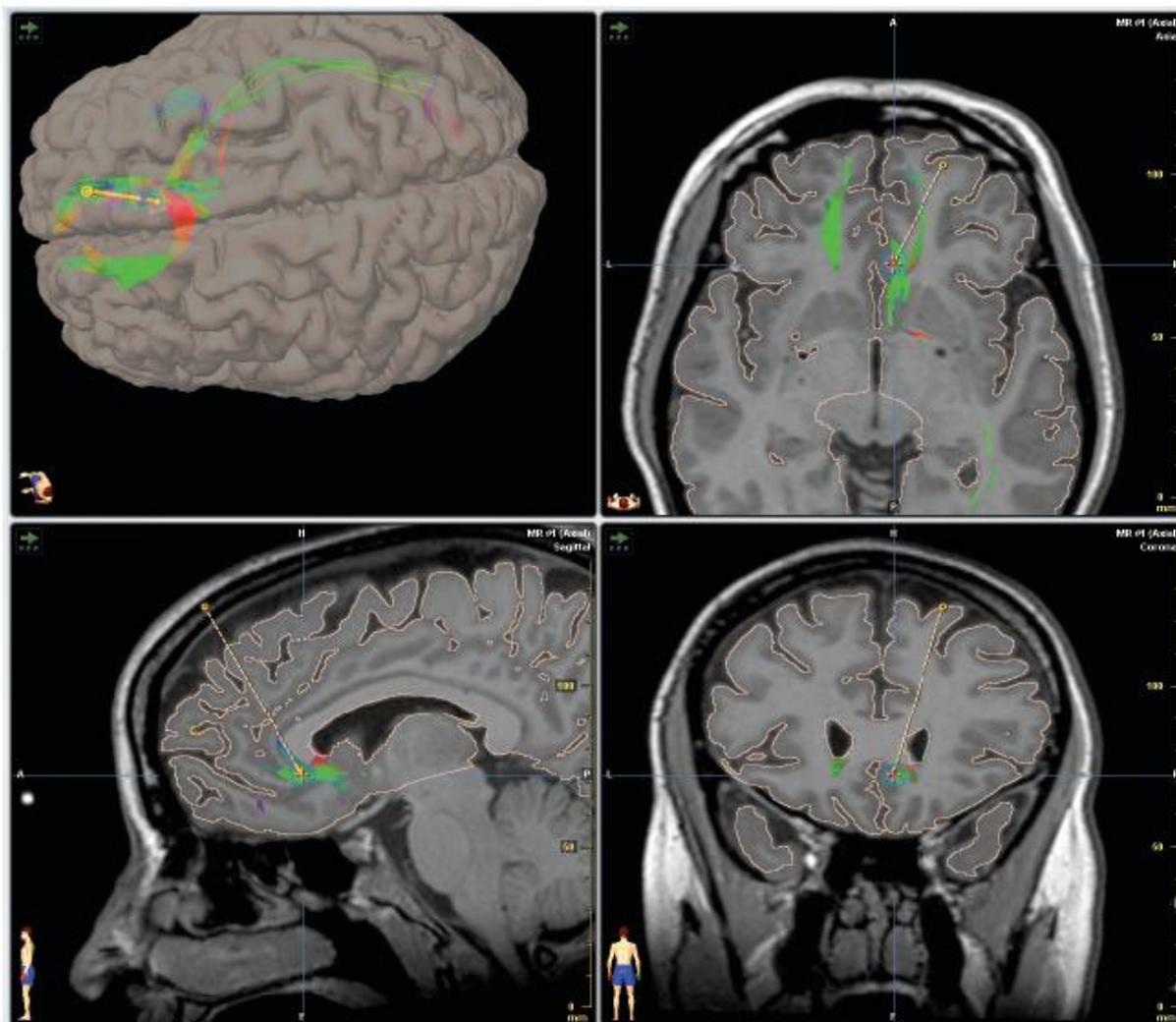
Os critérios de inclusão variam nos diferentes estudos (Lozano AM, 2008) (Malone Jr. D, 2009). Contudo, a possibilidade de ECP para o tratamento de depressão refractária, deve incluir no mínimo os seguintes critérios:

- Uma pontuação de pelo menos 20 dos 24 itens da Escala Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (Hamilton, 1960) (anexo 3);
- Pelo menos 5 anos de história de depressão (2 anos ou mais no episódio corrente);
- Ausência de resposta a pelo menos 3 antidepressivos de diferentes classes;
- Pelo menos 4 semanas de associação ou terapia combinada de antidepressivos primários com pelo menos dois outros agentes diferentes;
- Pelo menos um tratamento adequado com TEC (6 ou mais tratamentos bilaterais);
- Um ciclo de psicoterapia (pelo menos 20 sessões com um terapeuta experiente).

Desde o início deste século diversos autores publicaram resultados da aplicação de ECP para o tratamento da DM.

Mayberg e a sua equipa (Mayberg HS et al, 2005) foram pioneiros na utilização de ECP para a DM. Escolheram a AB25 e implantaram eléctrodos bilateralmente em 6 doentes crónicos (Figura 9). Os critérios de resposta positiva ao tratamento foram definidos como diminuição na HDRS de 50% ou mais relativamente ao seu estado pré-tratamento, enquanto que a remissão foi definida como um score inferior a 8 na mesma escala (HDRS). Seis meses após

cirurgia 4 pacientes preencheram os critérios de melhoria clínica. Três destes indivíduos atingiram remissão ou quase remissão da doença e mantiveram o seu estado mesmo após 3-4 semanas da estimulação terminar. A melhoria clínica era referida como um aumento da energia, interesse e velocidade psicomotora bem como diminuição da apatia e anedonia. Dois doentes desenvolveram infecção da ferida de incisão. Em 2008, uma extensão deste estudo acrescentou 14 pacientes com DRT que receberam estimulação no mesmo local (Lozano AM, 2008). Dos 20 doentes deste estudo 12 responderam à estimulação com diminuição superior a 50% na escala HDRS aos 6 meses, dos quais 7 atingiram critérios de remissão, resultados que se mantiveram até aos 12 meses de follow-up do estudo.



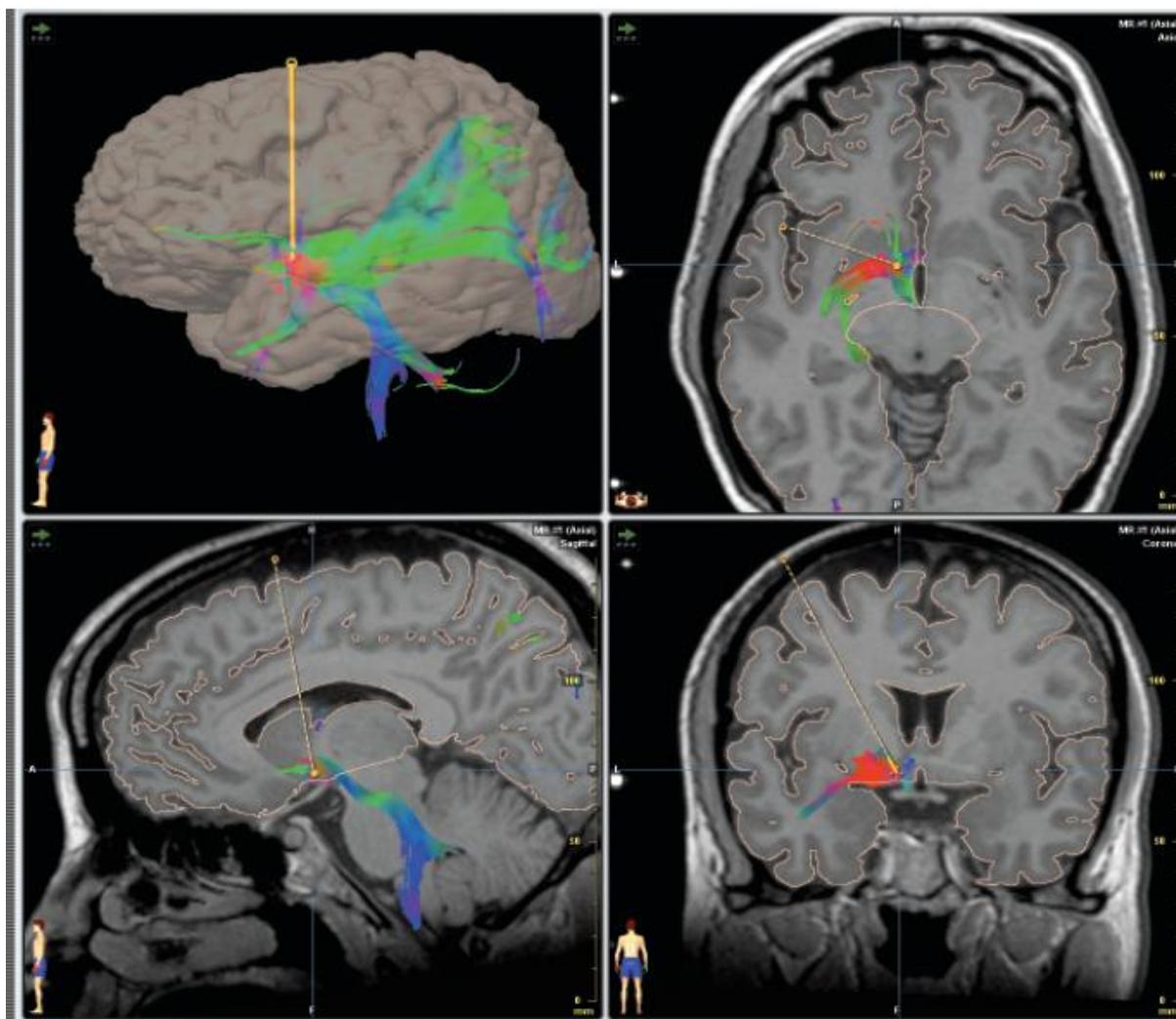
**Figura 9** – Imagens de RM obtidas por estereotaxia que mostram a localização anatómica da Área 25 de Broadmann e o seu local de estimulação (Hauptman J, 2008).



Quanto à estimulação no NA os resultados são também positivos (Schlaepfer TE, 2008). Foram implantados bilateralmente eléctrodos quadrivalentes em três doentes que sofriam de depressão grave. Estes experienciavam melhorias imediatas sempre que o gerador estava ligado e pioravam o seu estado com o gerador desligado. Não foram registados quaisquer efeitos secundários. Num outro artigo mais recente (Bewernick B, 2009), um grupo de 10 doentes com DM refractária a várias formas de tratamento recebeu ECP também no NA. Após um ano de avaliação, 5 doentes responderam com melhoria da sintomatologia e durante um mês 3 destes chegaram a atingir critérios de remissão. Verificaram-se alguns efeitos secundários ligados ao procedimento cirúrgico (disfagia, edema palpebral e dor) e outros relacionados com os parâmetros de estimulação. Estes últimos incluíam eritema, aumento da ansiedade, sudorese, desequilíbrio, hipomania, parestesias, agitação, cefaleias e psicose, porém todos eles eram transitórios e podiam ser cessados diminuindo a frequência da descarga eléctrica.

Como foi já referido relativamente à utilização de ECP na POC, um caso publicado revelou que a estimulação eléctrica na cabeça do núcleo caudado (CNC) e no NA melhorou tanto os sintomas depressivos (em 6 meses) tais como os sintomas da POC (em 12 meses) (Aouizerate B, 2004) (Figura 10). Mais tarde (Aourizerate B, 2009), esta mesma equipa concluiu que a CNC constitui um melhor alvo de estimulação para doentes com POC, enquanto que o NA é mais adequado na DM. Trata-se de um estudo curioso em que dois doentes, com formas graves de POC e DM recebem estimulação no NC e no NA separadamente. Após 15 meses de estimulação o doente com DM revelou melhorias muito significativas.

Bons resultados foram também publicados após ECP no PTI, numa doente com DM há 20 anos (Jiménez F, 2005). A mesma equipa experimentou mais tarde este mesmo alvo, em dois doentes crónicos, um com POC e outro com DM. Ambas as patologias melhoraram após ECP (Jimenez F, 2007).



**Figura 10** – Imagens de RM obtidas por estereotaxia que mostram a localização anatômica do estriado ventral (CNC e NA) e o seu local de estimulação (Hauptman J, 2008).

Ainda outro caso, registou benefícios significativos com estimulação num alvo pouco comum para esta patologia – o GPi (Kosel M, 2007).

Recentemente foi publicado um caso clínico de ECP na habenula lateral com resultados bastante animadores. Após 15 meses de estimulação a doente permanecia com um score HDRS de 0 sem registo de complicações ou efeitos secundários (Sartorius A K. K.-L., 2010).

Com Malone e a sua equipa (Malone Jr. D, 2009), 15 pacientes com depressão crónica foram submetidos a implantação de eléctrodos na margem interna do baCI e na extremidade anterior do estriado. Todos os doentes foram seguidos por pelo menos 6 meses, altura em que se



verificou resposta em 8 dos doentes (53,3%). Aos 12 meses apenas se puderam avaliar os resultados em 11 doentes, dos quais 5 deles registaram resposta positiva. Esta resposta correspondia a melhoria dos sintomas depressivos, qualidade de vida e memória a curto prazo (tabela II).

**Tabela II: Resultados publicados de ECP para o tratamento da DM.**

Referências	Nº de doentes (início/fim)	Alvo de estimulação	Duração do estudo	Nº de pacientes que melhoraram	Efeitos adversos
(Aouizerate B, 2004)	1/1	CNC e NA	15 meses	1	-
(Mayberg HS L. A., 2005)	6/6	AB25	6 meses	4	Infecção da ferida de incisão (2)
(Jiménez F, 2005)	1/1	PTI	24 meses	1	-
(Jimenez F, 2007)	1/1	PTI	18 meses	1	-
(Kosel M, 2007)	1/1	GPI	18 meses	1	-
(Lozano AM, 2008)	20/20	AB25	12 meses	12	Convulsão (1), Infecção da ferida(2)
(Schlaepfer TE, 2008)	3/3	NA	23 meses	3	-
(Malone Jr. D, 2009)	15/11	baCI/ EV	12 meses	5	-
(Aourizerate B, 2009)	1/1	CNC e NA	15 meses	1	-
(Sartorius A K. K.- L., 2010)	1/1	HL	15 meses	8	Dor no local da incisão (1), hipomania (1)
(Bewernick B, 2009)	10/10	NA	12 meses	5	Disfagia(3), Edema palpebral(6), dor(3), outros 10 por alteração dos parâmetros de ECP

**Legenda:** AB25 – Área 25 de Broadmann; NA – nucleus accumbens; PTI- pedúnculo talâmico inferior; GPI – Segmento interno do Globus pallidus; HL – habenula lateral; baCI - braço anterior da cápsula interna; EV- estriado ventral; NST- núcleos subtalâmicos

### Discussão:

Até aos dias de hoje 6 alvos principais foram experimentados. Os alvos incluíram a Área 25 de Broadmann, o nucleus accumbens, a cabeça do núcleo caudado e extremidade anterior do estriado, o pedúnculo talâmico inferior, o segmento interno do globus pallidus e a habenula lateral. Destes locais apenas foram publicados artigos de investigação em grupos de estudo sobre a DBS no estriado ventral, nucleus accumbens e Área de Broadmann 25. Todos os outros alvos de estimulação se referem a casos isolados.



Os resultados expressos na tabela II correspondem a uma melhoria em 70% dos doentes que foram submetidos a ECP nas diferentes localizações anatómicas, pois dos 60 doentes no total, 42 melhoraram. Estes resultados são bastante animadores tendo em conta que, dos poucos efeitos adversos manifestados, nenhum foi permanente.

Apesar de os métodos de avaliação clínica variarem de estudo para estudo, todos estes utilizaram a HDRS. Nesta escala a resposta ao tratamento correspondia a uma descida igual a superior a 50% de pontuação e a remissão da doença correspondia a uma score < 8. Os resultados referidos na tabela II estão de acordo com este método de avaliação.

É ainda de referir que não foi feita uma diferenciação dos pacientes medicados e não medicados ao mesmo tempo que recebiam estimulação, deste modo, também este factor pode ter alguma influência nos resultados.

### **Síndrome de Gilles de la Tourette:**

O Síndrome de Gilles de la Tourette (SGT) é uma doença neuropsiquiátrica caracterizada por tics motores e vocais, com maior prevalência na criança. Os tics motores são movimentos rápidos e tipicamente envolvem a face, a cabeça e o tronco. Os tics vocais são sons (roncos, espirros e “ladrar”) que estão associados a contracções da orofaringe e do diafragma. A gravidade dos tics varia consoante a sua intensidade, complexidade e frequência, com períodos em que aumenta, sendo quase contínuo, e outros em que se atenua (Leckman, 2002) (Mink J, 2006). Os tics podem mudar a sua localização anatómica (tics motores), o padrão e a severidade ao longo do tempo.

Existe uma grande variação entre estudos no que diz respeito à prevalência da doença devido provavelmente a variações no género, idade, critérios e métodos de diagnóstico, porém esta



pode atingir valores tão altos como 5/100 000 na população em geral. Esta doença surge na infância, essencialmente entre os 5 e os 7 anos, com melhoria da sintomatologia ao aproximar da idade adulta. Sensivelmente metade dos casos sofre remissão espontânea por volta dos 18 anos de idade não havendo, contudo, características clínicas que sejam preditivas dessa remissão (Leckman, 2002). Num número significativo de doentes os tics persistem no adulto e em muitos casos tornam-se incapacitantes.

A grande maioria dos pacientes com SGT sofre de condições psiquiátricas em comorbilidade tais como POC, distúrbios de ansiedade, do humor e hiperactividade com défice de atenção (HDA). A POC e a HDA são as mais frequentes podendo chegar até 50% dos casos (Mink J, 2006). É muito importante não menosprezar estas comorbilidades pois constituem muitas vezes a principal causa de incapacidade funcional. Tics motores graves podem ser dolorosos e originar luxações articulares, radiculomielopatia cervical e fracturas. Tics fónicos graves podem, entre outros problemas, afectar o discurso, a respiração e a fagia (Rampello L, 2006) (Herbert E. Ward, 2010)

O SGT consiste numa patologia que afecta a qualidade de vida, particularmente no que diz respeito ao relacionamento e ao desempenho no trabalho escolar ou outras actividades diárias. Assim sendo, os casos mais graves necessitam de tratamento crónico.

O tratamento mais usado é o farmacológico. Os fármacos mais utilizados são neurolépticos típicos e atípicos (tais como o Haloperidol e a Risperidona), agonistas adrenérgicos  $\alpha_2$  (como a Clonidina e a Guanfacina) e algumas benzodiazepinas (Temel Y, 2004). Outras alternativas tais como a injeção local de toxina botulínica, antidepressivos tricíclicos, agonistas da dopamina para a HDA e ISRS para a POC associadas, podem também ser utilizados. Por vezes surgem efeitos adversos com este tipo de medicação tais como aumento ponderal e

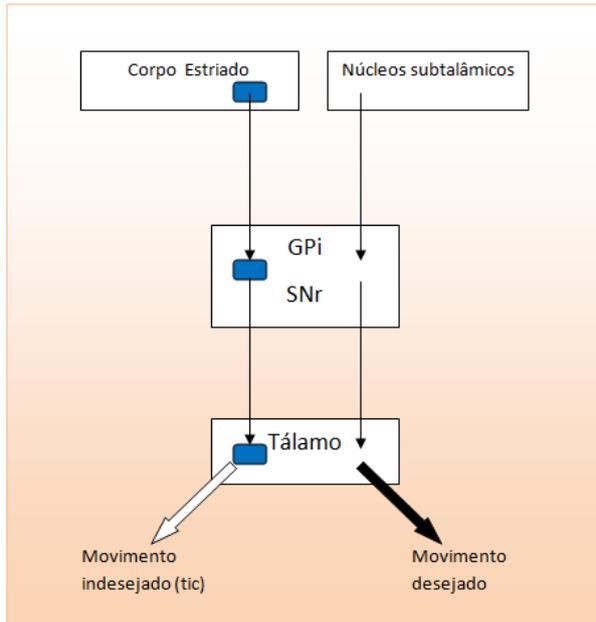


sintomas extrapiramidais o que pode levar ao abandono da medicação (Leckman, 2002) (Rampello L, 2006).

Factores psicológicos podem afectar a expressão dos sintomas e a apresentação clínica (Mink J, 2006). Assim sendo os doentes podem recorrer a terapia cognitivo comportamental (TCC). Muitos destes pacientes descrevem uma sensação de ansiedade crescente que é aliviada pela expressão do tic. Este padrão de tensão crescente, denominada aura premonitória, é semelhante à ansiedade relacionada com as obsessões e compulsões existente na POC. A TCC tem provado eficácia na evicção dos tics (Herbert E. Ward, 2010). A sua realização é aconselhada por alguns especialistas, antes de o doente ser proposto a ECP, não sendo porém uma medida obrigatória (Mink J, 2006).

Nalguns casos a sintomatologia do SGT permanece ou até aumenta na idade adulta. Uma pequena percentagem destes doentes tem tics graves e incapacitantes, refractários à medicação standard e à psicoterapia. Nestes casos a realização de ECP como recurso terapêutico pode ser benéfica (Temel Y, 2004) (Mink J, 2006)

A causa primária da disfunção neurológica da patologia do SGT não é conhecida, porém várias observações clínicas, neuropatológicas e neuroradiológicas sugerem que envolve os gânglios da base e circuitos corticais frontais (Mink J. , 2001) (Temel Y, 2004).



**Figura 11** – Esquema representativo do neurocircuito envolvido na doença de SGT.

Para além do seu papel importante no componente motor, os gânglios da base participam também no desempenho de funções cognitivas e emocionais. Como tal, alterações nas vias cortico-estriado-talamo-corticais (CETC) podem estar envolvidas na sintomatologia motora e não-motora do SGT. Os gânglios da base actuam de modo a facilitar os comportamentos desejados e

inibir comportamentos potencialmente

competitivos ou indesejados de forma a prevenir a interferência com o comportamento desejado. Recentemente, um novo modelo de disfunção dos circuitos dos gânglios da base no SGT foi proposto (Mink, 2003). Segundo este, os três maiores grupos de sintomas associados com o SGT (tics, comportamentos obsessivo-compulsivos e HDA) têm como característica comum a incapacidade de inibição dos tais comportamentos indesejados (Mink J, 2006).

Existe a hipótese de que os tics que surgem no SGT possam ser devidos à desinibição de sinais aferentes tálamo-corticais ou inibição diminuída a nível cortical. O corpo estriado (putamen, caudado e NA) e os núcleos subtalâmicos recebem neurónios aferentes do córtex e enviam os seus eferentes para estruturas tais como o GPi e a SNr. Estes são as principais estruturas que enviam eferentes inibitórios aos núcleos do tálamo (Ackermans L, 2006). Segundo Mink (Mink J, 2006) existe uma população focal de neurónios do estriado que fica anormalmente activada o que leva à inibição dos neurónios da GPi ou SNr. Estes neurónios estariam normalmente activos para suprimir movimentos indesejados. Estando anormalmente inibidos não vão inibir o circuito tálamo-cortical que está envolvido num padrão comportamental específico e indesejado, o que resulta na produção de um movimento



involuntário (tic) (Figura 11). Se este cenário ocorrer em episódios repetitivos, com hiperactividade de neurónios estriatais, ocorrerá um movimento repetido, estereotipado e indesejado como se verifica na sequência de tics do SGT. Faz então sentido a proposta de estimulação cerebral profunda no GPi, para assim mimetizar a estimulação não existente nestes neurónios alterados.

O envolvimento do tálamo na fisiopatologia do SGT tem dupla natureza: enquanto que os núcleos do grupo ventral e medial fazem parte do circuito cortico-estriado-tálamo-cortical, os núcleos medianos e intralaminares enviam projecções para o córtex pré-frontal e estriado. Assim sendo, o loop CETC é fortemente influenciado, através do seu maior *input* (o estriado), pelos aferentes talâmicos (Temel Y, 2004). Como tal, a estimulação destes núcleos específicos do tálamo pode também contribuir para modular o circuito acima referido envolvido.

A hipótese neuroquímica refere a existência de uma hipersensibilidade a nível dos aferentes dopaminérgicos do estriado, uma anormalidade pré-sináptica ou no segundo mensageiro, que estariam na base da anormal excitação do grupo de neurónios estriatais (Mink J. , 2001) (Singer HS, 2003).

### **Resultados:**

A lesão cerebral neurocirúrgica tem vindo a ser desenvolvida desde há muitos anos no tratamento de SGT. Recentemente a sua história foi resumida e publicada por Temel e seus colegas (Temel Y, 2004).

A primeira cirurgia ocorreu em 1960 com Baker, que fez uma leucotomia num paciente com SGT e obteve resultados bastante satisfatórios (Baker, 1962). Durante a década de 60 outros procedimentos, tais como a lobotomia pré-frontal, tiveram algum sucesso. Os melhores



resultados cirúrgicos foram alcançados com Hassler e Dieckman em 1970, quando 3 pacientes registaram uma melhoria de sintomatologia entre os 70% e os 100% após talamotomia bilateral (Hassler et al, 1970). Esta equipa efectuou termocoagulação nos núcleos mediais e intralaminares do tálamo e, no caso de tics faciais, no núcleo ventral oral medial (Voi). Mais tarde, esta mesma equipa sujeitou 9 pacientes a termocoagulação dos mesmos núcleos e obteve uma redução de 90% a 100% dos tics em 4 dos pacientes, e de 50% a 80% nos restantes 5 (Hassler et al, 1973). Apesar disso, na década de 80 e 90 a maior parte das cirurgias efectuadas foram leucotomias e cingulotomias. Alguns autores (Baer L, 1995) (Kurlan R, 1990) chegaram à conclusão de que a cingulotomia isolada não constituía um tratamento eficaz para o SGT sendo porém importante para a melhoria da POC coexistente. Não se pode ainda deixar de referir os efeitos secundários intrínsecos à cirurgia lesional. Estes foram variados desde distonia, disfagia, hemiparésia e hemiplegia (Temel Y, 2004).

Com base nos resultados das talamotomias realizadas (Hassler et al, 1970) (Hassler et al, 1973) e nos estudos relativamente ao neurocircuito em que está envolvido, o tálamo parece assim constituir um alvo promissor para a ECP (Temel Y, 2004).

A gravidade dos tics, a ausência de resposta ao tratamento com as terapêuticas convencionais e a incapacidade funcional vivenciada por estes doentes continuam a ser as principais causas que determinam a elegibilidade dos mesmos para ECP. Contudo, devido ao inconstante quadro clínico do SGT e considerando a comorbilidade que frequentemente existe, as indicações para ECP podem ser divergentes (Mink J, 2006) (Porta M, 2009).

Para contornar estes problemas, Mink e os seus colaboradores (Mink J, 2006), reunindo vários trabalhos anteriores, publicaram os seguintes critérios de inclusão que devem ser tomados em consideração:

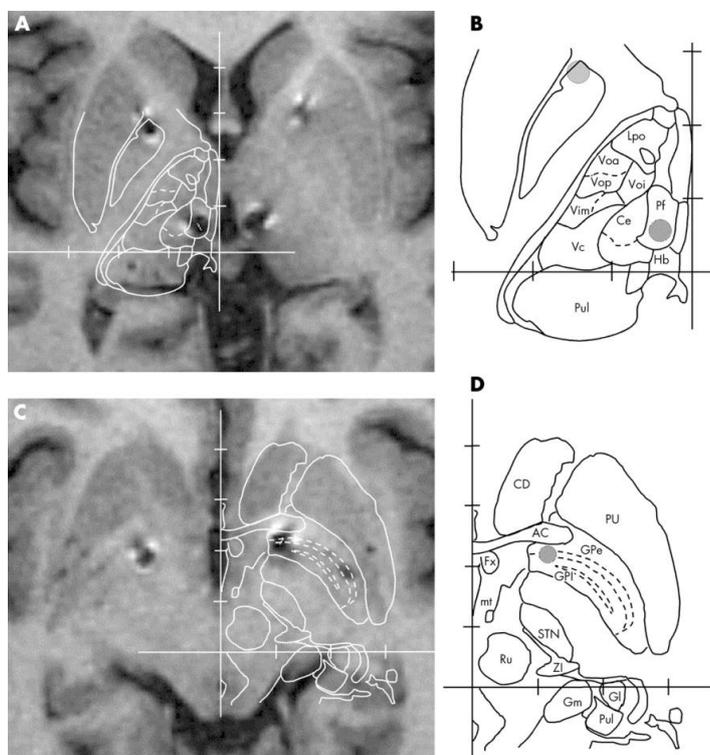


- Os pacientes devem ser diagnosticados por critérios estritos de DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2000);
- Um valor  $\geq$  a 35/50 na escala de Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) (anexo 4) durante pelo menos 12 meses e um subscore para tics motores  $\geq$  a 15;
- Idade igual ou superior a 25 anos para assegurar um grau estável de gravidade da doença e baixa probabilidade de melhoria espontânea;
- Ausência de resposta a medicação com 3 classes diferentes: agonistas adrenérgicos  $\alpha$ , dois agonistas de dopamina (típicos e atípicos) e benzodiazepinas;
- Ausência de resposta ao tratamento com toxina botulínica (se o tic for focal);
- Ausência de tic capaz de danificar o aparelho de estimulação (rotação/abandar a cabeça)
- Comorbilidades médicas, psiquiátricas e neurológicas tratadas e controladas;

Apesar da experiência no SGT ser ainda pequena, resultados positivos de ECP crónica foram

registados em 3 alvos principais: complexo centromediano-para fascicular (CCMP) do tálamo, o segmento interno do globus pallidus (GPi) e o braço anterior da cápsula interna (baCI) (Figura 12) (Herbert E. Ward, 2010).

Um dos alvos mais usado para a ECP no tratamento do SGT é o complexo centromediano-para fascicular do tálamo (CCMP) que é constituído pelo núcleo centromediano e pelos núcleos



**Figura 12** – Locais de ECP no SGT representadas com um círculo cinzento. Pf, núcleo para fascicular do tálamo; GPi, segmento interno do globus pallidus. (Houeto JL, 2005)



intralaminares do tálamo e que está envolvido no circuito sensório-motor dos gânglios da base (Porta M, 2009).

O primeiro estudo de ECP no SGT foi realizado em 1999 por Vandewalle e colegas (Vandewalle V, 1999), num paciente com SGT que revelou 70% de redução dos tics após 4 meses de estimulação. Mais tarde (Visser-Vanderwalle V, 2003), foi executada ECP em 3 doentes com SGT refractário e com comportamentos compulsivos como única comorbidade. Os alvos foram os núcleos do CCMP do tálamo. A redução da sintomatologia foi 90,1% num paciente, 72,2% noutra e 82,6% no outro, com avaliação ao longo de 5 anos, 1 ano e 8 meses respectivamente. Os efeitos adversos referidos pelos pacientes foram uma “diminuição da energia” quando a intensidade do estímulo era aquela que mostrava melhores resultados nos tics.

Em 2006 foi publicado um estudo em que dois doentes com SGT foram sujeitos a ECP (Ackermans L, 2006). No paciente 1 foram colocados 4 eléctrodos bilateralmente no tálamo ao nível do núcleo ventro-oral interno (Voi), núcleo centromediano (Ncm) e substância periventricular. No paciente 2, dois eléctrodos foram colocados nos núcleos acima referidos e outros dois no GPI. Neste doente os eléctrodos das diferentes localizações podiam ser regulados separadamente e o doente referiu maior redução dos tics quando a estimulação era feita apenas no GPI. Após um ano de follow-up, em ambos os doentes, os tics major e as compulsões desapareceram. Apenas tics minor (piscar de olhos e esgar) ficaram presentes. Quando se desligava o estimulador registava-se um aumento do número de tics nos dois pacientes. Como efeito adverso um dos doentes referiu diminuição da função sexual.

Um caso muito interessante foi publicado em 2007 (Bajwa RJ, 2007), sobre um doente de 50 anos com SGT diagnosticado desde os 13 e com POC associada. Os seus tics eram complexos, ininterruptos e provocando lesões a si próprio. Antes da cirurgia o doente tinha



um score de 38 na escala YGTSS. Foram implantados eléctrodos bilateralmente a nível do Voi, Ncm e substancia periventricular do tálamo. Nos dois anos seguintes a redução dos tics foi na ordem dos 95% decaindo de mais de 1000 tics por dia para 16-25 tics por dia. Apesar da melhoria registada nos tics, POC e humor, o seu estado neurológico continuou a deteriorar-se, embora mais lentamente, devido a lesões medulares cervicais previamente existentes. Embora se trate de um caso invulgar de TGS dado o agravamento do estado já em adulto, os resultados atingidos são congruentes com outros estudos publicados anteriormente (Tabela III) (Visser-Vanderwalle V, 2003) (Houeto JL, 2005) (Ackermans L, 2006).

Num estudo randomizado duplamente-cego (Maciunas RJ, 2007), 3 de cinco pacientes adultos com SGT revelaram melhorias de tics fónicos e motores, bem como nas escala YGTSS após ECP no CCMP do tálamo. Contudo, os resultados publicados referem-se apenas aos 3 meses seguintes pós-cirúrgicos. Num outro estudo 18 doentes foram sujeitos a ECP no mesmo local (Servello D, 2008). Todos os doentes responderam bem e obtiveram diminuição significativa, embora variada, na gravidade e frequência dos tics e suas comorbilidades. Houve uma redução marcada na escala YGTSS total, bem como nos scores relacionados com os componentes motor, fónico e social. Noutro caso ainda (Shields DC, 2008), uma mulher com SGT refractário ao tratamento farmacológico atingiu uma melhoria significativa após 3 meses de ECP no Ncm do tálamo.

Apesar de o CCMP ser um dos alvos preferidos para esta patologia, outras localizações tais como o NA e o GPi também representam boas hipóteses. Diversos estudos têm provado melhorias significativas em doentes sujeitos a ECP nestas áreas.

Três casos foram publicados acerca de ECP no GPi (Diederich NJ, 2005) (Shahed J, 2007) (Dehning S, 2008). Num homem de 27 anos com SGT grave, bons resultados foram atingidos após 14 meses de ECP no GPi (Diederich NJ, 2005). O doente reduziu 73% a frequência de



tics por minuto. As melhorias surgiram logo nas primeiras semanas após implantação e continuaram progressivamente ao longo dos meses seguintes. Como efeito adverso verificaram-se movimentos rápidos de supinação e pronação das mãos que eram bem tolerados pelo doente. Num outro caso (Shahed J, 2007) também houve uma melhoria nítida na sintomatologia e na qualidade de vida de um doente com 16 anos, com tics desde os 3, após ECP no GPi. Por último uma doente de 44 anos registou uma diminuição na frequência e intensidade dos tics logo na primeira semana de estimulação no GPi e os tics quase desapareceram ao fim de 6 semanas. Após um ano já não se registavam quaisquer tics vocais ou motores. A cirurgia decorreu sem efeitos adversos, porém a doente refere estranheza desta sua “nova vida” sem tics que já não acontecia há 17 anos necessitando por isso de apoio psicológico (Dehning S, 2008).

Um estudo duplamente cego foi feito em 3 pacientes com SGT grave e refractário (Welter ML, 2008). Quatro eléctrodos foram colocados no cérebro de cada doente: 2 no CCMP do tálamo (um em cada hemisfério) e os outros 2 no GPi (um em cada hemisfério). A estimulação podia ser feita concomitantemente em todos os eléctrodos ou apenas no tálamo ou GPi. Os resultados revelaram uma redução da sintomatologia, medida com a escala YGTSS, com estimulação em ambas as estruturas; porém esta redução era superior quando a estimulação era feita apenas no GPi. Uma estimulação concomitante não revelou benefícios relativamente aos resultados obtidos com estimulação em apenas uma das estruturas. É interessante comparar estes resultados com os publicados acerca de uma mulher com ECP no CCMP e no GPi. Neste caso, a paciente revelou maior estabilidade emocional e melhoria da sintomatologia depressiva aquando da estimulação no tálamo. Em relação ao SGT a melhoria dos sintomas foi semelhante com ECP em ambos os locais, com diminuição de 65% na escala YGTSS. Os efeitos adversos só se verificaram com estimulação a alta intensidade.



A eficácia da ECP no NA foi já demonstrada em pacientes com POC e distúrbios de ansiedade (Strum V, 2003) (Schlaepfer TE, 2008) (Aourizerate B, 2009). Numa mulher de 37 anos com SGT refractário, a estimulação no baCI (na qual os últimos eléctrodos ficavam no NA) produziu uma boa diminuição na frequência e gravidade dos tics verificada até 18 meses após cirurgia (Flaherty AW, 2005). A quase remissão dos tics foi também demonstrada após ECP no NA num homem de 26 anos com tics complexos e comorbilidades associadas (Kuhn J, 2007).

**Tabela III: Resultados publicados de ECP para o tratamento do SGT.**

Referências	Nº de doentes (início/fim)	Alvo de estimulação	Duração do estudo	Nº de pacientes que melhoraram	Efeitos adversos
(Vandewalle V, 1999)	1	CCMP	12 meses	1	-
(Visser-Vanderwalle V, 2003)	3	CCMP	8 meses, 1 ano e 5 anos	3	Ligeiro efeito sedativo e alterações do comportamento sexual
(Diederich NJ, 2005)	1	GPI	14 meses	1	Movimentos de pronação e supinação das mãos
(Houeto JL, 2005)	1	CCMP e GPI	11 meses	1	Náuseas, hipotonia, ansiedade
(Flaherty AW, 2005)	1	CI e NA	18 meses	1	-
(Ackermans L, 2006)	2	Tálamo* e GPI	12 meses	2	Diminuição da função sexual
(Bajwa RJ, 2007)	1	CCMP	2 anos	1	Alguns tics motores residuais
(Maciunas RJ, 2007)	5	CCMP	3 meses	3	-
(Shahed J, 2007)	1	GPI	4 meses	1	-
(Servello D, 2008)	18	CCMP	2 a 18 meses	18	-
(Shields DC, 2008)	1	Ncm	3 meses	1	Ligeira ansiedade e humor depressivo
(Dehning S, 2008)	1	GPI	12 meses	1	-
(Welter ML, 2008)	3	CCMP e GPI	20 a 60 meses	3	Parestesias, letargia, náuseas, vertigens, ansiedade, diminuição da libido

Legenda: CCMP- complexo centromediano parafascicular do tálamo; GPI – segmento interno do Globus pallidus; Ncm – Núcleo centromediano do tálamo; CI – cápsula interna, NA – nucleus accumbens.

\*Nos núcleos Voi, Ncm e substância periventricular.



## Discussão:

Apesar de se tratar de uma patologia muito menos frequente que a POC ou a DM, é por vezes mais incapacitante que elas e afecta de modo muito marcado e em muitos aspectos a qualidade de vida do doente.

Das publicações existentes sobre a experiência da ECP para tratamento do SGT, a maioria são casos clínicos e não estudos de um grupo de doentes.

É contudo muito animadora a panorâmica dos resultados, como se observa na tabela III, pois esta técnica revelou-se eficaz para todos os doentes a ela sujeitos. Não se pode porém pensar que o facto de ser eficaz signifique que os doentes fiquem curados. De facto, muitos doentes melhoraram a sua qualidade de vida depois de ECP contudo a doença não sofre remissão completa na maioria das vezes.

Dos alvos mais experimentados (CCMP e GPi), ambos se revelaram eficazes, mas mais estudos comparativos devem ser feitos de modo a perceber qual o que traz mais benefícios.

Contudo, não podemos deixar de referir que apesar da amostra actual ser de apenas 39 doentes, este parece constituir um tratamento bastante promissor quando todos os outros recursos terapêuticos não funcionam.



## Conclusões:

A “psicocirurgia” tem vindo a evoluir ao longo da história no sentido da maior eficácia no tratamento da doença e menor taxa de efeitos adversos. Após a época da neurocirurgia por lesão, nasce a era da estimulação cerebral profunda no tratamento deste tipo de doenças. O sucesso alcançado nas doenças do movimento abre as portas para as doenças neuropsiquiátricas.

Embora ainda seja cedo para considerarmos a ECP um tratamento de escolha, podemos dizer que se trata de uma técnica bastante promissora. Os resultados publicados neste artigo demonstraram a sua eficácia e segurança na POC, DM e SGT refractárias ao tratamento. Estes corresponderam a grandes melhorias no estado psiquiátrico de doentes que anteriormente eram considerados sem cura. Contudo, é importante salientar que mais estudos são necessários para comprovar a reprodutibilidade dos resultados até hoje alcançados, bem como para perceber qual o melhor alvo para cada patologia.

Até à data, os registos que encontramos dos efeitos adversos do DBS são minor e a grande maioria deles são reversíveis com ajustes nos parâmetros de estimulação.

É importante referir que princípios éticos para com os doentes devem sempre ser tidos em atenção e aplicados de modo a proteger o paciente voluntário ao tratamento por ECP. As equipas envolvidas nestes estudos devem ser multidisciplinares constituídas por médicos neurologistas, neurocirurgiões, imagiologistas, psiquiatras e psicólogos.

Não podemos ainda tirar conclusões definitivas, contudo a ECP parece constituir uma nova opção de tratamento para doenças psiquiátricas refractárias. Esta área da cirurgia pode ainda vir a ser alargada a outras patologias tais como distúrbios comportamentais e depências, que estão também a ser investigadas.



## Bibliografia

- Abelson JL, Curtis G, Sahger O. et al (2005). Deep Brain Stimulation for Refractory Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry* , pp. 510-516.
- Ackermans L, Temel Y. et al (2006, Feb 6). Deep Brain Stimulation in Tourette's Syndrome: Two targets? *Movement Disorders* , pp. 709-713.
- Anderson D, Ahmed A. (2003). Treatment of patients with intractable obsessive-compulsive disorder with anterior capsular stimulation. *J Neurosurgery* , pp. 1104-1108.
- Andrade P, Noblesse L, Temel Y., et al (2010, Jan 26). Neurostimulatory and ablative treatment options in major depressive disorder: a systematic review. *Acta Neurochir* , pp. 565-577.
- Aouizerate B, Cuny E, Marin-Guehl C, et al (2004, Oct). Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression. Case Report. *J Neurosurgery* , pp. 682-686.
- Aourizerate B, Cuny E, Bardient, et al (2009). Distinct striatal targets in treating obsessive compulsive disorder and major depression. *J Neurosurg* , pp. 775-779.
- Attiullah N, Eissen JL, Rasmussen SA (2000, Sep 23). Clinical features of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* , pp. 469-91.
- Baer L, Rauch SL, Ballantine HT, et al (1995). Cingulotomy for intractable obsessive-compulsive disorder. Prospective long-term follow-up of 18 patients. *Arch Gen Psychiatric* , pp. 384-392.
- Bajwa RJ, Loubiniere AJ, Kinh R, et al (2007). Deep Brain Tourette's Syndrome. *Movement Disorders* , pp. 1346-1350.
- Baker, EF (1962). Gilles de la Tourette syndrome treated by bimedial leucotomy. *Can Med Assoc J* , pp. 746-747.
- Benabid AL, Charbardes S, Mitrofanis J, et al (2009). Deep Brain Stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurologie* , pp. 67-81.
- Benabid AL, Pollak P., et al (1987). Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* , pp. 344-346.
- Bernardo Dell'Osso, Alfredo Altamura, et al (2005, Dec). Brain Stimulation Techniques in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder: Current Future Directions. *CNS Spectrums* .
- Bewernick B, Hurlleman R, Mastush A, et al (2009, Sept 11). Nucleus Accumbens Deep Brain Stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* , pp. 110-116.
- Cosgrove GR, Rauch S. (2003). Stereotactic cingulotomy. *Neurosurg Clin N Am* , pp. 225-235.
- Dan Stein, Jonathan C., David Baldwin, et al (2007, Dec 27). Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. *The International Journal of Neuropsychiatric Medicine* , pp. 28-35.



- Decloedt, Eric, & Dan, Stein. (2010, jun). Current trends in drug treatment of obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* , pp. 233-242.
- Dehning S, Merhkens J, Müller N, et al (2008, Jun 4). Therapy-refractory Tourette Syndrome: Beneficial outcome with Globus Pallidus Internus Deep Brain Stimulation. *Movement Disorders* , pp. 1300-1302.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2000, IV Edition
- Diederich NJ, Kalteins K, et al (2005, Jul 21). Efficient Internal Pallidal Stimulation in Gilles de la Tourette Syndrome: a case report. *Movement Disorders* , pp. 1496-1520.
- Drevets W, Savitz Jonathan, Triemle Michael, et al (2009, Aug 20). The Subgenual Anterior Cingulate Cortex in Mood disorders. *CNS Spectr* , pp. 663-681.
- Dunner D, Rush John, Russel James, et al (2006, May). Prospective, Long-term, Multicenter study of the Naturalistic Outcomes of patients with treatment-resistant Depression. *J Clin Psychiatry* , pp. 688-695.
- Eisen JL, Mancebo MA, Pinto A, et al (2006, Apr 19). Impact of obsessive-compulsive disorder on quality of life. *Compr Psychiatry* , pp. 270-5.
- Fava, M. (2003). Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* , pp. 649-659.
- Flaherty AW, Williams ZM et al (2005). Deep Brain Stimulation of the anterior internal capsule for the treatment of Tourette syndrome: technical case report. *Neurosurgery* , p. 403.
- Fink M (2001). Convulsive therapy: a review of the first 55 years. *J Affect Disord* , pp. 1-15.
- Fontaine D, Mattei V, Borg M, et al (2004, Jun). Effect of subthalamic nucleus stimulation on obsessive-compulsive disorder in a patient with Parkinson disease. Case Report. *J Neurosurgery* , pp. 1084-6.
- Fulton JF, Jacobson CS (1935). Fonctions des lobes frontaux; etude comparee chez l'homme et les singes chimpanzes. *In the proceedings of the International Neurological Congress, London* .
- Gabriels L, Cosyns P, Nuttin B, et al (2003, Nov 21). Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: psychopathological and neuropsychological outcome in three cases. *Acta Psychiatrica Scandinavica* , pp. 275-282.
- Gagne GG, Furmen MJ, Carpenter L, et al (2000). Efficacy of continuation ECT and antidepressive drugs compared to long term antidepressants alone in depressed patients. *J Psychiatry* , pp. 1960-1965.
- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA (1989). The Yale-Brown obsessive compulsive scale: Development, use and reliability. *Arch Gen Psychiatry* , pp. 1006-11.
- Greenberg BD, Malone DA, Friehs G, et al (2006, Jul 19). Three-Year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* , pp. 2384-2393.
- Greenberg BD, Price LH, Rauch SL, et al (2003). Neurosurgery for intractable obsessive-compulsive disorder and depression: critical issues. *Neurosurg. Clin.* , pp. 199-212.



- Hamilton, M. (1960). Rating Scale for depression. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry* , pp. 56-61.
- Hassler R, Dieckmann G. (1973). Relief of obsessive-compulsive disorders, phobias and tics by stereotactic coagulations of the rostral intralaminar and medial thalamic nuclei. *Laitinen LV* , pp. 206-212.
- Hassler R, Dieckmann G (1970). Stereotaxic treatment of tics and inarticulate cries or coprolalia considered as motor obsessional phenomena in Gilles de la Tourette's disease . *Rev Neurol* , pp. 89-100.
- Hauptman J, De Salles A., Espinoza R, et al (2008, Jul). Potential surgical targets for deep brain stimulation in treatment-resistant depression. *Neurosurg Focus* , pp. 1-8.
- Herbert E. Ward, Nelson H., Michael S, et al (2010, Jan 14). Update on deep brain stimulation for neuropsychiatric disorders. *Neurobiology of Disease* .
- Houeto JL, Karaki C, Mallet L, et al (2005). Tourette's Syndrome and deep brain stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* , pp. 992-995.
- Huey E, Zanh R., Krueger F, et al (2008, Nov 12). A Psychological and Neuroanatomical Model of Obsessive-Compulsive Disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosciences* , pp. 390-408.
- Huff W, Lenatz D., Schormann R, et al (2009, Dec 9). Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment resistant obsessive-compulsive disorder. *Clin Neurol Neurosurg* , pp. 37-143.
- Jenike MA, Bayer L, Ballantine T (1991). Cingulotomy for refractory obsessive-compulsive. A long term follow-up of 33 patients. *Arch Gen Psychiatry* , pp. 548-555.
- Jiménez F, Velasco F, et al (2005). A patient with a resistant major depression disorder treated with deep brain stimulation in the inferior thalamic peduncle. *Neurosurgery* , pp. 585-593.
- Jimenez F, Velasco F, et al (2007). Neuromodulation of the inferior thalamic peduncle for major depression and obsessive compulsive disorder. *N Engl J Med* , pp. 393-398.
- Jimenez F, Velasco F, et al (2009). Preliminary study in patients with obsessive-compulsive disorder treated with electrical stimulation in the inferior thalamic peduncle. *Neurosurgery* , p. 203.9.
- Kaplan A, H. E. (2003, Aug). A review of pharmacologic treatment for obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Serv* , pp. 54-58.
- Kellner, M. (2010, 12 2). Drug treatment of Obsessive-compulsive disorder. *Dialogues Clinical Neurosciences* , pp. 187-97.
- Kopell BH, G. B. (2008, Sep). Deep Brain Stimulation for Psychiatric Disorders. *Psychiatric* , pp. 24-33.
- Kosel M, S. V. (2007). Mood improvement after deep brain stimulation of the internal globus pallidus for tardive dyskinesia in a patient suffering from major depression. *J Psychiatr Res* , pp. 801-803.
- Kuhn J, Lenartz D., et al (2007). Deep brain stimulation of the nucleus accumbens and the internal capsule in therapeutically refractory Tourette-syndrome. *J Neurol* , pp. 963-965.



- Kurlan R, Kersun J, Ballatine HT, et al (1990). Neurosurgical treatment of severe obsessive-compulsive disorder associated with Tourette's syndrome. *Mov Disorders* , pp. 152-155.
- Laura Menzies, Samuel R., et al (2008). Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: The orbitofronto-striatal model reviset. *Neuroscience Biobehav* , pp. 525-549.
- Leckman, JF (2002). Tourette's Syndrome. *Lancet* , pp. 1577-1586.
- Lipsman Nir, N. J. (2007, Feb 25). Deep Brain Stimulation for Treatment-Refractory Obsessive-Compulsive Disorder: The Search for a valid Target. *Neurosurgery* .
- Little, A. (2009). Treatment-resistant depression. *Am Fam Physician* , pp. 167-172.
- Lozano AM, et al (2008). Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment resistant depression. *Biol. Psychiatry* , pp. 461-467.
- Maciunas RJ, Maddux B, et al (2007). Prospective randomized double-blind trial of bilateral thalamic deep brain stimulation in adults with Tourette syndrome. *J Neurosurg* , pp. 1004-1014.
- Malhi GS, Scadev P, et al (2002). Novel physical treatments for the management of neuropsychiatric disorders. *J Psychsom Res* , pp. 709-719.
- Mallet L, Mesnage V. Houeto JL, et al (2002). Compulsions, Parkinson's disease and stimulation. *Lancet* , pp. 1302-1304.
- Mallet L, Polosan M, et al (2008). Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med* , pp. 2121-2134.
- Malone D. (2010, Jul). Use of deep brain stimulation in treatment-resistant depression. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* , pp. 77-80.
- Malone Jr. D, Dougherty D, Rezai, et al (2009). Deep Brain Stimulation of the Ventral Capsule/Ventral Striatum for Treatment-Resistant Depression. *Biol Psychiatry* , pp. 267-275.
- Mayberg HS, Brannan S, et al (2000). Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry* , pp. 830-843.
- Mayberg HS, Lozano AS, et al (2005). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* . , pp. 651-660.
- Mayberg, Helen S. (2009, Apr). Targeted electrode-based modulation of neural circuits for depression. *The Journal of C Investigation* , pp. 717-725.
- Mink J, Walkup J, et al (2006, March 23). Patient Selection and Assessment Recommendations for Deep Brain Stimulation in Tourette Syndrome. *Movement Disorders* , pp. 1831-1838.
- Mink, JW (2001). Basal ganglia dysfunction in Tourette's syndrome: a new hypothesis. *Pediatr Neurol* , pp. 190-198.
- Moniz, Egas (1937). Prefrontal leucotomy in the treatment of mental disorders. *Amer J Psychiatry* , pp. 1379-1385.



- Nuttin B, Cousyns P, et al (1999). Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet* , p. 1526.
- Nuttin BJ, Gabriels LA, Cousyns P, et al (2003). Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neurosurgery* , pp. 1263-1272.
- Oliver B, Gascon J, et al (2003). Bilateral anterior capsulotomy for refractory obsessive-compulsive disorders. *Stereotact Funct Neurosurg* , pp. 90-95.
- Plewnia C, Schoer F, et al (2008). Sustained improvement of obsessive-compulsive disorder by deep brain stimulation in a woman with residual schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* , pp. 1-3.
- Porta M, Servello D, et al (2009). Issues Related to Deep Brain Stimulation for Treatment-Refractory Tourette's Syndrome. *European Neurology* , pp. 264-273.
- Rampello L, Alvano A, et al (2006). Tic disorders: from pathophysiology to treatment . *J. Neurol.* , pp. 1-15.
- Rasmussen, S., & Eisen, J. (1992). The epidemiology and clinical features of obsessive compulsive disorders. *Psychiatry Clin. North. Am.* , pp. 743-758.
- Sanjay, M. (2008, Sep 6). Treatment-resistant depression: recent developments and future directions. *Depress Anxiety* , pp. 989-992.
- Sartorius A, Fritz A. (2007). Deep brain stimulation of the lateral habenula in treatment resistant major depression. *Medical hypotheses* , pp. 1305-1308.
- Sartorius A, Kiehning KL, Kiersh P, et al (2010). Remission of major depression under deep brain stimulation of the lateral habenula in therapy-refractory patient. *Biol Psychiatry* , pp. 9-11.
- Schlaepfer TE, Cohen M, Frick, et al (2008). Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology* , pp. 368-377.
- Servello D, Porta M, et al (2008). Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: the surgery and stimulation. *J Neurology Neurosurgery Psychiatry* , pp. 136-142.
- Shah D, Pesiridou A, et al (2008). Functional Neurosurgery in the treatment of severe obsessive compulsive disorder and major depression. *Psychiatry* , pp. 24-33.
- Shahed J, Poysky J, Kenney C, et al (2007). GPi deep brain stimulation for Tourette syndrome improves tics and psychiatric comorbidities. *Neurology* , pp. 159-160.
- Shields DC, C. M. (2008). Microelectrode guided deep brain stimulation for Tourette syndrome: within subject comparison of different stimulation sites. *Stereotact Funct Neurosurg* , pp. 87-91.
- Singer HS, Minzer K. (2003). Neurobiology of Tourette's syndrome: concepts of neuroanatomic localization and neurochemical abnormalities. *Brain Dev* , pp. 70-84.
- Strum V, Lenartz D, et al (2003). The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Neuroanatom* , pp. 293-299.



Temel Y, Visser-Vanderwalle V. (2004, Jul 28). Surgery in Tourette Syndrome. *Movement Disorders* , pp. 3-14.

Vandewalle V, van der Linden, et al (1999). Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette Syndrome by high frequency stimulation of thalamus. *Lancet* , p. 724.

Visser-Vanderwalle V, Temel Y., et al (2003). Chronic bilateral thalamic stimulation: a new therapeutic approach in intractable Tourette syndrome. Report of three cases. *J Neurosurg* , pp. 1094-1100.

Welter ML, Mallet L., et al (2008). Internal pallidal and thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. *Arch Neurol* , pp. 952-957.



## Anexos:

### Anexo 1 – Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale (YBOCS)

*Note:* Scores should reflect the composite effect of all the patient’s obsessive compulsive symptoms. Rate the average occurrence of each item during the prior week up to and including the time of interview.

Obsession Rating Scale (circle appropriate score)

Item	Range of Severity				
1. Time Spent on Obsessions Score:	0 hr/day 0	0–1 hr/day 1	1–3 hr/day 2	3–8 hr/day 3	> 8 hr/day 4
2. Interference From Obsessions Score:	None 0	Mild 1	Definite but manageable 2	Substantial impairment 3	Incapacitating 4
3. Distress From Obsessions Score:	None 0	Little 1	Moderate but manageable 2	Severe 3	Near constant, disabling 4
4. Resistance to Obsessions Score:	Always resists 0	Much resistance 1	Some resistance 2	Often yields 3	Completely yields 4
5. Control Over Obsessions Score:	Complete control 0	Much control 1	Some control 2	Little control 3	No control 4

Obsession subtotal (add items 1-5) \_\_\_\_\_

Compulsion Rating Scale (circle appropriate score)

Item	Range of Severity				
6. Time Spent on Compulsions Score:	0 hr/day 0	0–1 hr/day 1	1–3 hr/day 2	3–8 hr/day 3	> 8 hr/day 4
7. Interference From Compulsions Score:	None 0	Mild 1	Definite but manageable 2	Substantial impairment 3	Incapacitating 4
8. Distress From Compulsions Score:	None 0	Mild 1	Moderate but manageable 2	Severe 3	Near constant, disabling 4
9. Resistance to Compulsions Score:	Always resists 0	Much resistance 1	Some resistance 2	Often yields 3	Completely yields 4
10. Control Over Compulsions Score:	Complete control 0	Much control 1	Some control 2	Little control 3	No control 4

Compulsion subtotal (add items 6–10) \_\_\_\_\_

Y-BOCS total (add items 1–10)

Total Y-BOCS score range of severity for patients who have both obsessions and compulsions:

0–7 Subclinical    8–15 Mild    16–23 Moderate    24–31 Severe    32–40 Extreme

COMMENTS: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



## Anexo 2 – Escala de Avaliação de Funcionamento Global

**100 – 91:**

**Funcionamento superior num largo espectro de actividades, os problemas da vida nunca parecem ficar sem solução, é procurado por outros devido às suas muitas qualidades positivas. Ausência de sintomatologia.**

**90-81:**

**Ausência ou sintomatologia mínima (por exemplo, ansiedade ligeira antes de um exame), bom funcionamento em todas as áreas, interesse e envolvimento num espectro alargado de actividades, eficaz socialmente, de uma maneira geral satisfeito com a vida, os problemas e as preocupações não ultrapassam os do dia-a-dia (por exemplo, discussão ocasional com familiares).**

**80-71:**

**Se estiverem presentes sintomas, estes representam reacções transitórias e esperadas a factores de stress psicossocial (por exemplo, dificuldade em concentrar-se depois de uma discussão familiar); apenas uma ligeira deficiência do funcionamento social, ocupacional ou escolar (por exemplo, atraso temporário no rendimento escolar).**

**70-61:**

**Alguma sintomatologia ligeira (por exemplo, humor deprimido e insónia ligeira) OU alguma dificuldade no funcionamento social, ocupacional ou escolar (por exemplo, ociosidade ocasional ou furto no seio do agregado familiar), mas bastante bom funcionando de uma maneira geral, tem algumas relações interpessoais significativas.**

**60-51:**

**Sintomatologia moderada (por exemplo, afecto embotado e discurso circunstancial, ataques de pânico ocasionais) OU dificuldade moderada no funcionamento social, ocupacional ou escolar (por exemplo, poucos amigos, conflitos com colegas ou colaboradores).**

**50-41:**

**Sintomatologia grave (por exemplo, ideação suicida, rituais obsessivos graves, frequentes furtos em lojas) OU qualquer deficiência do funcionamento social, ocupacional ou escolar (por exemplo, ausência de amigos, incapaz de manter um emprego).**

**40-31:**

**Alguma deficiência em testes de realidade ou na comunicação (por exemplo, o discurso é, por vezes, ilógico, obscuro ou irrelevante) OU deficiência *major* em várias áreas, tais como trabalho ou escola, relações familiares, juízos, pensamento ou humor (por exemplo, homem deprimido que evita os amigos, negligencia a família e é incapaz de trabalhar; é frequente a criança espancar crianças mais novas, tem uma atitude de desafio em casa e mau rendimento escolar).**

**31-21:**

**O comportamento é consideravelmente influenciado por actividade delirante ou alucinações OU grave deficiência na comunicação ou nos juízos (por exemplo, por vezes incoerente, actua com rudeza despropositadamente, preocupação suicida) OU incapacidade de funcionamento em quase todas as áreas (por exemplo, fica na cama todo o dia; não tem trabalho, nem casa nem amigos).**

**20-11:**

**Algum perigo de magoar-se a si próprio ou aos outros (por exemplo, tentativas de suicídio sem esperar claramente a morte; frequentemente violento; excitação maníaca) OU não consegue ocasionalmente manter a higiene mínima pessoal (por exemplo, suja-se com fezes) OU acentuada deficiência na comunicação (por exemplo, muito incoerente ou sem expressão verbal).**

**10-9:**

**Perigo persistente de magoar-se a si próprio ou aos outros (por exemplo, violência recorrente) OU incapacidade persistente para manter o mínimo de higiene pessoal OU acto suicida grave esperando claramente a morte.**



## **Anexo 3 – Hamilton Depression Rating Scale**

### **1. Depressed Mood**

0 = Absent.

1 = These feeling states indicated only on questioning.

2 = These feeling states spontaneously reported verbally.

3 = Communicates feeling states non-verbally

- i.e., through facial expression, posture, voice, and tendency to weep.

4 = Patient reports virtually only these feeling states in his spontaneous verbal and non-verbal communication.

### **2. Work and Activities**

0 = No difficulty.

1 = Thoughts and feelings of incapacity, fatigue or weakness related to activities; work or hobbies.

2 = Loss of interest in activities; hobbies or work - either directly reported by patient, or indirect in listlessness, indecision and vacillation (feels he has to push self to work or activities).

3 = Decrease in actual time spent in activities or decrease in productivity. In hospital rate 3 if patient does not spend at least three hours a day in activities (hospital job or hobbies) exclusive of ward chores.

4 = Stopped working because of present illness. In hospital, rate 4 if patient engages in no activities except ward chores, or if patient fails to perform ward chores unassisted.

### **3. Social Withdrawal**

0 = Interacts with other people as usual.

1 = Less interested in socializing with others but continues to do so.

2 = Interacting less with other people in social (optional) situations.

3 = Interacting less with other people in work or family situations (i.e. where this is necessary).

4 = Marked withdrawal from others in family or work situations.

### **4. Genital Symptoms**

0 = Absent.

1 = Mild.

2 = Severe.

### **5. Somatic Symptoms - GI**

0 = None.

1 = Loss of appetite but eating without staff encouragement. Heavy feelings in abdomen.

2 = Difficulty eating without staff urging. Requests or requires laxatives or medication for bowels or medication for G.I. symptoms.

### **6. Loss of Weight**

0 = No weight loss.

1 = Probable weight loss associated with present illness.

2 = Definite (according to patient) weight loss.

### **7. Weight Gain**

0 = No weight gain.

1 = Probable weight gain due to current depression.

2 = Definite (according to patient) weight gain due to depression.



### **8. Appetite Increase**

- 0 = No increase in appetite.
- 1 = Wants to eat a little more than usual.
- 2 = Wants to eat somewhat more than normal.
- 3 = Wants to eat much more than usual.

### **9. Increased Eating**

- 0 = Is not eating more than usual.
- 1 = Is eating a little more than usual.
- 2 = Is eating somewhat more than usual.
- 3 = Is eating much more than normal.

### **10. Carbohydrate Craving**

- 0 = No change in food preference or consumption.
- 1 = Craving or eating more carbohydrates (starches or sugars) than before.
- 2 = Craving or eating much more carbohydrates than before.
- 3 = Irresistible craving or eating of sweets or starches.

### **11. Insomnia - Early**

- 0 = No difficulty falling asleep.
- 1 = Complains or occasional difficulty falling asleep - i.e., more than 1/2 hour.
- 2 = Complains of nightly difficulty falling asleep.

### **12. Insomnia - Middle**

- 0 = No difficulty.
- 1 = Patient complains of being restless and disturbed during the night.
- 2 = Waking during the night - any getting out of bed rates 2 (except for purposes of voiding).

### **13. Insomnia - late**

- 0 = No difficulty.
- 1 = Waking in early hours of the morning but goes back to sleep.
- 2 = Unable to fall asleep again if he gets out of bed.

### **14. Hypersomnia**

- 0 = No increase in sleep length.
- 1 = At least 1 hour increase in sleep length.
- 2 = 2+ hour increase.
- 3 = 3+ hour increase.
- 4 = 4+ hour increase.

### **15. Somatic Symptoms - General**

- 0 = None.
- 1 = Heaviness in limbs, back or head. Backaches, headache, muscle aches. Loss of energy and fatigability.
- 2 = Any clear-cut symptom rates 2.

### **16. Fatigability**

- 0 = Does not feel more fatigued than usual.
- 1 = Feels more fatigued than usual but this has not impaired function significantly; less frequent than in (2).
- 2 = More fatigued than usual; at least one hour a day; at least three days a week.
- 3 = Fatigued much of the time most days.
- 4 = Fatigued almost all the time.



### **17. Feelings of Guilt**

0 = Absent.

1 = Self reproach, feels he has let people down.

2 = Ideas of guilt or rumination over past errors or sinful deeds.

3 = Present illness is a punishment. Delusions of guilt.

4 = Hears accusatory or denunciatory voices and/or experiences threatening visual hallucinations.

### **18. Suicide**

0 = Absent.

1 = Feels life is not worth living.

2 = Wishes he were dead or any thoughts of possible death to self.

3 = Suicide ideas or gestures.

4 = Attempts at suicide (any serious attempt rates 4).

### **19. Anxiety - Psychic**

0 = No difficulty.

1 = Subjective tension and irritability.

2 = Worrying about minor matters.

3 = Apprehensive attitude apparent in face or speech.

4 = Fears expressed without questioning.

### **20. Anxiety - Somatic**

0 = Absent.

1 = Mild.

2 = Moderate.

3 = Severe.

4 = Incapacitating.

### **21. Hypochondriasis**

0 = Not present

1 = Self-absorption (bodily).

2 = Preoccupation with health.

3 = Frequent complaints, requests for help, etc.

4 = Hypochondriacal delusions.

### **22. Insight**

0 = Acknowledges being depressed and ill.

1 = Acknowledges illness but attributes cause to bad food, climate, over work, virus, need for rest, etc.

2 = Denies being ill at all.

### **23. Motor Retardation**

0 = Normal speech and thought.

1 = Slight retardation at interview.

2 = Obvious retardation at interview.

3 = Interview difficult.

4 = Complete stupor.

### **24. Agitation**

0 = None.

1 = Fidgetiness.

2 = Playing with hands, hair, etc.

3 = Moving about can't sit still.

4 = Hand wringing, nail biting, hair pulling, biting of lips.



## Anexo 4 – Yale Global Tic Severity Scale

### MOTOR TIC SYMPTOM CHECKLIST

---

- Age of **first** motor tics? \_\_\_\_\_ years old
- Describe **first** motor tic: \_\_\_\_\_
- Was tic onset sudden or gradual? \_\_\_\_\_
- Age of **worst** motor tics? \_\_\_\_\_ years old

---

---

### Motor Tic Symptom Checklist

In the boxes on the left below, please check with a mark (x) the tics the patient

1) has **EVER** experienced

2) is **CURRENTLY** experiencing (during the past week)

State **AGE OF ONSET** (in years) if patient has had that behavior.

Also, in the tic descriptions below, please **circle** or **underline** the specific tics that the patient has experienced (circle or underline the words that apply).

[In Years]

E v e r	Cur- rent	Age of onset	The patient has experienced, or others have noticed, involuntary and apparently purposeless bouts of:	Ver
			-eye movements.	

			eye blinking, squinting, a quick turning of the eyes, rolling of the eyes to one side, or opening eyes wide very briefly.	
			eye gestures such as looking surprised or quizzical, or looking to one side for a brief period of time, as if s/he heard a noise.	

-nose, mouth, tongue movements, or facial grimacing.

			nose twitching, biting the tongue, chewing on the lip or licking the lip, lip pouting, teeth baring, or teeth grinding.	
			broadening the nostrils as if smelling something, smiling, or other gestures involving the mouth, holding funny expressions, or sticking out the tongue.	

-head jerks/movements.



			touching the shoulder with the chin or lifting the chin up.	
			throwing the head back, as if to get hair out of the eyes.	

**-shoulder jerks/movements.**

			jerking a shoulder.	
			shrugging the shoulder as if to say "I don't know."	

**-arm or hand movements.**

			quickly flexing the arms or extending them, nail biting, poking with fingers, or popping knuckles.	
			passing hand through the hair in a combing like fashion, or touching objects or others, pinching, or counting with fingers for no purpose, or writing tics, such as writing over and over the same letter or word, or pulling back on the pencil while writing.	

**-leg, foot or toe movements.**

			kicking, skipping, knee-bending, flexing or extension of the ankles; shaking, stomping or tapping the foot.	
			taking a step forward and two steps backward, squatting, or deep knee-bending.	
<b>Ev er</b>	<b>Cur- rent</b>	<b>Age of onset</b>	<b>The patient has experienced, or others have noticed, involuntary and apparently purposeless bouts of:</b>	<b>Ver</b>

**-abdominal/trunk/pelvis movements.**

			tensing the abdomen, tensing the buttocks.	
--	--	--	--	--

**-other simple motor tics.**

			Please write example(s): <hr/>	
--	--	--	-----------------------------------	--

**-other complex motor tics.**

			touching	
			tapping	
			picking	
			evening-up	



			reckless behaviors	
			stimulus-dependent tics (a tic which follows, for example, hearing a particular word or phrase, seeing a specific object, smelling a particular odor). Please write example(s):  _____	
			rude/obscene gestures; obscene finger/hand gestures.	
			unusual postures.	
			bending or gyrating, such as bending over.	
			rotating or spinning on one foot.	
			copying the action of another (echopraxia)	
			sudden tic-like impulsive behaviors. Please describe:  _____	
			tic-like behaviors that could injure/mutilate others. Please describe:  _____	
			self-injurious tic-like behavior(s). Please describe:  _____	

**-other involuntary and apparently purposeless motor tics** (that do not fit in any previous categories).

			Please describe any other patterns or sequences of motor tic behaviors:  _____ _____ _____ _____ _____	
--	--	--	--	--



### Phonic (Vocal) Tics

- Age of **first** vocal tics? \_\_\_\_\_ years old.
- Describe **first** vocal tic: \_\_\_\_\_
- Was tic onset sudden or gradual? \_\_\_\_\_
- Age of **worst** vocal tics? \_\_\_\_\_ years old.

### **Phonic Tic Symptom Checklist**

In the boxes on the left below, please check with a mark (x) the tics the patient

- 1) has **EVER** experienced
- 2) is **CURRENTLY** experiencing (during the past week)

State **AGE OF ONSET** (in years) if patient has had that behavior.

Also, in the tic descriptions below, please **circle** or **underline** the specific tics that the patient has experienced (circle or underline the words that apply).

[In Years]

Ever	Current	Age of onset	The patient has experienced, or others have noticed, bouts of involuntary and apparently purposeless utterance of:	Ver
			-coughing.	
			-throat clearing.	
			-sniffing.	
			-whistling.	
			-animal or bird noises.	
			-Other simple phonic tics. Please list: _____	
			-syllables. Please list: _____	



			- <b>words</b> . Please list:	
			- <b>rude or obscene words or phrases</b> . Please list:	
			- <b>repeating what someone else said</b> , either sounds, single words or sentences. Perhaps repeating what's said on TV (echolalia).	
			- <b>repeating something the patient said</b> over and over again (palilalia).	
			- <b>other tic-like speech problems</b> , such as sudden changes in volume or pitch. Please describe:  _____	
			Describe any other patterns or sequences of phonic tic behaviors:  _____ _____	

## SEVERITY RATINGS

### NUMBER

	Motor	Phonic	
None	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>0</b>
Single tic	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>1</b>
Multiple discrete tics (2-5)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>2</b>
Multiple discrete tics (>5)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>3</b>



Multiple discrete tics plus as least one orchestrated pattern of multiple simultaneous or sequential tics where it is difficult to distinguish discrete tics	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>4</b>
Multiple discrete tics plus several (>2) orchestrated paroxysms of multiple simultaneous or sequential tics that where it is difficult to distinguish discrete tics	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>5</b>

## FREQUENCY

	<b>Mot or</b>	<b>Phon ic</b>	
<b>NONE</b> No evidence of specific tic behaviors	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>0</b>
<b>RARELY</b> Specific tic behaviors have been present during previous week. These behaviors occur infrequently, often not on a daily basis. If bouts of tics occur, they are brief and uncommon.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>1</b>
<b>OCCASIONALLY</b> Specific tic behaviors are usually present on a daily basis, but there are long tic-free intervals during the day. Bouts of tics may occur on occasion and are not sustained for more than a few minutes at a time.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>2</b>
<b>FREQUENTLY</b> Specific tic behaviors are present on a daily basis. tic free intervals as long as 3 hours are not uncommon. Bouts of tics occur regularly but may be limited to a single setting.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>3</b>
<b>ALMOST ALWAYS</b> Specific tic behaviors are present virtually every waking hour of every day, and periods of sustained tic behaviors occur regularly. Bouts of tics are common and are not limited to a single setting.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>4</b>
<b>ALWAYS</b> Specific tic behaviors are present virtually all the time. Tic free intervals are difficult to identify and do not last more than 5 to 10 minutes at most.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>5</b>

## INTENSITY

	<b>Mot or</b>	<b>Phon ic</b>	
<b>ABSENT</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>0</b>
<b>MINIMAL INTENSITY</b> Tics not visible or audible (based solely on patient's private experience) or tics are less forceful than comparable voluntary actions and are typically not noticed because of their intensity.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>1</b>
<b>MILD INTENSITY</b> Tics are not more forceful than comparable voluntary actions or utterances and are typically not noticed because of their intensity.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>2</b>
<b>MODERATE INTENSITY</b> Tics are more forceful than comparable voluntary actions but are not outside the range of normal expression for comparable voluntary actions or utterances. They may call attention to the individual because of their forceful character.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>3</b>
<b>MARKED INTENSITY</b> Tics are more forceful than comparable voluntary actions or utterances and typically have an "exaggerated" character. Such tics frequently call attention to the individual because of their forceful and exaggerated character.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>4</b>



<b>SEVERE INTENSITY</b> Tics are extremely forceful and exaggerated in expression. These tics call attention to the individual and may result in risk of physical injury (accidental, provoked, or self-inflicted) because of their forceful expression.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>5</b>
--	--------------------------	--------------------------	----------

## COMPLEXITY

	Motor	Phonic	
<b>NONE</b> If present, all tics are clearly "simple" (sudden, brief, purposeless) in character.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>0</b>
<b>BORDERLINE</b> Some tics are not clearly "simple" in character.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>1</b>
<b>MILD</b> Some tics are clearly "complex" (purposive in appearance) and mimic brief "automatic" behaviors, such as grooming, syllables, or brief meaningful utterances such as "ah huh," "hi" that could be readily camouflaged.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>2</b>
<b>MODERATE</b> Some tics are more "complex" (more purposive and sustained in appearance) and may occur in orchestrated bouts that would be difficult to camouflage but could be rationalized or "explained" as normal behavior or speech (picking, tapping, saying "you bet" or "honey", brief echolalia).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>3</b>
<b>MARKED</b> Some tics are very "complex" in character and tend to occur in sustained orchestrated bouts that would be difficult to camouflage and could not be easily rationalized as normal behavior or speech because of their duration and/or their unusual, inappropriate, bizarre or obscene character (a lengthy facial contortion, touching genitals, echolalia, speech atypicalities, longer bouts of saying "what do you mean" repeatedly, or saying "fu" or "sh").	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>4</b>
<b>SEVERE</b> Some tics involve lengthy bouts of orchestrated behavior or speech that would be impossible to camouflage or successfully rationalize as normal because of their duration and/or extremely unusual, inappropriate, bizarre or obscene character (lengthy displays or utterances often involving copropraxia, self-abusive behavior, or coprolalia).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>5</b>

## INTERFERENCE

	Motor	Phonic	
<b>NONE</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>0</b>
<b>MINIMAL</b> When tics are present, they do not interrupt the flow of behavior or speech.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>1</b>
<b>MILD</b> When tics are present, they occasionally interrupt the flow of behavior or speech.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>2</b>
<b>MODERATE</b> When tics are present, they frequently interrupt the flow of behavior or speech.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>3</b>
<b>MARKED</b> When tics are present, they frequently interrupt the flow of behavior or speech, and they occasionally disrupt intended action or communication.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>4</b>
<b>SEVERE</b> When tics are present, they frequently disrupt intended action or communication.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>5</b>



## IMPAIRMENT

<b>NONE</b>	<input type="checkbox"/>	<b>0</b>
<b>MINIMAL</b> Tics associated with subtle difficulties in self-esteem, family life, social acceptance, or school or job functioning (infrequent upset or concern about tics vis a vis the future, periodic, slight increase in family tensions because of tics, friends or acquaintances may occasionally notice or comment about tics in an upsetting way).	<input type="checkbox"/>	<b>10</b>
<b>MILD</b> Tics associated with minor difficulties in self-esteem, family life, social acceptance, or school or job functioning.	<input type="checkbox"/>	<b>20</b>
<b>MODERATE</b> Tics associated with some clear problems in self-esteem family life, social acceptance, or school or job functioning (episodes of dysphoria, periodic distress and upheaval in the family, frequent teasing by peers or episodic social avoidance, periodic interference in school or job performance because of tics).	<input type="checkbox"/>	<b>30</b>
<b>MARKED</b> Tics associated with major difficulties in self-esteem, family life, social acceptance, or school or job functioning.	<input type="checkbox"/>	<b>40</b>
<b>SEVERE</b> Tics associated with extreme difficulties in self-esteem, family life, social acceptance, or school or job functioning (severe depression with suicidal ideation, disruption of the family (separation/divorce, residential placement), disruption of social tics - severely restricted life because of social stigma and social avoidance, removal from school or loss of job).	<input type="checkbox"/>	<b>50</b>

## SCORING

	<i>Number</i> (0-5)	<i>Frequency</i> (0-5)	<i>Intensity</i> (0-5)	<i>Complexity</i> (0-5)	<i>Interference</i> (0-5)	<i>Total</i> (0-25)
<i>Motor Tic Severity</i>						
<i>Vocal Tic Severity</i>						

<i>Total Tic Severity Score = Motor Tic Severity + Vocal Tic Severity (0-50)</i>	
--	--