

Atualização sobre o tratamento neurocirúrgico do transtorno obsessivo-compulsivo

Update on neurosurgical treatment for obsessive compulsive disorder

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

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

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

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

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

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

Introdução

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

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

Histórico da neurocirurgia em transtornos psiquiátricos e no TOC

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

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

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

Crítérios para a indicação da neurocirurgia no TOC

Os estudos mais recentes geralmente incluem como crité-

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

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

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

Substratos neuroanatômicos, neurocircuitos e as técnicas neurocirúrgicas

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

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

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

A capsulotomia anterior, por sua vez, consiste na lesão estereotáxica bilateral de porções do braço anterior da cápsula interna. Desta feita, seccionam-se fibras que interligam o tálamo médio-dorsal aos giros órbito-frontais e giro do cíngulo anterior subgenuar.¹³ A cápsula interna pode ser lesada mediante três modalidades técnicas: neurocirurgia convencional com termolesão por radiofrequência, radiocirurgia estereotáxica por raios gama ("Gamma-Knife"), ou neurocirurgia com estimulação cerebral profunda ("deep brain stimulation").

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

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

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

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

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

Eficácia

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

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

Eventos adversos e complicações

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Aspectos cognitivos e alterações de personalidade

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

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

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

Limitações dos estudos

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

Além disso, vários estudos possuem problemas metodológicos quanto ao delineamento do desenho, bem como vieses de seleção de amostras, de execução, atrição e detecção. Carece-se ainda de estudos prospectivos com número suficiente de pacientes e investigação clínica adequada que permitam identificar fatores preditivos de resposta.

Por outro lado, nos estudos melhor delineados, surpreende a taxa de melhora clínica entre pacientes anteriormente não responsivos às intervenções convencionais.

Conclusões

Apesar dos avanços da farmacoterapia e da psicoterapia comportamental no tratamento de TOC, ainda existe um subgrupo de pacientes para os quais nenhum tratamento convencional é satisfatório. Para estes, pode ser indicada a neurocirurgia. Outros aspectos éticos devem ser considerados antes da realização deste procedimento. Neste número da Revista Brasileira de Psiquiatria, existem três editoriais que discutem o assunto em profundidade.

Principalmente a partir da década de 1990, ressurgiu o interesse pelo emprego da neurocirurgia funcional para tratamento do TOC.^{15-17,19} Ao lado das tradicionais técnicas onde lesões são provocadas por radiofrequência, outras menos invasivas, como a radiocirurgia, ou potencialmente reversíveis, como a estimulação cerebral profunda, estão sendo desenvolvidas e tendem a minimizar os riscos destes procedimentos. Em futuro próximo, com o maior conhecimento dos substratos neurobiológicos envolvidos na etiopatogênese dos TOC e o aprimoramento destas técnicas, pode-se esperar a descoberta de alvos cada vez mais precisos e com menor perfil de efeitos colaterais. Reciprocamente, o resultado no tratamento com o uso destas técnicas vai gerar novas informações para o conhecimento da patogênese do TOC.¹³

Concomitantemente, novos estudos prospectivos e melhor delineados encontram-se em desenvolvimento. Nesse sentido, em colaboração com a Universidade de Brown, estamos iniciando o primeiro ensaio clínico randomizado, controlado por placebo de radiocirurgia "Gamma-Knife" para tratamento do TOC.

Referências

1. Steketee G. Disability and family burden in obsessive-compulsive disorder. *Can J Psychiatry* 1997;42(9):919-28.
2. Calvocoressi L, Libman D, Vegso SJ, McDougle CJ, Price LH. Global functioning of inpatients with obsessive-compulsive disorder, schizophrenia, and major depression. *Psychiatr Serv* 1998;49(3):379-81.
3. Jenike MA, Rauch SL. Managing the patient with treatment-resistant obsessive compulsive disorder: current strategies. *J Clin Psychiatry* 1994;55(3 Suppl):11-7.
4. Perse T. Obsessive-compulsive disorder: a treatment review. *J Clin Psychiatry* 1988;49(2):48-55.
5. Rasmussen SA, Eisen JL. Treatment strategies for chronic and refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl 13):9-13.
6. Moniz E. Tentatives opératoires dans le traitement de certaines psychoses. Paris: Masson; 1936.
7. Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AJ. Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *Science* 1947;106:349-50.
8. Ballantine HT, Cassidy WL, Flanagan NB. Stereotactic anterior cingulotomy for neuropsychiatric illness and intractable pain. *J Neurosurg* 1967;26:488-95.
9. Mindus P, Rasmussen SA, Lindquist C. Neurosurgical treatment for refractory obsessive-compulsive disorder: implications for understanding frontal lobe function. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994;6(4):467-77.
10. Knight GC. The orbital cortex as an objective in the surgical treatment of mental illness: the development of a stereotactic approach. *Br J Surg* 1964;51:114-24.
11. Kelly D, Walter CJS, Sargent W. Modified leucotomy assessed by forearm blood flow and other measurements. *Brit J Psychiat* 1966;112:871-81.
12. Leksell L. Stereotactic radiosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:797-803.
13. Rauch SL. Neuroimaging and neurocircuitry models pertaining to the neurosurgical treatment of psychiatric disorders. *Neurosurg Clin N Am* 2003;14(2):213-23.
14. Graybiel AM, Rauch SL. Toward a neurobiology of obsessive-compulsive disorder. *Neuron* 2000;28(2):343-7.
15. Gabriels L, Cosyns P, Nuttin B, Demeulemeester H, Gybels J. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: psychopathological and neuropsychological outcome in three cases. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107(4):275-82.
16. Nuttin BJ, Gabriels LA, Cosyns PR, Meyerson BA, Andreevitch S, Sunaert SG, et al. Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neurosurgery* 2003;52(6):1263-72.
17. Jeanmonod D, Schulman J, Ramirez R, Cancro R, Lanz M, Morel A, et al. Neuropsychiatric thalamocortical dysrhythmia: surgical implications. *Neurosurg Clin N Am* 2003;14(2):251-65.
18. Lopes AC. Tratamento radiocirúrgico estereotáxico do transtorno obsessivo-compulsivo: uma revisão sistemática [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo (Unifesp); 2001.
19. Kim CH, Chang JW, Koo MS, Kim JW, Suh HS, Park IH, Lee HS. Anterior cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107(4):283-90.

Correspondência:

Antonio Carlos Lopes

PROTOC – Depto. de Psiquiatria – FMUSP

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 785, 3º andar, Sala 4025

05403-010 São Paulo, SP, Brasil

E-mail: antonioclopes@uol.com.br
