



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Estimulação Cerebral Profunda e suas aplicações em Psiquiatria

Inês Filipa Nunes Roma

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Victor Manuel Sainhas de Oliveira

Covilhã, maio de 2018

Resumo

A Estimulação Cerebral Profunda é uma técnica neurocirúrgica que consiste na aplicação de corrente elétrica em determinadas estruturas nervosas no interior do cérebro, de modo a modular o seu funcionamento. A estimulação de certas regiões selecionadas permite o controlo e a atenuação de algumas manifestações clínicas relacionadas com patologia neurológica e psiquiátrica.

As indicações mais comuns da Estimulação Cerebral Profunda são as perturbações do movimento. No entanto, com o avançar da investigação, foram surgindo novas aplicações para esta técnica, nomeadamente em algumas patologias psiquiátricas, como a Perturbação Obsessivo-Compulsiva e a Perturbação Depressiva Major. Vários alvos de estimulação têm sido estudados, nomeadamente a cápsula interna, o núcleo accumbens e o giro cingulado subcaloso.

Num mundo onde a prevalência das doenças psiquiátricas está a aumentar, a Estimulação Cerebral Profunda pode constituir uma alternativa eficaz e segura para os pacientes cuja farmacoterapia e psicoterapia se revelam insuficientes no tratamento da sua condição clínica.

Os principais objetivos desta revisão bibliográfica são elaborar uma breve revisão sobre a técnica de Estimulação Cerebral Profunda e abordar as doenças psiquiátricas onde esta modalidade terapêutica pode ser aplicada com utilidade.

Em termos metodológicos, desenvolveu-se uma pesquisa bibliográfica atualizada, baseada no levantamento de artigos da PubMed, B-on e Google Académico e em livros da área da Psiquiatria e Neurologia.

Palavras-chave

Estimulação Cerebral Profunda, Psiquiatria, Perturbação Obsessivo-Compulsiva, Depressão, Esquizofrenia

Abstract

Deep Brain Stimulation is a neurosurgical technique that consists of applying electrical current to certain nerve structures inside the brain to modulate its functioning. The stimulation of certain selected regions allows the control and attenuation of some clinical manifestations related to neurological and psychiatric pathology.

The most common indications of Deep Brain Stimulation are movement disorders. However, with advancing research, new applications for this technique have emerged, particularly in some psychiatric conditions such as Obsessive-Compulsive Disorder and Major Depressive Disorder. Several stimulation targets have been studied, including the internal capsule, nucleus accumbens and subcallosal cingulate gyrus.

In a world where the prevalence of psychiatric illnesses is increasing, Deep Brain Stimulation can be an effective and safe alternative for patients whose pharmacotherapy and psychotherapy are insufficient to treat their clinical condition.

The main objectives of this literature review are preparing a brief review of the Deep Brain Stimulation technique and approach psychiatric diseases where this therapeutic modality can be applied usefully.

In methodological terms, an updated literature search was developed based on the survey articles of PubMed, B-on and Google Académico and in books in the Psychiatry and Neurology area.

Keywords

Deep Brain Stimulation, Psychiatry, Obsessive-Compulsive Disorder, Depression, Schizophrenia

Índice

Resumo	ii
Palavras-chave	ii
Abstract.....	iii
Keywords	iii
Índice	iv
Lista de Acrónimos.....	v
Introdução.....	1
Metodologia	2
Capítulo 1: Estimulação Cerebral Profunda	3
1.1. Contextualização.....	3
1.2. Procedimento	5
1.3. Mecanismo de ação	7
1.4. Complicações	8
1.4.1. Relacionadas com a cirurgia	8
1.4.2. Relacionadas com o sistema	8
1.4.3. Relacionadas com a estimulação	8
1.5. Avanços tecnológicos.....	10
1.6. Questões éticas.....	11
Capítulo 2: Estimulação Cerebral Profunda - aplicações em Psiquiatria.....	12
2.1. Perturbação Obsessivo-Compulsiva	13
2.2. Perturbação Depressiva Major	16
2.3. Esquizofrenia	19
2.4. Dependências	21
Conclusão	23
Bibliografia.....	24

Lista de Acrónimos

ATV	Área Tegmental Ventral
BACI	Braço Anterior da Cápsula Interna
CI	Cápsula Interna
CV/EV	Cápsula Ventral/Estriado Ventral
DP	Doença de Parkinson
ECP	Estimulação Cerebral Profunda
ECT	Eletroconvulsivoterapia
FDA	Food and Drug Administration
FMP	Fascículo Medial do Prosencéfalo
GABA	Gamma-Aminobutyric Acid
GAF	Global Assessment of Function
GCS	Giro Cingulado Subcaloso
GPe	Globo Pálido externo
GPI	Gerador de Pulsos Implantável
GPI	Globo Pálido interno
HDRS	Hamilton's Depression Rating Scale
HL	Habénula Lateral
ISRS	Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina
NAc	Núcleo Accumbens
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
NST	Núcleo Subtalâmico
PDM	Perturbação Depressiva Major
POC	Perturbação Obsessivo-Compulsiva
PTI	Pedúnculo Talâmico Inferior
RM	Ressonância Magnética
SNC	Sistema Nervoso Central

SNr Substância Nigra pars reticulada

TC Tomografia Computorizada

Y-BOCS Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale

Introdução

A Estimulação Cerebral Profunda (ECP) é uma técnica neurocirúrgica que consiste na implantação de eléctrodos em regiões específicas do cérebro, cuja localização é feita por mapeamento estereotáxico. A estimulação das estruturas selecionadas permite uma modulação do seu funcionamento, possibilitando o controlo de manifestações clínicas e o alívio de diversas afeções do Sistema Nervoso Central (SNC). (1)

As primeiras e mais conhecidas indicações da ECP são as doenças do movimento, como a Doença de Parkinson (DP), distonias, tremor e síndrome de Gilles de la Tourette, mas esta abordagem tem tido igualmente indicação no tratamento da dor crónica, em certas formas de epilepsia e, mais recentemente, em algumas doenças psiquiátricas, como a Perturbação Obsessivo-Compulsiva (POC) e a Perturbação Depressiva Major (PDM). (1)

Os tratamentos estabelecidos para a maioria das perturbações psiquiátricas incluem medicação e psicoterapia. Além destas, outras intervenções podem ser utilizadas e têm demonstrado eficácia em doenças específicas, como a Eletroconvulsivoterapia (ECT) no tratamento da depressão. No entanto, apesar da disponibilidade de múltiplas terapêuticas e da sua comprovada eficácia, uma percentagem significativa dos doentes não entra em remissão completa ou não mantém uma melhoria sintomática durante um longo período de tempo. Este facto levou à procura de estratégias inovadoras, com abordagens mais invasivas, para os pacientes mais graves e resistentes ao tratamento. (2)

A ECP surge, neste âmbito, como uma abordagem promissora no tratamento de doenças psiquiátricas resistentes aos psicofármacos e à psicoterapia. Trata-se de uma técnica reversível, regulável e não lesiva, com menos efeitos adversos quando comparada com a cirurgia ablativa.

Com este trabalho pretendo abordar o papel da ECP no tratamento de algumas doenças psiquiátricas, sendo que os objetivos específicos são a elaboração de uma breve revisão sobre a ECP e a realização de uma análise da literatura existente acerca da aplicação da ECP no tratamento de algumas doenças psiquiátricas, nomeadamente POC, PDM, esquizofrenia e dependências.

Metodologia

A metodologia utilizada na elaboração desta dissertação baseia-se numa revisão bibliográfica dos conteúdos mais recentes acerca da Estimulação Cerebral Profunda e das suas aplicações em algumas doenças psiquiátricas.

A pesquisa de artigos foi realizada em português e inglês, nas bases de dados PubMed, B-on e Google Académico utilizando as seguintes palavras-chave: Estimulação Cerebral Profunda, Psiquiatria, Perturbação Obsessivo-Compulsiva, Depressão, Esquizofrenia e Dependências. Foi aplicado um limite de data de publicação de dez anos (2007-2017). As referências bibliográficas foram selecionadas de acordo com a sua relevância para o tema em estudo, tendo sido dada preferência a artigos de revisão.

Foram também consultados alguns livros da área da Psiquiatria e Neurologia, de forma a complementar as informações recolhidas na pesquisa eletrónica.

Capítulo 1: Estimulação Cerebral Profunda

1.1. Contextualização

A par das descobertas cirúrgicas e imagiológicas que aconteceram nas últimas décadas, surgiu uma técnica de neuromodulação que veio revolucionar o tratamento das doenças do Sistema Nervoso Central - a Estimulação Cerebral Profunda. Esta modalidade terapêutica consiste na aplicação de corrente elétrica de baixa intensidade, geralmente de alta frequência e largura de pulso variável a estruturas nervosas no interior do encéfalo de forma muito seletiva, permitindo interferir com o seu funcionamento. (1)

Antes da sua aplicação terapêutica, a estimulação elétrica do cérebro já era utilizada por neurocirurgiões, nas décadas de 1950 e 1960. Na cirurgia ablativa do tremor, os cirurgiões utilizavam a estimulação para prever a resposta cerebral à terapia - uma atenuação do tremor com estimulação de alta frequência e um aumento desse sintoma com estimulação de baixa frequência numa determinada área confirmava a localização correta da ablação. (3)

Em 1987, Benabid e os seus colegas fizeram uma descoberta que impulsionou a pesquisa na área da ECP, levando ao desenvolvimento e aprovação dos sistemas disponíveis na atualidade. Através de um estudo que envolvia indivíduos com Doença de Parkinson (DP), o grupo de Benabid pôde concluir que a ECP de alta frequência (acima dos 100 Hz) aplicada no núcleo intermédio ventral do tálamo modificava de forma reversível o tremor destes doentes, mimetizando os efeitos da cirurgia ablativa.(4) Estudos subsequentes comprovaram a segurança desta técnica em comparação com a talamotomia e, em 1997, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou a ECP talâmica para o tratamento do tremor, nos Estados Unidos da América. (5,6)

De forma semelhante, a ECP do Globo Pálido interno (GPi) também demonstrou ser mais segura do que a palidotomia no tratamento da DP farmacorresistente em estudos realizados por Laitenen, em 1992, e por Siegfried, em 1994. Em 1993, Benabid estendeu o seu trabalho nesta área ao realizar ECP no Núcleo Subtalâmico (NST) de pacientes com DP, com resultados muito positivos na redução da bradicinesia, tremor e rigidez. A segurança revelada por estas técnicas levou ao abandono gradual das terapias ablativas e à aprovação pela FDA da estimulação no NST e no GPi para o tratamento da DP em 2002 e 2003, respetivamente. (5-7)

O documentado sucesso da ECP no tratamento das perturbações do movimento levou à investigação da utilização desta técnica noutras doenças, como é o caso da epilepsia. Em 1987, Velasco e colegas publicaram um estudo em que aplicaram ECP do núcleo talâmico centro-mediano de doentes com epilepsia e apresentaram resultados favoráveis. Em 2002,

Lozano mostrou que a estimulação do núcleo anterior do tálamo reduzia o número de convulsões. Este estudo levou a um extenso ensaio multicêntrico, duplamente cego e randomizado em pacientes com epilepsia refratária realizado por Fisher e colegas, em 2010. Este ensaio clínico, denominado SANTE (Stimulation of the Anterior Nuclei of Thalamus for Epilepsy), concluiu que a ECP bilateral do núcleo anterior do tálamo é útil em convulsões parciais refratárias à medicação e em convulsões generalizadas secundárias e levou à aprovação da técnica na Europa. (6,7)

Várias perturbações psiquiátricas também têm sido objeto de estudo para a aplicação desta técnica no seu tratamento, principalmente nas formas mais resistentes. Em 1999, Nuttin propôs a estimulação da Cápsula Interna (CI) como alternativa à capsulotomia para o tratamento da POC. Estudos com resultados diferentes levaram a uma redefinição deste alvo para uma área mais anterior - a Cápsula Ventral/Estriado Ventral (CV/EV) e o Núcleo Accumbens (NAc). Em 2008, Mallet explorou ainda os efeitos da estimulação na parte límbica do NST, obtendo bons resultados. Em 2009, a FDA aprovou a ECP da CV/EV como tratamento da POC sob a alçada Humanitarian Device Exemption, sendo aprovada também na Europa. (5,7)

A constatação que a ECP na região do Estriado Ventral aplicada em doentes com POC resulta numa redução dos sintomas depressivos conduziu ao aparecimento de vários estudos na Europa e na América do Norte sobre a utilização desta técnica no tratamento da depressão severa e refratária à terapia. Outros alvos de estimulação para o tratamento da depressão que estão a ser investigados são a Área de Brodmann 25 do Giro Cingulado Subcaloso (GCS), GPi, Pedúnculo Talâmico Inferior (PTI) e Habénula Lateral (HL). (7)

Outras aplicações psiquiátricas estão ainda em fase experimental, como a esquizofrenia e algumas dependências.

1.2. Procedimento

Algumas variáveis devem ser consideradas antes de se realizar a cirurgia da ECP. No caso das doenças psiquiátricas, a demonstração de resistência ao tratamento é fundamental para todos os potenciais candidatos. Esta resistência define-se como uma falha do tratamento padrão para determinada doença, como medicação e psicoterapia. Além disso, os pacientes devem ser rastreados para outras doenças psiquiátricas concomitantes, uma vez que a presença de certas condições predispõe a piores resultados de ECP. Por fim, deve-se avaliar a capacidade de os doentes compreenderem os riscos associados a este procedimento e darem o seu consentimento. (8)

O primeiro passo da cirurgia da ECP envolve a localização tridimensional precisa do alvo pretendido para a estimulação, que é conseguida através de estereotaxia, combinando imagens obtidas por Ressonância Magnética (RM) e Tomografia Computorizada (TC). (1,2,4,8-10)

A implantação dos elétrodos é efetuada através de pequenos orifícios no crânio (trepanações, perfurações), em geral bilaterais, uma em cada lado da linha média. (1,2,10,11) As trajetórias de acesso aos alvos são calculadas com recurso à imagiologia (RM e TC). (1,4) Estas trajetórias e o posicionamento exato dos elétrodos são verificados pelo registo eletrofisiológico com microelétrodos e confirmados por um teste de neuroestimulação efetuado durante a cirurgia. (1,4,8)

Os elétrodos têm cerca de 1,3 mm de diâmetro e a sua extremidade distal apresenta múltiplos contactos, tipicamente quatro, cada um dos quais pode servir como ponto de estimulação. (1,2,10) Os elétrodos são ligados através de um cabo subcutâneo a um gerador de pulsos implantável (GPI), um neuroestimulador, semelhante a um pacemaker, inserido na região subclavicular. (1,2,4,9-11) O GPI funciona com uma bateria, cuja duração ronda os três a cinco anos, dependendo dos parâmetros de estimulação utilizados. (11)

A fase pós-operatória consiste na programação para determinar os parâmetros de estimulação, que acontece duas a quatro semanas após a cirurgia. (8,10,11) Os parâmetros de estimulação podem ser definidos e ajustados de forma não invasiva através de um dispositivo portátil. (2,8)

Existem diversas variáveis de estimulação que devem ser definidas, como a polaridade do eléctrodo, frequência, largura de pulso e amplitude/voltagem. (2,8,10) Na prática clínica, os parâmetros habituais são frequência de 60-130 Hz, largura de pulso de 60-200 μ s e amplitude de 2-10 volts. (2) A estimulação pode ser monopolar (um ou mais contactos funcionam como cátodo e o GPI como ânodo) ou bipolar (contactos individuais funcionam como cátodo e ânodo), tendo em conta que a extremidade de cada eléctrodo possui múltiplos contactos, sendo possível regular a polaridade de cada um e escolher múltiplas combinações. (1,2)

As configurações ideais de ECP dependem da doença e dos sintomas apresentados, sendo individuais para cada paciente. O objetivo é otimizar o efeito da estimulação, evitando efeitos colaterais. A programação dos parâmetros de estimulação é um processo evolutivo, ajustado ao longo do tempo e dependente da resposta clínica. (10,11)

Os efeitos iniciais observados durante a programação nos casos de doenças do movimento aparecem rapidamente e geralmente são necessárias apenas algumas sessões de programação nos meses após a cirurgia. Nas doenças psiquiátricas, os efeitos iniciais não são tão visíveis, podendo levar meses até se alcançar um resultado satisfatório, e a experiência é mais limitada, o que torna a programação destes casos mais desafiadora. (8,10)

1.3. Mecanismo de ação

O mecanismo de ação exato da ECP ainda não é totalmente compreendido. (1,9,12-14)

Numa grande parte dos casos, a ECP tem um efeito semelhante ao obtido pela cirurgia ablativa, pelo que a primeira proposta de explicação do seu mecanismo foi que esta técnica inibe os elementos neuronais locais. (12) Estudos sobre o efeito da ECP no NST e no GPi mostram que existe uma inibição da atividade elétrica de neurónios não só locais, mas também vizinhos.

Vários mecanismos podem explicar as respostas inibitórias durante a ECP: bloqueio de despolarização, inativação de correntes controladas por voltagem e ativação de aferentes inibitórios. (9,12) Um estudo realizado por Chiken e Nambu mostrou que as respostas inibitórias induzidas pela ECP do GPi são mediadas por recetores GABA. O GPi recebe aferentes inibitórios GABAérgicos provenientes do Estriado e Globo Pálido Externo (GPe), que são ativados pela ECP, resultando numa resposta inibitória. (12)

Apesar deste mecanismo inibitório ser amplamente aceite, é comum observar-se um efeito excitatório no tecido neural produzido pela ECP. Exemplo disso é a estimulação do NST; um mau posicionamento do elétrodo ou uma intensidade demasiado alta da estimulação produzem uma ativação das vias corticoespinhal e corticobulbar, resultando na contração muscular tetânica das extremidades e da face (ao contrário do que seria esperado se a estimulação produzisse um efeito inibitório). (14) Além disto, estudos mostram que a ECP excita axónios aferentes de forma antidrómica, quer pela excitação de axónios que passam junto aos elétrodos, quer pela extensão da corrente elétrica a outras estruturas. (12)

Investigações mais recentes clarificam que os mecanismos da ECP são mais complexos, incluindo elementos de inibição e excitação. (2,9,12) O resultado da estimulação depende da localização onde é aplicada, dos corpos celulares e das fibras de matéria branca que passam no campo atingido pela estimulação e do facto de estas serem excitatórias, inibitórias ou moduladoras. (2,12)

Uma explicação alternativa para o mecanismo de ação da ECP foi proposta por Chiken e Nambu. A ECP ativa os terminais dos axónios no núcleo estimulado, induzindo uma ampla libertação de neurotransmissores, como o GABA e o Glutamato, e dissociando inputs e outputs no núcleo. Isto resulta numa disrupção do fluxo anormal de informação que passa nesta estrutura, suprimindo os sintomas que daí resultariam. (12) Esta hipótese também explica a razão pela qual a ECP apresenta efeitos semelhantes à terapia ablativa - as duas resultam numa interrupção do fluxo anormal de informação que passa nas estruturas alvo. (12,14)

1.4. Complicações

As complicações da ECP podem ser classificadas em três categorias: relacionadas com a cirurgia, relacionadas com o sistema e relacionadas com a estimulação. (15)

1.4.1. Relacionadas com a cirurgia

A hemorragia intracraniana é a complicação mais grave da ECP. A passagem do eletrodo da superfície cortical até ao alvo pretendido constitui, por si só, um fator de risco para o acontecimento destas hemorragias. Além disso, a localização exata do alvo é auxiliada em muitos casos por um registo eletrofisiológico com microeletrodos, o que implica múltiplas passagens de um eletrodo de teste. O risco de hemorragia aumenta à medida que o número de passagens aumenta. (15)

De forma a minimizar o risco hemorrágico, é realizado um planeamento meticuloso da cirurgia. As técnicas de imagem utilizadas e a estereotaxia permitem uma elevada precisão (décimas de milímetros) na localização do alvo pretendido e segurança na trajetória de acesso ao mesmo. (1,15)

A maioria dos alvos da ECP são estruturas pequenas. É necessário um posicionamento preciso dos eletrodos para se obter uma boa resposta à estimulação. Uma posição errada de um eletrodo pode levar a uma ineficácia da estimulação ou ao aparecimento de efeitos colaterais.

Um eletrodo mal posicionado é uma complicação rara na atualidade uma vez que são utilizadas técnicas avançadas de localização dos alvos e a posição dos eletrodos é confirmada pelo teste de macroestimulação, efetuado durante a cirurgia. (15)

1.4.2. Relacionadas com o sistema

Um sistema de ECP é constituído por um gerador de impulso elétrico (neuroestimulador), um fio de condução e um eletrodo de estimulação. Entre as complicações que acometem o sistema de ECP estão a fratura do fio de condução, que geralmente ocorre nos locais de fixação nos orifícios do crânio, e o deslocamento do fio, muitas vezes relacionada com uma fixação ineficaz do mesmo. (15) Além destas complicações, pode suceder ainda infeção dos vários constituintes, que pode ser prevenida com a administração peri-operatória de antibiótico. (15,16)

1.4.3. Relacionadas com a estimulação

As complicações relacionadas com a estimulação podem ocorrer quando o eletrodo estimula o alvo ou as estruturas vizinhas. Estas são as complicações mais comuns, mas a maioria é reversível e ajustável. Pode ocorrer diplopia, confusão transitória, disartria, disфонia,

parestésias e contrações musculares. (10,11,15) Também foi relatado um aumento do peso em muitos pacientes sob ECP. (11,15)

Algumas complicações neuropsiquiátricas também são observadas. A estimulação pode, em alguns casos, induzir ou exacerbar sintomas de depressão, ou, pelo contrário, induzir um episódio de mania ou hipomania. Entre estas, as mais graves são, sem dúvida, os sintomas depressivos com pensamentos ou intenções suicidas. Pacientes com história de depressão com ideação suicida têm um risco aumentado de agravamento da depressão após o início da ECP. Uma relação semelhante existe entre a presença de hipomania e mania e sintomas psicóticos, aumentando também o risco de recaída após uma troca de estimulador. (13) Podem ainda ocorrer alterações comportamentais, relacionadas principalmente com um aumento da agressividade. (11)

Ainda não estão estabelecidas guidelines específicas para os casos em que ocorrem efeitos colaterais pós-implantação. De acordo com a maioria dos autores, o estimulador deve ser desligado e, depois da resolução do quadro, deve ser novamente ligado de forma a estudar uma possível relação causal entre a estimulação e a manifestação dos efeitos colaterais. Nos casos com um elevado sucesso da ECP e em que esta relação se confirme, deve ser ponderada a continuação da estimulação associando tratamento sintomático. (13)

1.5. Avanços tecnológicos

Um sistema de ECP adaptativo ou em circuito fechado é um avanço recente na tecnologia da neuromodulação. Esta nova técnica é baseada em feedback fisiológico, ou seja, um sensor é incluído no sistema e o neuroestimulador apenas dispara quando o sensor deteta sinais anormais no cérebro. Este sistema apresenta vantagens não só ao nível do consumo de energia, mas também reduz os possíveis efeitos adversos que advêm de uma estimulação contínua. (5,17)

Ao nível dos elétrodos, também têm sido desenvolvidos novos modelos de forma a expandir as capacidades da ECP. Os elétrodos convencionais são cilíndricos e geram campos elétricos concêntricos. Ao contrário destes, os novos elétrodos direcionais são segmentados, permitindo que o campo de estimulação possa variar longitudinalmente, ou moldados, usando ânodos e cátodos, de forma a direcionar a estimulação numa direção particular, com base nas necessidades individuais dos pacientes. (18,19) Os elétrodos direcionais permitem alargar a janela terapêutica da ECP, reduzindo o limiar de eficácia e aumentando o limiar de efeitos colaterais. O grande desafio desta técnica é que o melhor controlo sobre o volume de tecido estimulado implica uma procura mais complexa e, portanto, potencialmente mais demorada, dos parâmetros ótimos de programação. Será necessário desenvolver um algoritmo, utilizando imagiologia e dados eletrofisiológicos, que permita aos clínicos identificar rapidamente as melhores configurações iniciais, que depois são ajustadas de acordo com a resposta de cada doente. (18)

Novos métodos de imagem também podem ser utilizados para aumentar a eficácia da ECP. A tractografia por RM utiliza a difusão da água no tecido cerebral para obter imagens dos trajetos das fibras nervosas, de uma forma não invasiva. A combinação desta técnica com as já utilizadas para a localização dos elétrodos de ECP, pode oferecer o suporte imagiológico necessário para se iniciar um programa de mapeamento cerebral microestrutural personalizado, permitindo otimizar a colocação dos elétrodos e individualizar a terapia. (8,19)

A optogenética é outra ferramenta em desenvolvimento no campo da neuromodulação. Este método utiliza a codificação genética para modificar os neurónios alvo, através de vetores virais. Os neurónios modificados produzem proteínas sensíveis à luz que, por sua vez, são utilizadas para se obter uma estimulação precisa, resultando na modulação de vários parâmetros fisiológicos, como canais iónicos de membrana, concentração de cálcio e metabolismo celular. A utilização de luz em vez de eletricidade em neurónios geneticamente modificados e identificáveis pode ajudar a evitar uma estimulação excessiva de regiões cerebrais próximas ao alvo e, assim, minimizar os efeitos colaterais da ECP. (5,8,9)

1.6. Questões éticas

A par do desenvolvimento crescente e utilização cada vez mais ampla da ECP, têm aparecido cada vez mais preocupações éticas relacionadas com esta técnica.

Uma das grandes preocupações está relacionada com a utilização da ECP na fase aguda da depressão pois o consentimento para a cirurgia pode significar a exposição potencial a complicações associadas à técnica e a privação dos doentes dos benefícios de outros métodos com eficácia comprovada. Por outro lado, é também necessário pesar os riscos e o sofrimento associados à tentativa de utilização de novas combinações de fármacos e ao atraso da aplicação da neuromodulação. (13) Por esta razão, a escolha dos doentes candidatos a este tratamento deve ser realizada com precaução, analisando cada caso em particular e as suas circunstâncias.

Outro dos debates centrais na ética do tratamento com ECP diz respeito aos seus efeitos sobre a personalidade dos doentes. Num estudo envolvendo doentes com POC, estes referem que após o início da estimulação, apresentaram alterações no seu comportamento. Sentiram-se mais desinibidos, assertivos e expressivos. No entanto, a maioria considerou que estas mudanças não se relacionavam com o tratamento, mas sim como parte da sua recuperação da doença. Apesar da ECP contribuir para uma mudança no comportamento dos participantes, parece não alterar o seu sistema de crenças, valores e pontos de vista fundamentais, partes importantes da definição de personalidade. (20)

A gama de indicações para a ECP expandiu-se nas últimas décadas. Além disso, não há área inacessível no cérebro, portanto, nenhum limite em termos de onde os elétrodos podem ser colocados. Isto levou ao aparecimento de algumas controvérsias sobre um possível “aperfeiçoamento” das capacidades humanas, como aumento da memória ou da criatividade, utilizando a ECP em indivíduos normais. (17) Apesar desta opção não parecer realista no momento presente, é importante realçar algumas considerações. Em primeiro lugar, o aprimoramento de certas características pode acontecer como resultado colateral da investigação envolvendo ECP para outra finalidade, como aconteceu com os fármacos que melhoram a capacidade cognitiva ou terapias que retardam o envelhecimento. Em segundo lugar, apesar dos riscos associados à ECP e do facto de esta ser uma técnica invasiva possam, à primeira vista, constituir argumentos contra a sua utilização para o “aperfeiçoamento” humano, é importante ter em conta que os desenvolvimentos tecnológicos acontecem a uma grande velocidade. As novas tecnologias que estão em desenvolvimento para otimizar a ECP, diminuindo os seus efeitos adversos e os riscos associados à cirurgia, vão permitir que esta técnica seja utilizada em mais condições, terapêuticas ou não. É importante também salientar que na medicina já se realizam algumas intervenções que podem ser consideradas como de “aperfeiçoamento” de pessoas completamente saudáveis, como a cirurgia cosmética. (21)

Capítulo 2: Estimulação Cerebral Profunda - aplicações em Psiquiatria

Antes da década de 1950, não existiam medicações específicas para as doenças psiquiátricas mais graves. Dada a sua natureza debilitante e muitas vezes letal, foram procurados e aplicados tratamentos mais ou menos agressivos e invasivos, como o coma hipoglicêmico, a ECT e a neurocirurgia. (2)

A primeira tentativa para tratar cirurgicamente doentes psicóticos aconteceu em 1891, com sucesso muito reduzido. Mais tarde, em 1937, Egas Moniz começou a aplicar a leucotomia pré-frontal, mais tarde designada lobotomia pré-frontal, nestes doentes, com base no conhecimento da altura sobre a disfunção da comunicação tálamo-cortical, que estaria na origem das perturbações do comportamento e do humor. Estes métodos cirúrgicos eram limitados, imprecisos e resultavam em lesões consideráveis, pelo que foram abandonados gradualmente, principalmente após o aparecimento da Clorpromazina, em 1952, e de outras medicações psiquiátricas. (2)

Avanços nas técnicas de imagem e de estereotaxia combinados com as descobertas ao nível da fisiopatologia das doenças, fizeram ressurgir a psicocirurgia como uma potencial opção de tratamento para perturbações psiquiátricas refratárias aos tratamentos convencionais. (5)

Estudos efetuados ao longo dos anos concluíram que os componentes associativos e límbicos do circuito cortico-estriado-tálamo-cortical estão envolvidos na patofisiologia de várias doenças neuropsiquiátricas, como a POC, a PDM e as dependências. Os circuitos associativos localizam-se habitualmente entre os circuitos motores (dorsolaterais) e os circuitos límbicos (ventromediais). Os circuitos límbicos, por sua vez, envolvem uma via direta excitatória do estriado para a Substância Nigra pars reticulada (SNr), Área Tegmental Ventral (ATV), GPi e tálamo, e uma via indireta inibitória do estriado para o GPe, NST e, finalmente, para o GPi, SNr e ATV. (5)

Com base nesta compreensão da fisiologia, várias estruturas, como a Cápsula Interna Ventral/Estriado Ventral, o Núcleo Accumbens, o Giro Cingulado Subcaloso e o Pedúnculo Talâmico Inferior, estão a ser investigadas como alvo para ECP em várias doenças psiquiátricas.

2.1. Perturbação Obsessivo-Compulsiva

A Perturbação Obsessivo-Compulsiva é uma patologia psiquiátrica constituída, fundamentalmente, pela intrusão de forma incoercível e repetitiva de pensamentos indesejados - obsessões - e de comportamentos que se impõem à vontade do sujeito, muitas vezes realizados de forma ritualizada - compulsões. (22)

A prevalência da POC na população geral é de 2 a 3% e pode causar um efeito devastador ao nível do funcionamento social, profissional, ocupacional e interpessoal das pessoas que dela padecem. (23,24) A sua evolução é habitualmente crónica, especialmente na ausência de tratamento, e caracteristicamente flutuante, com períodos livre de sintomas e outros com agravamento. (22) A distribuição é homogénea entre os sexos na idade adulta, no entanto a taxa é superior nos adolescentes do sexo masculino; a idade média de início é aos 20 anos, sendo o início mais precoce no sexo masculino. (22)

Além dos modelos cognitivo-comportamentais e psicodinâmicos, considera-se que as causas biológicas são as que melhor explicam a complexa sintomatologia desta doença mental. No entanto, os mecanismos exatos subjacentes às obsessões e compulsões não estão completamente elucidados. Uma disfunção das vias cortico-estriado-pálido-tálamo-corticais e uma inibição ineficaz do estriado ventral são duas teorias propostas para explicar o aparecimento dos sintomas da POC. Estudos mais recentes indicam que existe uma hiperatividade patológica nas conexões entre as estruturas corticais e estriadas e que esta hiperconectividade pode ser um potencial fator causal da doença. Disfunções em diversos sistemas de neurotransmissores também foram relacionados com a POC, incluindo os sistemas serotoninérgico, glutamatérgico e dopaminérgico. (23,25-27)

A primeira linha de tratamento da POC inclui farmacoterapia e terapia cognitivo-comportamental. Os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) são os fármacos mais utilizados, em doses mais elevadas do que as habitualmente utilizadas para outras perturbações, nomeadamente as depressivas. Outro fármaco que também pode ser utilizado é a Clomipramina, um antidepressivo tricíclico com marcado efeito serotoninérgico; habitualmente é segunda opção face aos ISRS pois apresenta um perfil desfavorável de efeitos secundários. Se o tratamento com estes fármacos não for eficaz, é possível recorrer a estratégias de potenciação com a utilização de antipsicóticos, benzodiazepinas e estabilizadores do humor. A terapia cognitivo-comportamental consiste na exposição do paciente ao estímulo temido e prevenção da resposta, levando o doente a experienciar a reação de ansiedade e evitando realizar o ritual. Os melhores resultados de tratamento parecem ser obtidos pela combinação da terapia farmacológica com a terapia comportamental. (22,28)

Apesar das várias opções terapêuticas, cerca de 10% dos pacientes com POC são resistentes ao tratamento e permanecem gravemente afetados. (23) Resistência ao tratamento é definida

como uma falha na resposta a três medicações de primeira linha (ISRS e Clomipramina), duas medicações de segunda linha (estratégias de potenciação) e pelo menos seis meses de terapia cognitivo-comportamental. (28) Para estes doentes, a ECP pode ser uma opção alternativa.

A ECP na POC é geralmente bilateral e os alvos a estimular têm sido o Braço Anterior da Cápsula Interna (BACI), o NAc, a CV/EV, o NST e o PTI.

Nuttin e colegas descreveram o primeiro estudo controlado de ECP bilateral do BACI em quatro doentes com POC, a qual demonstrou sucesso em três desses pacientes. O alvo foi selecionado com base no alvo anatómico utilizado na técnica ablativa, a capsulotomia anterior, que tinha apresentado bons resultados. (5,23,29) Em 2003, os mesmos investigadores melhoraram o seu procedimento e utilizaram duas escalas de avaliação, a Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) e a Global Assessment of Function (GAF), para poder quantificar os resultados obtidos. Neste estudo, eles reportaram que três dos seis participantes tinham sido considerados respondedores (com uma redução acima de 35% na escala Y-BOCS) e os benefícios relacionados com a estimulação mantiveram-se por pelo menos 21 meses. Num estudo realizado por Abelson, em 2005, dois dos quatro participantes foram considerados respondedores à ECP da mesma área. (5,23)

Em 2003, Sturm conduziu um estudo piloto com quatro pacientes com POC e estimulou o NAc, relatando uma melhoria significativa dos sintomas obsessivo-compulsivos e ansiosos aos 30 meses de follow-up. Em 2010, Huff realizou uma investigação em que aplicou ECP unilateral do NAc em dez doentes; cinco foram classificados como respondedores parciais e um como respondedor completo aos 12 meses de seguimento. No mesmo ano, Denys publicou os seus resultados para o mesmo alvo, em dez indivíduos, e relatou uma diminuição na escala Y-BOCS de 46% após uma fase de estimulação de 8 meses. Neste estudo, foi oferecida terapia cognitivo-comportamental aos doentes após uma diminuição de seis pontos na escala Y-BOCS e concluiu-se que os efeitos benéficos da terapia aumentavam substancialmente quando esta era combinada à ECP. (5,23)

Em 2006, Greenberg e colegas levaram a cabo um estudo onde aplicaram estimulação bilateral da CV/EV em dez pacientes com POC. Destes dez, quatro responderam completamente à terapia e dois responderam parcialmente, tendo todos tido redução de sintomas ansiosos e depressivos. Em 2010, Greenberg alargou a sua pesquisa a um estudo multicêntrico incluindo vinte e seis pacientes com POC que foram submetidos a estimulação no mesmo local, tendo obtido uma taxa de resposta de 62% aos 36 meses após o início da ECP. Mais dois estudos importantes foram realizados utilizando ECP da CV/EV para o tratamento da POC, um por Goodman, em 2010, e outro por Tsai, em 2012, que reportaram taxas de resposta de 67% aos 12 meses e 50% aos 15 meses, respetivamente. (5,23)

Ensaio envolvendo ECP em pacientes com DP e sintomas de POC concomitantes relataram melhoria do humor e da ansiedade e sugeriram o envolvimento do NST nesta doença. (23,27) Em 2008, Mallet realizou um estudo duplamente cego e randomizado para apurar a eficácia

da ECP do NST. Dezasseis doentes foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos, um com estimulação ativa seguida de placebo e outro com placebo seguido de estimulação ativa. Os resultados mostraram uma redução na escala Y-BOCS mais significativa nos pacientes sob estimulação ativa. Um outro estudo realizado por Chabardès, em 2012, mostrou uma taxa de resposta de 75% aos 6 meses de seguimento. (5,23)

A estimulação do PTI tem sido investigada por Jiménez. Em dois estudos publicados, envolvendo cinco doentes (em 2009) e seis doentes (em 2013), Jimenez relatou uma redução de 51% na escala Y-BOCS aos 12 meses de seguimento. (23)

Os principais efeitos adversos relatados pelos diversos estudos são do espectro do humor. O efeito adverso mais comum foi a hipomania, experienciada por vinte e sete pacientes de cinco estudos (dois tendo como alvo o NAc e três a CV/EV). (23,24,27) O agravamento transitório da ansiedade durante o período de programação dos parâmetros de estimulação também foi frequentemente descrito. No entanto, quase todos os estudos descrevem esses efeitos como leves, transitórios e reversíveis após o ajuste dos parâmetros de estimulação. (24)

2.2. Perturbação Depressiva Major

A Perturbação Depressiva Major é um dos diagnósticos psiquiátricos mais comuns e incapacitantes, com uma prevalência na população geral de 5 a 10%, sendo duas vezes mais comum no sexo feminino. (22,30)

A perturbação depressiva faz parte das perturbações do humor, também denominadas doenças afetivas. O humor é uma disposição afetiva de base; cada indivíduo tem um nível base do humor, que vai variando no sentido do prazer ou do desprazer em função das solicitações externas ou das suas representações internas. Na depressão, o humor não está só diminuído, como não é controlável pelo sujeito, afetando toda a sua esfera mental, mesmo que as condições do ambiente mudem. (22)

A hipótese monoaminérgica foi o primeiro modelo conceptual sugerido para explicar a etiologia da depressão. Segundo este modelo, a diminuição da concentração de neurotransmissores monoaminérgicos (serotonina, noradrenalina e dopamina) a nível encefálico estaria relacionada com a ocorrência de sintomas depressivos. Apesar dos fármacos antidepressivos atualmente utilizados no tratamento da PDM terem surgido no contexto desta hipótese, sabe-se que outros fatores, como exposição ao stress, alterações genéticas e do neurodesenvolvimento também estão implicados na génese da doença. (22,31)

Uma outra hipótese explicativa para a etiologia da depressão envolve três compartimentos de circuitos neurais: dorsal, ventral e modulatório. O compartimento dorsal inclui o tálamo, córtex pré-motor, córtex pré-frontal, córtex cingulado dorsal, estriado dorsal e pálido dorsal. Considera-se que este compartimento medeia os aspetos cognitivos e motores dos sintomas depressivos, como a apatia, o défice de atenção e o baixo desempenho de tarefas. O compartimento ventral é constituído pelo tálamo, córtex cingulado subgenicular, córtex orbitofrontal, córtex insular, estriado ventral e pálido ventral. Por sua vez, este compartimento está associado aos aspetos somáticos e vegetativos dos sintomas depressivos. Estes dois compartimentos interagem entre si de uma forma inibitória através do compartimento modulatório, que inclui o hipocampo, a amígdala, o córtex cingulado ventral e o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. Acredita-se que um desequilíbrio deste sistema, caracterizado por hipoatividade dos componentes dorsais e hiperatividade dos ventrais, possa desempenhar um papel importante na fisiopatologia da PDM. (31)

Apesar da disponibilidade de várias classes de antidepressivos, psicoterapia e ECT, uma percentagem significativa dos doentes não respondem de forma satisfatória à terapêutica e entre 10 a 30% são considerados resistentes ao tratamento. (30,32) Ainda não há uma definição consistente de resistência ao tratamento, mas alguns autores consideram que o insucesso de pelo menos dois tratamentos com antidepressivos num episódio depressivo define esta condição. (33) Nestes pacientes, técnicas mais invasivas são aplicadas na

tentativa de lhes aliviar o sofrimento causado pela doença, como a cirurgia ablativa e técnicas de neuromodulação, incluindo a ECP.

Na PDM, os principais alvos da ECP são o GCS, a CV/EV, o NAc, o Fascículo Medial do Prosencéfalo (FMP), o PTI e a HL.

O primeiro alvo a ser investigado para o tratamento da PDM foi o GCS. A escolha deste alvo foi feita com base em dados de neuroimagem que sugeriam que esta área seria crítica na depressão e na resposta antidepressiva. (33,34) Em 2005, Mayberg relatou uma taxa de resposta e de remissão de 66% e 50%, respectivamente, num estudo realizado com seis pacientes, em que aplicou ECP bilateral no GCS. Este estudo foi posteriormente alargado a vinte pacientes, seguidos por 12 meses, demonstrando uma taxa de resposta de 60% e de remissão de 50%. Em 2012, Lozano publicou um estudo multicêntrico em que utilizou a Hamilton's Depression Rating Scale (HDRS) para avaliar os seus resultados e relatou uma taxa de resposta de 57%, 48% e 29% aos 1, 6 e 12 meses de follow-up, respectivamente. (5,33,34) Num estudo realizado por Holtzheimer e colegas, a descontinuação da estimulação resultou na reincidência dos sintomas depressivos, que voltaram a diminuir com a reinstituição da técnica. (35)

A observação de que pacientes com POC melhoravam os seus sintomas depressivos após ECP da CV/EV levou à investigação deste alvo para o tratamento da PDM. Um estudo piloto foi realizado por Malone com o objetivo de investigar a eficácia da ECP bilateral desta estrutura, envolvendo quinze doentes com PDM e sem POC. Foram relatadas taxas de resposta de 53% e de remissão de 40%, utilizado a escala HDRS. Estes resultados levaram a um estudo duplamente cego, controlado e randomizado em trinta pacientes com PDM, que não revelou diferenças significativas entre a fase de estimulação e a fase de placebo, concluindo que a eficácia da ECP da CV/EV para o tratamento da depressão não está completamente comprovada. (5,31,34)

O NAc é um importante centro de recompensa e prazer, pelo que constitui um alvo importante no tratamento da depressão dado que a anedonia é um dos sintomas definidores da doença. Num estudo realizado por Bewernick, foi aplicada ECP do NAc em onze pacientes com PDM resistente ao tratamento. Os resultados mostram efeitos antidepressivos mantidos durante quatro anos de seguimento, apresentando taxa de resposta de 45%. Este estudo concluiu também que as mudanças induzidas pela ECP levam mais tempo a acontecer quando comparadas com os tratamentos convencionais. Os primeiros efeitos antidepressivos são observados rapidamente, mas o estabelecimento de uma melhoria estável requer até seis meses, o que pode ser explicado, em parte, pela necessidade de adaptar os parâmetros de estimulação à resposta dos doentes de forma a otimizar o tratamento. (34,36,37)

Um alvo recente de estimulação é o FMP, que inclui fibras ascendentes e descendentes que ligam a ATV e o NAc, e que se pensa ter um papel no processamento da recompensa. Rápidos

efeitos antidepressivos foram observados em seis de sete pacientes estimulados nesta estrutura, com benefícios mantidos durante 12 a 33 semanas. (31,34)

Dois estudos de caso foram descritos sobre a ECP do PTI, tendo ambos obtido bons resultados na melhoria dos sintomas após a estimulação. (31)

A Habénula Lateral controla os núcleos monoaminérgicos do mesencéfalo e tem um efeito modulador nas vias corticais e límbicas. Alguns autores puseram a hipótese que uma hiperativação desta estrutura pudesse ser um fator etiológico da PDM, com base em estudos de imagem. O seu controlo sobre o sistema de recompensa torna-a um alvo ideal para ECP em casos de PDM resistente ao tratamento. Estimulação bilateral da HL foi realizada num doente, que resultou na remissão da sintomatologia depressiva durante 60 semanas. (31,32,38)

Os efeitos adversos relacionados com a estimulação, como alterações no humor, relatados em todos os estudos foram considerados transitórios e reversíveis, desaparecendo com a reconfiguração dos parâmetros de estimulação.

A PDM resistente ao tratamento está associada a um risco de suicídio de 15% e esse é um dos desfechos observados, apesar de num número reduzido, nos estudos de ECP em indivíduos com depressão. Os autores consideram que esse não constitui um motivo para se abandonar esta técnica, no entanto é necessário um acompanhamento próximo dos pacientes e uma estreita colaboração com profissionais de outras áreas da saúde além da cirúrgica (psiquiatria, psicoterapia e apoio social). (36,39)

2.3. Esquizofrenia

A esquizofrenia é uma doença crônica e incapacitante que afeta aproximadamente 1% da população e que aparece tipicamente durante a adolescência e início da idade adulta. Os sintomas associados à esquizofrenia são divididos em três domínios: sintomas positivos, que incluem perturbações do pensamento e percepção da realidade, incluindo delírios e alucinações; sintomas negativos, incluindo isolamento social e abulia; e sintomas cognitivos, incluindo défices na atenção, memória e função executiva. (40,41)

Ao longo dos anos, várias teorias explicativas da etiologia da esquizofrenia têm sido estudadas. A primeira a surgir foi a “hipótese dopaminérgica” que refere que uma hiperatividade da transmissão da dopamina está na origem da doença. Esta hipótese é sustentada por duas constatações: em primeiro lugar, os antipsicóticos utilizados no tratamento da esquizofrenia atuam através do bloqueio dos recetores dopaminérgicos D2; em segundo lugar, existem outras substâncias, como as anfetaminas, que podem alterar as concentrações da dopamina na fenda sináptica e, em alguns indivíduos, induzir sintomas de psicose. Apesar de vários estudos comprovarem a desregulação do sistema dopaminérgico, é provável que esta seja secundária a uma regulação anormal dos sistemas glutamatérgico e GABAérgico. A “hipótese glutamatérgica” considera que existe uma hipofunção do sistema excitatório do glutamato por via dos recetores N-metil-D-aspartato (NMDA). Esta hipótese foi elaborada com base no facto de se ter verificado que a fenciclidina, que bloqueia os recetores NMDA do glutamato, origina sintomas idênticos aos observados na esquizofrenia. Também foi sugerido que a função anormal do sistema da dopamina poderia estar associada a uma hiperatividade do hipocampo, atribuída a uma disfuncionalidade do sistema inibitório GABAérgico. (22,41)

Estudos genéticos indicam que a hereditariedade tem um papel relevante na esquizofrenia e que existem vários genes que, quando combinados com fatores ambientais, como baixo peso à nascença e a exposição materna a algumas infeções virais, contribuem para o aparecimento da doença. (22,41)

O tratamento da esquizofrenia assenta principalmente na terapêutica farmacológica, mais precisamente nos antipsicóticos, que atuam sobretudo através do bloqueio dos recetores D2 da dopamina, e na psicoterapia adjuvante. Em segunda linha, nos casos mais graves e refratários ao tratamento farmacológico, pode ser realizada ECT. (22)

Aproximadamente um terço a um quinto dos pacientes com esquizofrenia não responde completamente à medicação e uma parte deles tem sintomas psicóticos refratários a múltiplas tentativas de medicação. Mesmo entre os pacientes em que os medicamentos são eficazes, os efeitos colaterais tornam penosa a vida da pessoa. Por estas razões, são necessárias novas abordagens terapêuticas, além de aperfeiçoar as existentes. (40)

Os bons resultados obtidos com a ECP na POC e PDM levantaram a possibilidade de esta técnica poder ser utilizada em mais perturbações psiquiátricas, incluindo a esquizofrenia. Para esta doença, a ECP ainda se encontra em fase de investigação, não estando aprovada para o seu tratamento.

Mikell e colegas apresentaram uma hipótese interessante quanto a uma possível aplicação da ECP no tratamento dos pacientes com esquizofrenia. A sua teoria baseia-se no conceito de que a atividade anormal do hipocampo pode estar a influenciar a libertação de dopamina no estriado, contribuindo assim para a génese dos sintomas psicóticos positivos. Os autores sugerem que a ECP do hipocampo ou do NAc poderá modular essa atividade elétrica anormal e esses sintomas psicóticos positivos. (40,42)

Em 2013, Ewing e Grace estudaram os efeitos da ECP do hipocampo ventral de modelos de esquizofrenia em roedores. Esses efeitos foram avaliados através da examinação de potenciais evocados auditivos, modulados por agentes dopaminérgicos, e potenciais espontâneos locais. A estimulação produziu uma redução significativa do poder das oscilações espontâneas no hipocampo ventral e numa inibição da habilidade desta estrutura de evocar uma resposta a um estímulo auditivo. Este estudo concluiu que houve uma desativação funcional do hipocampo, reduzindo o estado hiper-dopaminérgico observado na esquizofrenia. (43) No mesmo ano, Perez também estimulou o hipocampo ventral de roedores, concluindo que a ECP desta estrutura reduz os sintomas positivos da doença, ao normalizar a atividade aberrante dos neurónios dopaminérgicos, e poderá ser eficaz a reduzir sintomas cognitivos, possivelmente através da normalização da função do córtex pré-frontal. (44)

Num estudo realizado por Bikovsky, em 2016, a ECP do córtex pré-frontal medial e NAc de roedores reduziu os défices no controlo sensoriomotor e seletividade atencional característicos da doença. (45)

2.4. Dependências

As dependências são perturbações motivacionais em que um objeto de desejo ganha uma centralidade cada vez mais prevalente na economia de funcionamento da pessoa, resultando em consequências a nível físico, psicológico, relacional, afetivo e profissional. (22)

Tanto as substâncias de abuso como outras dependências sem substâncias atuam sobre as vias dopaminérgicas que projetam do mesencéfalo para o NAc e para o córtex estriado ventral e que constituem o essencial do sistema cerebral de reforço. Há um apagamento da inibição exercida sobre os mecanismos límbicos que, desinibidos, levam ao domínio da procura de prazer e ao apagamento da contenção racional. (22)

As terapias farmacológicas e psicossociais podem reduzir a severidade dos problemas associados às dependências em muitos casos, mas mostram-se pouco eficazes a longo prazo, uma vez que é difícil obter uma abstinência mantida no tempo. (46)

A aplicação da ECP no tratamento das dependências foi serendipitosa. Alguns pacientes com DP aumentam a utilização dos fármacos dopaminérgicos de uma forma semelhante a algumas dependências, um fenómeno conhecido como síndrome de desregulação da dopamina. Um estudo de Witjas, em 2005, concluiu que a estimulação do NST para o tratamento da DP em dois indivíduos não só aliviou os sintomas da doença, como também o desejo de utilizar indevidamente a medicação. (46,47)

Em 2007, Kuhn e colegas estimularam o NAc de uma paciente com agorafobia e ataques de pânico, que mantinha também hábitos etílicos marcados. Apesar da ECP ter apenas uma influência leve na sua patologia ansiosa, o consumo de álcool diminuiu drasticamente. (48) Em 2009, o mesmo grupo de investigadores concluiu que a estimulação do NAc levou à cessação espontânea do consumo de tabaco em três dos dez participantes num estudo de ECP para outras indicações psiquiátricas. (46,47) No mesmo ano, Muller relatou dois casos de abstinência alcoólica e um caso de redução do consumo de álcool após ECP bilateral do NAc. (5,49)

Em relação à dependência de drogas designadas “duras”, nomeadamente heroína, foram publicados alguns estudos de caso de ECP para o seu tratamento: um caso em 2011 por Zhou, um caso em 2012 por Schuurman e Denys e dois casos em 2014 por Kuhn e Sturm. Nos quatro estudos, o alvo de estimulação foi o NAc e em todos foi registada uma clara diminuição do consumo e desejo de consumir. (1,49) Quanto à utilização de ECP para a dependência de cocaína, foi relatado um caso pelo grupo do Hospital de Santa Maria, em Lisboa, em que se estimulou a zona posterior do NAc, o núcleo da estria terminal e a porção mais profunda do BACI. O doente registou uma redução do consumo e do desejo de consumir cocaína, sem efeitos colaterais significativos. (1)

Ensaios pré-clínicos apoiaram a utilização da ECP em comportamentos aditivos. Estudos em roedores mostraram que a ECP do NAc reduziu a autoadministração de álcool e o comportamento de procura de cocaína. (49-52) Friedman e Rouaud também demonstraram efeitos positivos nos comportamentos aditivos quando utilizaram como alvo de estimulação a HL e o NST, respetivamente. (53,54)

Apesar dos resultados interessantes e encorajadores obtidos nos estudos mencionados, é importante referir que a ECP é uma forma de tratamento dispendiosa e que é necessário avaliar a relação risco-benefício da utilização desta técnica.

Conclusão

Desde os primórdios da Medicina que o tratamento das doenças psiquiátricas constitui um desafio para os profissionais de saúde, especialmente nos casos mais graves. Mesmo depois dos avanços em termos de medicação e psicoterapia, existe sempre uma percentagem dos doentes que mantém sintomas resistentes a várias abordagens terapêuticas. A vontade de dar a estes pacientes uma nova oportunidade impulsionou a investigação de terapias mais invasivas, que foi evoluindo ao longo do tempo, desde a ECT à neurocirurgia e neuromodulação. A ECP aparece neste contexto como uma abordagem promissora, tratando-se de uma técnica segura, regulável e não lesiva.

A ECP consiste na implantação de elétrodos em regiões selecionadas do cérebro de forma a modular o seu funcionamento para que se consiga controlar e diminuir alguns sintomas relacionados com doenças que acometem o SNC. O procedimento cirúrgico é complexo e envolve técnicas estereotáxicas e imagiológicas para obter o correto posicionamento dos elétrodos de estimulação. Como qualquer intervenção, a ECP não está isenta de riscos e complicações, apesar de raros. A complicação mais grave é a hemorragia intracraniana, cujo risco pode ser minimizado através de um planeamento metuculoso da cirurgia. Outras complicações relacionadas com o sistema ou com a estimulação podem aparecer, mas na sua maioria são transitórias e reversíveis. O mecanismo de ação subjacente a esta técnica ainda não foi completamente esclarecido, no entanto, acredita-se que inclui processos de excitação e inibição, dependendo dos locais onde são colocados os elétrodos.

Na área da Psiquiatria, a POC é a única doença para a qual a ECP foi aprovada como forma de tratamento. O alvo principal de estimulação, sendo também o único aprovado, é a CV/EV; no entanto, outros alvos têm sido estudados, como o NAc, o NST e o PTI. Todos os estudos envolvendo estas estruturas revelaram bons resultados, a maioria com taxas de resposta superando os 50%. Um cenário semelhante é encontrado nas investigações sobre a aplicação da ECP na PDM, em que a estimulação de diferentes regiões (maioritariamente o GCS, a CV/EV e o NAc, mas também novos alvos, como a HL) mostrou efeitos positivos na redução da sintomatologia depressiva. A esquizofrenia e as dependências são duas doenças em que a utilização da ECP ainda se encontra em fase experimental, apresentando resultados encorajadores nos estudos iniciais tendo como alvos principais o hipocampo ventral e o NAc, respetivamente.

Apesar dos resultados promissores, é importante ressaltar que as investigações apresentam limitações, sendo as principais o número reduzido de participantes e a curta duração de tempo dos estudos. É necessário relativizar os resultados apresentados e incentivar a novos ensaios, com melhores desenhos de estudo, de forma a obter dados mais fidedignos e realistas.

Bibliografia

1. Gonçalves Ferreira A. Estimulação cerebral profunda: Nova fronteira no tratamento das doenças do sistema nervoso central. *Acta Med Port.* 2014;27(5):641-8.
2. Holtzheimer PE, Mayberg HS. Deep Brain Stimulation for Psychiatric Disorders. *Annu Rev Neurosci.* 2011 Jul 21;34(1):289-307.
3. DeLong, Wichmann. Deep brain stimulation for movement and other neurologic disorders. *Changes.* 2012;29(6):997-1003.
4. Gionfriddo MR, Greenberg AJ, Wahegaonkar AL, Lee KH. Pathways of Translation: Deep Brain Stimulation. *Clin Transl Sci.* 2013;6(6):497-501.
5. Sharma M, Naik V, Deogaonkar M. Emerging applications of deep brain stimulation. *J Neurosurg Sci.* 2016 June;60(2):242-55.
6. Sironi VA. Origin and evolution of deep brain stimulation. *Front Integr Neurosci.* 2011;5:42.
7. Sarem-Aslani A, Mullett K. Industrial perspective on deep brain stimulation: history, current state, and future developments. *Front Integr Neurosci.* 2011;5:46.
8. Williams NR, Okun MS. Deep brain stimulation (DBS) at the interface of neurology and psychiatry. *J Clin Invest.* 2013;123(11):4546-56.
9. Suchorska B, Ruge MI. Deep brain stimulation: current applications and future prospects. *Discov Med.* 2015 Dec;20(112):403-11.
10. Naesström M, Blomstedt P, Bodlund O. A systematic review of psychiatric indications for deep brain stimulation, with focus on major depressive and obsessive-compulsive disorder. *Nord J Psychiatry.* 2016;70(7):483-91.
11. Pandey S. Deep brain stimulation: lessons learned in 25 years and future ahead. *Neurol India.* 2013;61(4):345-8.
12. Chiken S, Nambu A. Mechanism of Deep Brain Stimulation: Inhibition, Excitation, or Disruption? *Neuroscientist.* 2015;22(3):313-22.
13. Antosik-Wójcicka AZ, Świącicki Ł. The use of DBS stimulation in mental disorders - opportunities and risks. *Psychiatr Pol.* 2015;49(4):791-800.
14. Murrow RW. Penfield's Prediction: A Mechanism for Deep Brain Stimulation. *Front Neurol.* 2014;5:213.
15. Chan DTM, Zhu XL, Yeung JHM, Mok VCT, Wong E, Lau C, et al. Complications of deep brain stimulation: A collective review. *Asian J Surg.* 2009;32(4):258-63.

16. Kuhn J, Gründler TOJ, Lenartz D, Sturm V, Klosterkötter J, Huff W. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *Dtsch Arztebl Int.* 2010 Feb;107(7):105-13.
17. SUGIYAMA K, NOZAKI T, ASAKAWA T, KOIZUMI S, SAITOH O, NAMBA H. The Present Indication and Future of Deep Brain Stimulation. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2015;55(5):416-21.
18. Schüpbach WMM, Chabardes S, Matthies C, Pollo C, Steigerwald F, Timmermann L, et al. Directional leads for deep brain stimulation: Opportunities and challenges. *Mov Disord.* 2017;32(10):1371-5.
19. Coenen VA, Amtage F, Volkmann J, Schlöpfer TE. Deep Brain Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. *Dtsch Arztebl Int.* 2015 Aug 3;112(31-32):519-26.
20. De Haan S, Rietveld E, Stokhof M, Denys D. Becoming more oneself? Changes in personality following DBS treatment for psychiatric disorders: Experiences of OCD patients and general considerations. *PLoS One.* 2017;12(4):1-27.
21. Schermer M. Health, Happiness and Human Enhancement-Dealing with Unexpected Effects of Deep Brain Stimulation. *Neuroethics.* 2013;6(3):435-45.
22. Sampaio D, Afonso P, Figueira ML. *Manual de Psiquiatria Clínica.* Lidel; 2014.
23. Kohl S, Schönherr DM, Luigjes J, Denys D, Mueller UJ, Lenartz D, et al. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive compulsive disorder: A systematic review. *BMC Psychiatry.* 2014;14(1):1-10.
24. Alonso P, Cuadras D, Gabriëls L, Denys D, Goodman W, Greenberg BD, et al. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis of treatment outcome and predictors of response. *PLoS One.* 2015;10(7):1-16.
25. Kohl S, Gruendler TOJ, Huys D, Sildatke E, Dembek TA, Hellmich M, et al. Effects of deep brain stimulation on prepulse inhibition in obsessive-compulsive disorder. *Transl Psychiatry.* 2015;5(11):e675.
26. Sedrak M, Wong W, Wilson P, Bruce D, Bernstein I, Khandhar S, et al. Deep brain stimulation for the treatment of severe, medically refractory obsessive-compulsive disorder. *Perm J.* 2013;17(4):47-51.
27. Lapidus KAB, Stern ER, Berlin HA, Goodman WK. Neuromodulation for Obsessive-Compulsive Disorder. *Neurotherapeutics.* 2014;11(3):485-95.
28. Messina G, Islam L, Cordella R, Gambini O, Franzini A. Deep brain stimulation for aggressive behavior and obsessive-compulsive disorder. *J Neurosurg Sci.* 2016;60(2):211-7.
29. Morishita T, Fayad SM, Goodman WK, Foote KD, Chen D, Peace DA, et al. Surgical Neuroanatomy and Programming in Deep Brain Stimulation for Obsessive Compulsive Disorder. *Neuromodulation Technol Neural Interface.* 2014 Jun;17(4):312-9.

30. Andrade P, Noblesse LHM, Temel Y, Ackermans L, Lim LW, Steinbusch HWM, et al. Neurostimulatory and ablative treatment options in major depressive disorder: a systematic review. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010;152(4):565-77.
31. Morishita T, Fayad SM, Higuchi M, Nestor KA, Foote KD. Deep Brain Stimulation for Treatment-resistant Depression: Systematic Review of Clinical Outcomes. *Neurotherapeutics*. 2014;11(3):475-84.
32. Kiening K, Sartorius A. A new translational target for deep brain stimulation to treat depression. *EMBO Mol Med*. 2013;5(8):1151-3.
33. Holtzheimer PE, Mayberg HS, Mayberg HS. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry*. 2010 Dec;167(12):1437-44.
34. Delaloye S, Holtzheimer PE. Deep brain stimulation in the treatment of depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2014;16(1):83-91.
35. Holtzheimer PE, Kelley ME, Gross RE, Filkowski MM, Garlow SJ, Barrocas A, et al. Subcallosal Cingulate Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Unipolar and Bipolar Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Feb 1;69(2):150.
36. Bewernick BH, Kayser S, Sturm V, Schlaepfer TE. Long-term effects of nucleus accumbens deep brain stimulation in treatment-resistant depression: Evidence for sustained efficacy. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(9):1975-85.
37. Millet B, Jaafari N, Polosan M, Baup N, Giordana B, Haegelen C, et al. Limbic versus cognitive target for deep brain stimulation in treatment-resistant depression: Accumbens more promising than caudate. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(8):1229-39.
38. Henn FA. Circuits, cells, and synapses: Toward a new target for deep brain stimulation in depression. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(1):307-8.
39. Schlaepfer TE, Bewernick BH, Kayser S, Hurlemann R, Coenen VA. Deep brain stimulation of the human reward system for major depression - Rationale, outcomes and outlook. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39(6):1303-14.
40. Mikell CB, McKhann GM, Segal S, McGovern RA, Wallenstein MB, Moore H. The hippocampus and nucleus accumbens as potential therapeutic targets for neurosurgical intervention in schizophrenia. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2009;87(4):256-65.
41. Perez SM, Lodge DJ. New approaches to the management of schizophrenia: Focus on aberrant hippocampal drive of dopamine pathways. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:887-96.
42. Rezai A. DBS for neurobehavioral disorders. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2009;87(4):267.
43. Ewing SG, Grace AA. Deep brain stimulation of the ventral hippocampus restores deficits in processing of auditory evoked potentials in a rodent developmental disruption model of

schizophrenia. *Schizophr Res.* 2013 Feb;143(2-3):377-83.

44. Perez SM, Shah A, Asher A, Lodge DJ. Hippocampal deep brain stimulation reverses physiological and behavioral deficits in a rodent model of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013;16(6):1331-9.

45. Bikovsky L, Hadar R, Soto-Montenegro ML, Klein J, Weiner I, Desco M, et al. Deep brain stimulation improves behavior and modulates neural circuits in a rodent model of schizophrenia. *Exp Neurol.* 2016 Sep;283:142-50.

46. Hall W, Carter A. Is deep brain stimulation a prospective “cure” for addiction? *F1000 Med Rep.* 2011;3:3-5.

47. Pierce RC, Vassoler FM. Deep brain stimulation for the treatment of addiction: basic and clinical studies and potential mechanisms of action. *Psychopharmacology (Berl).* 2013 Oct 2;229(3):487-91.

48. Kuhn J, Lenartz D, Huff W, Lee S, Koulousakis A, Klosterkoetter J, et al. Remission of alcohol dependency following deep brain stimulation of the nucleus accumbens: Valuable therapeutic implications? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(10):1152-3.

49. Salling MC, Martinez D. Brain stimulation in addiction. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41(12):2798-809.

50. Vassoler FM, Schmidt HD, Gerard ME, Famous KR, Ciraulo DA, Kornetsky C, et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens shell attenuates cocaine priming-induced reinstatement of drug seeking in rats. *J Neurosci.* 2008 Aug 27;28(35):8735-9.

51. Vassoler FM, White SL, Hopkins TJ, Guercio LA, Espallergues J, Berton O, et al. Deep Brain Stimulation of the Nucleus Accumbens Shell Attenuates Cocaine Reinstatement through Local and Antidromic Activation. *J Neurosci.* 2013;33(36):14446-54.

52. Wilden JA, Qing KY, Hauser SR, McBride WJ, Irazoqui PP, Rodd ZA. Reduced ethanol consumption by alcohol-preferring (P) rats following pharmacological silencing and deep brain stimulation of the nucleus accumbens shell. *J Neurosurg.* 2014;120(4):997-1005.

53. Friedman A, Lax E, Dikshtein Y, Abraham L, Flaumenhaft Y, Sudai E, et al. Electrical stimulation of the lateral habenula produces enduring inhibitory effect on cocaine seeking behavior. *Neuropharmacology.* 2010 Nov;59(6):452-9.

54. Rouaud T, Lardeux S, Panayotis N, Paleressompoulle D, Cador M, Baunez C. Reducing the desire for cocaine with subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Proc Natl Acad Sci.* 2010;107(3):1196-200.