

**PABLO VINICIUS OLIVEIRA GOMES**

**Avaliação da eficácia da inibição da área motora suplementar  
com estimulação magnética transcraniana de repetição no  
tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo**

**BRASILIA, 2012**

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**PABLO VINICIUS OLIVEIRA GOMES**

**Avaliação da eficácia da inibição da área motora suplementar com estimulação magnética transcraniana de repetição no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo**

**Dissertação de mestrado apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.**

**Orientador: Prof. Dr. Joaquim Pereira  
Brasil-Neto**

**Brasília**

**2012**

**PABLO VINICIUS OLIVEIRA GOMES**

**Avaliação da eficácia da inibição da área motora suplementar com estimulação magnética transcraniana de repetição no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo**

**Dissertação de mestrado apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.**

**Aprovado em 26 de janeiro de 2012**

**BANCA EXAMINADORA**

**Joaquim Pereira Brasil-Neto ( Presidente)**

**Universidade de Brasília**

**Raphael Boechat Barros**

**Universidade de Brasília**

**Moacyr Alexandro Rosa**

**Universidade de São Paulo**

*Dedico este trabalho a meu pai, que tornou existente o que não era...*

*À Cecília, a mulher que me fez homem...*

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus que me concede gratuitamente o dom da vida...

Aos pacientes que se voluntariaram, pois não haveria ciência sem a disposição dessas pessoas...

Ao meu orientador, Prof. Dr. Joaquim Pereira Brasil-Neto, que generosamente me recebeu, me ensinou e me deu plena autonomia durante os estudos...

Ao Prof. Dr. Eduardo, por ser o responsável pela análise estatística da pesquisa...

Ao colega Everton, cuja contribuição foi fundamental para a qualidade da pesquisa...

À Clínica Olimpo, por ceder o espaço para a realização da pesquisa...

## RESUMO

O Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) não é uma doença única ou uniforme, mas uma síndrome que abrange um amplo espectro de sintomas que representam múltiplos domínios psicopatológicos. Mesmo com o avanço das técnicas terapêuticas, parte dos pacientes não responde aos tratamentos convencionais. Diversas pesquisas realizadas nos últimos anos indicam o TOC como uma doença neuropsiquiátrica. Uma série de circuitos paralelos envolvendo regiões corticais e subcorticais estariam hiperativos, e essas alterações seriam responsáveis pela modulação dos comportamentos repetitivos no TOC. Realizamos o primeiro ensaio clínico randomizado, duplo-cego com estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr), em baixa frequência, no tratamento do TOC que manteve o acompanhamento por 3 meses. Vinte e dois pacientes foram randomizados em grupos ativo e placebo e receberam os estímulos na área motora suplementar ( bilateralmente) por duas semanas. Após quatorze semanas, a taxa de resposta foi de 35% no grupo ativo e 6,2% no grupo placebo. Nosso estudo demonstrou eficácia significativa de 10 sessões de EMTr em baixa frequência na área motora suplementar no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo.

Palavras-Chave: transtorno obsessivo-compulsivo; área motora suplementar, SMA; rTMS; estimulação magnética transcraniana; tratamento.

## ABSTRACT

The Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) is not a single or uniform disease, but a syndrome that encompasses a wide spectrum of symptoms that represent multiple psychopathological domains. Even with the advancement of therapeutic techniques, some patients do not respond to conventional treatment. Several surveys conducted in recent years indicate that OCD is as a neuropsychiatric disorder. A series of parallel circuits involving cortical and subcortical regions were hyperactive, and these changes would be responsible for modulation of repetitive behaviors in OCD. We have performed the first randomized, double-blind clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in OCD with three months follow-up. OCD patients (n=22) were assigned to either 2 weeks of active or sham rTMS to the SMA bilaterally. After 14 weeks the response rate was 35% with active and 6,2 % with sham stimulation. Our study has shown significant efficacy of 10 sessions of rTMS at low frequency in the supplementary motor area in the treatment of OCD symptoms.

**Key words:** Obsessive–compulsive disorder; supplementary motor area; SMA; transcranial magnetic stimulation; rTMS; treatment.

## Lista de Ilustrações

Figura 1 : Participação da área motora suplementar no circuito .....26 cortico-estriado-talamo-cortical	
Figura 2 - Circuito motor – esquema simplificado ( vias direta e indireta).....27	
Figura 3 - Alças Motora e Cognitiva do Circuito Corticoestriatal ..... 30	
Figura 4 - Bobina Circular ..... 45	
Figura 5 - Forma do campo magnético induzido pela bobina circular ..... 45	
Figura 6 - Bobina em forma de “8” ..... 46	
Figura 7 - Forma do campo magnético induzido por bobina em forma de “8” ..... 46	
Gráfico 1 – Médias Ajustadas por Situação, ao longo das semanas avaliadas – .....69 Escala YBOCS	
Gráfico 2 - Médias Ajustadas por Situação, ao longo das semanas avaliadas – ..... 75 Escala HDRS 24	
Gráfico 3 - Médias Ajustadas por Situação, ao longo das semanas avaliadas – .....81 Escala BDI	
Gráfico 4 - Médias Ajustadas por Situação, ao longo das semanas avaliadas – .....87 Escala HARS	
Gráfico 5 - Médias Ajustadas por Situação, ao longo das semanas avaliadas – .....93 Escala BAI	
Gráfico 6 - Médias Ajustadas por Situação, ao longo das semanas avaliadas – .....99 Escala CGI-S	



## **Lista de Tabelas e Quadros**

Tabela 1 – Duração máxima segura da sequência de estímulos únicos da EMTr .....	43
Tabela 2 - Características Demográficas e Clínicas da amostra .....	66
Quadro 1- Resumo dos resultados dos estudos experimentais controlados ..... com EMTr no TOC.	61
Quadro 2 – Média dos escores por grupo antes do tratamento ( T0), com duas ..... semanas (T1) e com 14 semanas ( T2)	67

## Lista de Abreviaturas e Siglas

BAI	<i>Beck anxiety Inventory</i>
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
BDI-II	<i>Beck Depression Inventory – II</i>
BDNF	<i>Brain-derived nerve growth factor</i>
CGI	<i>Clinical Global Improvement Scale</i>
CGI – S	<i>Clinical Global Improvement Scale – Severity</i>
CID-10	Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionadas à Saúde. 10ª edição
Col. SUP.	Colículo superior.
CPFD	Córtex pré-frontal direito
CPFE	Córtex pré-frontal esquerdo
CRH	Corticotropina
DSM-IV	Diagnostic and statistical manual for psychiatry disorders. 4th edition
ECA	National Epidemiologic Catchment Area Survey
ECT	Eletroconvulsoterapia
EEG	Eletroencefalograma
EEP	Estimulação encefálica profunda
EPR	Exposição com Prevenção de Respostas
EMT	Estimulação magnética transcraniana
EMTr	Estimulação Magnética Transcraniana de repetição
fMRI	Functional magnetic resonance imaging
GABA	Ácido gama-amino-butírico
Glu	Glutamato
GPe	Globo pálido externo
Gpi	Globo pálido interno

HARS	<i>Hamilton Anxiety Rating Scale</i>
HDRS	<i>Hamilton Depression Rating Scale</i>
ISRS	Inibidores Seletivos da recaptção da serotonina
LCR	Líquido céfalo-raquidiano
LTD	<i>Long term depression</i>
LTP	<i>Long term potentiation</i>
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
MEP	Motor Evoked Potential
N.SUBTAL	Núcleo subtalâmico
PGI	Patient Global Impression
PET	Positron emission tomography
SNc	Substância nigra parte compacta
SNr	Substância Nigra parte reticulada
SOC	Sintomas obsessivos- compulsivos
SPECT	Single-photon emission computed tomography
ST	Síndrome de Tourette
T	Tesla
TAL (VL)	Tálamo ventro-lateral
TOC	Transtorno obsessivo-compulsivo
TPOC	Transtorno de personalidade obsessivo-compulsivo
YBOCS	<i>Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale</i>
YGTSS	<i>Yale Global Tic Severity Scale</i>
Zung – SAS	<i>Zung Self-Administered Scale</i>

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>16</b>
<b>2 O TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO</b> .....	<b>17</b>
2.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS .....	17
2.2 ASPECTOS DIAGNÓSTICOS .....	18
2.3 ASPECTOS CLÍNICOS .....	20
<b>2.3.1 O Curso da Doença</b> .....	<b>20</b>
<b>2.3.2 Os Possíveis Subtipos do TOC</b> .....	<b>20</b>
<b>2.3.3 Associação com Distúrbios de Movimentos</b> .....	<b>21</b>
<b>2.3.4 Comorbidades Psiquiátricas</b> .....	<b>22</b>
2.4 ASPECTOS GENÉTICOS.....	23
2.5 ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS .....	24
<b>2.5.1 Neuroanatomia e Neuroimagem</b> .....	<b>25</b>
<b>2.5.2 Neuroquímica</b> .....	<b>31</b>
2.6 ASPECTOS TERAPÊUTICOS .....	32
<b>3 ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA DE REPETIÇÃO (EMTr)</b> .....	<b>35</b>
3.1 HISTÓRICO DA EMT .....	35
3.2 EFICÁCIA DA EMT .....	37
<b>3.2.1 Efeitos da Estimulação</b> .....	<b>37</b>
3.2.1.1 Efeitos Induzidos no Cérebro .....	37
3.2.1.2 Efeitos na Plasticidade Neuronal.....	39
3.2.1.3 Efeitos Neuroquímicos.....	40
3.3 ESTUDOS DE NEUROIMAGEM .....	41
3.4 SEGURANÇA DA EMT .....	42

3.5 TÉCNICAS DA EMT.....	44
3.6 INTENSIDADE DO ESTÍMULO .....	47
<b>4 EMTr no TOC.....</b>	<b>48</b>
4.1 INTRODUÇÃO.....	48
4.2 ESTUDOS NO CÓRTEX PRÉ-FRONTAL.....	49
4.3 ESTUDOS NA ÁREA MOTORA SUPLEMENTAR. ....	53
4.4 ESTUDOS NO CÓRTEX ÓRBITO-FRONTAL .....	57
4.5 COMENTÁRIOS DOS ESTUDOS .....	58
<b>4.5.1 Córtex Pré-Frontal .....</b>	<b>58</b>
<b>4.5.2 Área Motora Suplementar .....</b>	<b>59</b>
<b>4.5.3 Córtex Órbita-Frontal.....</b>	<b>60</b>
<b>5 AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA INIBIÇÃO DA ÁREA MOTORA SUPLEMENTAR COM ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA DE REPETIÇÃO NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO .....</b>	<b>62</b>
5.1 OBJETIVOS.....	62
5.2 MATERIAL E MÉTODOS .....	62
<b>5.2.1 Caracterização da Amostra.....</b>	<b>62</b>
<b>5.2.2 Desenho do Estudo .....</b>	<b>63</b>
<b>5.2.3 Procedimento da Estimulação.....</b>	<b>63</b>
<b>5.2.4 Avaliação Clínica.....</b>	<b>64</b>
5.3 METODOLOGIA ESTATÍSTICA .....	64
5.4 RESULTADOS .....	65
<b>5.4.1 Recrutamento.....</b>	<b>65</b>
<b>5.4.2 Dados Demográficos e Características Clínicas da Amostra .....</b>	<b>65</b>
<b>5.4.3 Resultados Clínicos.....</b>	<b>67</b>
5.4.3.1 Avaliação da Resposta dos Sintomas Obsessivos – Compulsivos.....	68

5.4.3.2 Avaliação da Resposta dos Sintomas Depressivos .....	74
<i>Hamilton Depression Rating Scale – 24- item (HDRS-24) .....</i>	<i>74</i>
<i>Significância dos efeitos fixos – grupo, tempo e interação entre grupo e tempo. .</i>	<i>74</i>
5.4.3.3 Avaliação da Resposta dos Sintomas Ansiosos .....	86
5.4.3.4 Avaliação da Melhora Clínica Global .....	98
5.4.3.5 Resultado das Correlações .....	104
<b>6 EFEITOS COLATERAIS .....</b>	<b>107</b>
<b>7 DISCUSSÃO .....</b>	<b>108</b>
<b>8 CONCLUSÕES .....</b>	<b>111</b>
<b>9 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>112</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) não é uma doença única ou uniforme, mas uma síndrome que abrange um amplo espectro de sintomas que representam múltiplos domínios psicopatológicos, incluindo percepções, cognições, emoções, relacionamentos sociais e diversos comportamentos motores (1).

Quando Esquirol, em 1838,(2) classificou os fenômenos obsessivos como uma forma de monomania, inaugurou a linha que considerava os Transtornos Obsessivos como um tipo de insanidade ou loucura. Ele classificou monomania como *“uma enfermidade crônica do cérebro, sem febre, caracterizada por uma lesão parcial do intelecto, das emoções ou da vontade”*. Nesse sentido *“... o sujeito se encontra ligado a atos que não provêm de sua razão ou emoção, os quais são rechaçados por sua consciência e que sua vontade não pode interromper”*. Morel, em 1866, descreveu os estados obsessivos como delírios emotivos, destacando que não era insanidade, mas sim neuroses. Desde que Krafft-Ebing cunhou o termo *Zwangvorstellung* (“imaginação forçada”) em 1867 para fazer referência aos pensamentos irresistíveis, e que Karl Westphal, em 1877, descreveu que esses pacientes apresentavam pensamentos irresistíveis e comportamentos incontroláveis (compulsões), os sintomas nucleares do TOC, como entendemos hoje, quase não se modificaram (2).

## 2 O TRANSTORNO OBSESSIVO COMPULSIVO

### 2.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Vários autores estimam a prevalência do TOC como sendo de 1 a 10 %, incluindo pacientes ambulatoriais e hospitalizados (3,4). Contudo alguns desses autores destacam a subestimação dos resultados, uma vez que os pacientes com TOC tendem a guardar segredo de seus sintomas e somente os casos mais graves buscariam ajuda em centros clínicos.

A prevalência na população em geral tem revelado valores em torno de 2%. O *National Epidemiologic Catchment Area Survey* (ECA) encontrou uma prevalência de 2,5% ao longo da vida nos Estados Unidos (4). Em 1992, Almeida Filho e cols. realizaram o estudo multicêntrico de morbidade psiquiátrica em áreas urbanas brasileiras e encontraram prevalências de 0,7% em Brasília a 2,1% em Porto Alegre para maiores de 15 anos de idade (5).

A distribuição não tem sido diferente entre o sexo masculino e o feminino na idade adulta, embora na infância e adolescência alguns autores tenham encontrado prevalência maior em homens, sugerindo que a idade média de início nos homens seja mais precoce (4).

No estudo brasileiro, as estimativas, de acordo com o gênero, mostraram 0,5 % para homens e 0,4 % para mulheres em Brasília e 1,7% para homens e 0,7% para mulheres em Porto Alegre (5). A classe social não parece diferir entre pacientes com TOC e populações em geral. A posição na ordem de nascimento, a inteligência e fatores culturais e religiosos ainda carecem de maiores estudos, contudo, não parece haver diferenças quando se comparam pacientes com TOC e a população em geral quanto a esses aspectos (6).



## 2.2 ASPECTOS DIAGNÓSTICOS

Os critérios diagnósticos adotados no Brasil são baseados principalmente na CID-10 (7) e no DSM-IV-TR(8). As diferenças entre os dois sistemas classificatórios são pequenas. Segundo o DSM-IV-TR, o TOC é caracterizado pela presença de obsessões e/ou compulsões, graves o suficiente a ponto de consumirem tempo (mais do que uma hora por dia), ou causarem acentuado sofrimento ou prejuízo significativo na rotina normal do indivíduo, em seus relacionamentos ou em suas atividades acadêmicas, profissionais ou sociais. Pelo menos em algum ponto durante o curso do transtorno, o sujeito deve reconhecer as obsessões ou compulsões como excessivas ou irracionais.

A maioria das crianças também percebe a inadequação de seus sintomas, porém aceita -se que este critério não seja satisfeito na infância. Além desses critérios, a CID-10 exige que os sintomas estejam presentes por, pelo menos, duas semanas para que seja feito o diagnóstico. Obsessões são definidas como pensamentos, medos, preocupações, dúvidas, ou imagens recorrentes e persistentes que são vivenciados como intrusivos (não estão sob o controle do indivíduo) e/ou inapropriados por seu conteúdo ou intensidade (8). Alguns exemplos de obsessões frequentes são: medo de se contaminar ao cumprimentar uma pessoa; imagens mentais de se ferir ou ferir uma pessoa querida ao segurar um garfo ou uma faca. As obsessões não são simples preocupações excessivas com problemas do cotidiano, e causam marcas de ansiedade ou sofrimento, o que leva o sujeito a tentar afastá-las, suprimi-las ou neutralizá-las com algum outro pensamento ou comportamento (compulsões). Compulsões são comportamentos repetitivos (por exemplo, lavar as mãos, conferir se a porta está trancada, organizar os objetos numa determinada ordem) ou atos mentais (trocar um pensamento “mau” por um pensamento “bom”, rezar ou contar silenciosamente) que a pessoa se sente compelida a realizar em resposta às obsessões, ou de acordo com regras que devem ser seguidas rigidamente (8). Apesar de as compulsões serem frequentemente realizadas para prevenir algum evento temido ou diminuir o desconforto causado pelas obsessões, nem sempre têm conexão real com o que eles tentam neutralizar ou prevenir.

O diagnóstico de TOC não deve ser realizado quando o conteúdo das obsessões e compulsões está exclusivamente restrito a outro transtorno psiquiátrico, como por exemplo, preocupações exageradas e rituais relacionados aos alimentos e à dieta nos transtornos alimentares; preocupação e esquiva relacionadas a um objeto ou situação temida nas fobias específicas e na fobia social; preocupação excessiva com um defeito físico mínimo ou imaginado, associada a rituais de checagem repetitiva no espelho ou de esquiva de outras pessoas no transtorno dismórfico corporal; pensamentos recorrentes de que tem uma doença grave na hipocondria; ou comportamento repetitivo de arrancar cabelos ou pelos do corpo na tricotilomania. Outro diagnóstico diferencial importante é com o transtorno de personalidade obsessivo-compulsivo (TPOC) ou transtorno anancástico da personalidade. O TPOC é um transtorno do Eixo II e que está associado com meticulosidade, persistência, rigidez, isolamento pessoal, exagerada dedicação ao trabalho e produtividade, exigência e preocupação com regras, formalidades, detalhes e ordem. São traços de personalidade estáveis, precoces e egossintônicos, ou seja, valorizados pela própria pessoa. Este seria um diferencial importante em relação ao TOC, que é habitualmente egodistônico (sintomas considerados indesejáveis e mesmo ridículos pelo paciente). Apenas uma minoria de pacientes com TOC apresenta tais características de personalidade, por vezes confundidas com sintomas obsessivo-compulsivos que são estereotipados, sob a forma de rituais (mágicos), eventualmente secretos, envolvendo conteúdos e cognições específicos.

## 2.3 ASPECTOS CLÍNICOS

### 2.3.1 O Curso da Doença

Estudos clínicos têm demonstrado uma distribuição bimodal para a idade de início do TOC, com um pico nas idades de 12-14 e outro nas idades de 20-22, apontando para menos de 15% os casos com o início após os 35 anos (9).

Início mais precoce do TOC associa-se ao sexo masculino (10). O início dos sintomas pode ser agudo ou insidioso. O TOC pode se apresentar com um curso episódico ou intermitente, com intervalos livres de sintomas; mas, na maioria das vezes, tem curso crônico, com períodos de melhora e piora, apresentando maior gravidade quando não tratado. A remissão completa e duradoura tende a ser rara (11).

### 2.3.2 Os Possíveis Subtipos do TOC

O TOC é um transtorno de apresentação fenomenológica bastante heterogênea, com uma grande variedade de expressões fenotípicas. Identificar subgrupos mais homogêneos de portadores de TOC, além de fornecer uma visão mais abrangente dos pacientes, pode ajudar a determinar fatores preditivos de resposta e resistência ao tratamento. Reconhecer subgrupos homogêneos é, também, essencial para o estudo dos fatores etiológicos, para o avanço em pesquisas genéticas e neurobiológicas, e para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes de tratamento (12).

Abordagens categóricas têm determinado subgrupos a partir da idade de início dos sintomas (10) ou da presença de outros transtornos em comorbidade com o TOC, especialmente os transtornos de tiques (13,14).

Além de perfil de sintomas, proporção entre os sexos, idade de início e história familiar, pacientes com TOC associado a tiques apresentam também achados neuroquímicos e padrão de resposta ao tratamento característicos (13). De forma semelhante, tem sido relatado que pacientes com início precoce dos SOC (sintomas

obsessivos compulsivos) apresentam predominância do sexo masculino na infância, maior comorbidade com tiques e / ou síndrome de Tourette (ST), aumento da incidência de história familiar nos parentes de primeiro grau, aumento da frequência de compulsões semelhantes a tiques (*tic-like*) e fenômenos sensoriais, e pior resposta ao tratamento com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) (10). Outros subgrupos também têm sido propostos, tais como: subtipos de acordo com a presença de vivências subjetivas que acompanham ou precedem os SOC (fenômenos sensoriais); subtipos de acordo com a presença de antecedentes de infecção estreptocócica e subtipos de acordo com a presença de outras comorbidades psiquiátricas (15,16).

### **2.3.3 Associação com Distúrbios de Movimentos**

Existe alta comorbidade entre transtornos de tiques crônicos (Síndrome de Tourette - e transtorno de tique motor ou vocal crônico) e TOC. Em estudos epidemiológicos, tem-se encontrado frequências de 5% para ST e de 20% a 37% para outros transtornos de tiques em portadores de TOC, assim como incidência de SOC e TOC variando de 13% a 85% em pacientes com ST (16).

Muitos estudos têm demonstrado que o subtipo de TOC associado a tiques apresenta padrões clínicos, neurobiológicos, genéticos e de resposta aos tratamentos específicos: tendem a ter início mais precoce dos sintomas (16,17), ser mais frequentes no sexo masculino; apresentar maiores taxas de SOC das dimensões de “agressividade, sexualidade e verificação”, “simetria, ordenação, contagem e repetição” e “coleccionismo”, bem como de compulsões *tic-like* (compulsões semelhantes a tiques, como piscar, pular, tensionar músculos, tocar superfícies) e maior frequência de fenômenos sensoriais (16).

Porém, não há maior gravidade de SOC nestes pacientes do que no TOC sem tiques (16). Tais pacientes também parecem apresentar mais comorbidade com tricotilomania, transtornos de humor e de ansiedade, dismórfico corporal e déficit de atenção e hiperatividade do que pacientes com TOC sem tiques (17). Além disso, estudos genético-epidemiológicos demonstram que há maiores taxas de TOC e SOC

em familiares de pacientes com ST, assim como maiores taxas de transtornos de tiques crônicos em familiares de pacientes com TOC (18).

### 2.3.4 Comorbidades Psiquiátricas

Vários estudos clínicos revelaram que pacientes com TOC apresentam altas taxas de comorbidade. Pelo menos 50% dos pacientes apresentam outro transtorno do eixo I, e no mínimo 40% preenchem critérios para um transtorno de personalidade (8). A depressão é a complicação mais frequente, sendo a causa mais comum de hospitalização, além de ter sido relacionada à gravidade, cronicidade, resposta terapêutica insatisfatória e pior prognóstico (4), gerando mais prejuízo na qualidade de vida do que as próprias compulsões (19). Os transtornos ansiosos também são encontrados com alta frequência em pacientes com TOC (8).

Há diferentes padrões de associação entre algumas comorbidades e início precoce e duração dos SOC. Mais especificamente, o início precoce foi associado com transtornos de tiques, transtornos alimentares, cleptomania, tricotilomania e transtorno bipolar. A duração dos SOC foi associada aos transtornos depressivos. Fobia social apareceu como comorbidade em ambos os casos (20). O TOC também está associado aos transtornos pertencentes ao espectro obsessivo-compulsivo, sendo mais comum a associação com “*grooming behaviours*”, como a tricotilomania e o *skin picking*, transtorno dismórfico corporal e transtornos de tiques (21).

Comorbidades psiquiátricas identificadas em indivíduos adultos com TOC são frequentemente encontradas também na população de crianças e adolescentes, interferindo igualmente na resposta ao tratamento (22-24).

As cinco comorbidades mais encontradas são: depressão maior (69,7%), transtorno de ansiedade generalizada (35,4%), transtorno de ansiedade social (36,8%), fobia específica (32,4%) e transtorno de ansiedade de separação (24,6%). Dentre os transtornos do controle dos impulsos, *skin picking* (16,7%) foi o mais comum, seguido por comprar compulsivo (10,8%). Tiques estiveram presentes em 28,7% dos casos (25).

## 2.4 ASPECTOS GENÉTICOS

Não há dúvidas sobre a existência de um componente genético na transmissão do TOC. Os estudos genético-epidemiológicos (estudos com famílias, gêmeos e de análise de segregação) demonstraram um aumento de 3 a 12 vezes no risco de TOC em familiares de primeiro grau e um aumento significativo na prevalência de TOC ao longo da vida entre familiares de pacientes com TOC quando comparados aos familiares de controles (18).

Por exemplo, estudos de famílias têm mostrado consistentemente que o TOC é familiar, ou seja, as chances de ter TOC são aproximadamente quatro vezes maiores em familiares de pacientes com TOC do que em familiares de controles (26). Formas subclínicas de TOC e transtornos de tiques crônicos (Síndrome de Tourette e Transtorno de Tique Crônico Motor ou Vocal) também são mais frequentes em familiares de pacientes com TOC. Estas taxas chegam a ser ainda maiores quando o início dos sintomas se dá antes dos 14 anos de idade (18).

Estudos de gêmeos com TOC demonstram herdabilidade em crianças de 45% a 65% e, em adultos, de 27% a 47% <sup>27</sup>. Todos os estudos de análises de segregação confirmam a hipótese de transmissão genética do TOC em famílias, porém o modelo de transmissão mais compatível varia de um estudo para outro (28).

Considerando que o TOC é um transtorno heterogêneo, deve haver pelo menos alguns genes de maior efeito em sua transmissão (29). Famílias cujos probandos (pacientes de referência em estudos genético/familiares) apresentaram altos escores nas dimensões “obsessões de agressividade/religiosidade/ sexualidade e compulsões de verificação” e “obsessões de simetria e compulsões de ordenação” tiveram o modelo *major locus* dominante como mais compatível, enquanto famílias em que os probandos apresentavam altos escores nas dimensões “obsessões de contaminação e compulsões de limpeza” e “obsessões e compulsões de colecionismo” tiveram o modelo *major locus* recessivo como o mais parcimonioso em um estudo realizado com irmãos com Síndrome de Tourette (30).

Estudos de ligação utilizando uma definição estrita de TOC demonstraram altos escores LOD nas regiões 9p24, 2q e 16q79 (31), e utilizando uma definição mais

ampla, que incluía formas subclínicas de TOC, nas regiões 3q (3q27-28), 7p, 1q, 15q e 6q (32). Um estudo demonstrou ligação importante no cromossomo 14 em famílias com altos escores na dimensão “*obsessões e compulsões de colecionismo*” (33). Mais de 60 estudos de associação no TOC foram publicados na última década, a maior parte com genes candidatos serotoninérgicos e dopaminérgicos, mas também glutamatérgicos, gabaérgicos, entre outros, com resultados conflitantes (34). O único achado que foi suficientemente replicado foi com o gene SLC1A1, que se localiza na região 9p24, já apontada nos estudos de ligação (35).

## 2.5 ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS

Diversas pesquisas realizadas nos últimos anos, na área da neurobiologia, proporcionaram um melhor entendimento da fisiopatologia e dos fatores biológicos relacionados ao transtorno obsessivo compulsivo, crescendo as evidências do TOC como uma doença neuropsiquiátrica, uma vez que alterações em circuitos córtico-subcorticais seriam responsáveis pelas manifestações sintomáticas. Especialmente importantes são os estudos que comprovam a eficácia de certos medicamentos em reduzir os sintomas, estudos de imagem e da função cerebral nos seus portadores, da genética, de associação do TOC com outras doenças neurológicas (como o Transtorno de Tourette, Coreia de Sydenham, etc) e as pesquisas de sistemas de neurotransmissores envolvidos.

### 2.5.1 Neuroanatomia e Neuroimagem

Uma série de circuitos paralelos envolvendo regiões corticais e subcorticais seria responsável pela modulação dos comportamentos repetitivos no TOC (36). As pesquisas convergem na implicação do córtex órbito-frontal, núcleo caudado e tálamo, bem como do córtex cingulado anterior, na fisiopatologia do TOC (37-45). A partir destes achados, vários investigadores têm proposto que exista uma hiperfunção patológica em um circuito cerebral específico envolvendo o córtex órbito-frontal, gânglios da base e tálamo, na mediação dos sintomas do TOC (37).

A área motora suplementar faz parte do circuito conhecido como córtico-estriado-talamo-cortical ( figura 1). Está localizada superiormente à área pré-motora, situando-se sobre o sulco longitudinal, classificação área 6 de Brodmann. Quando as contrações são obtidas, são freqüentemente bilaterais, em vez de unilaterais. Funciona conjuntamente com a área pré-motora, proporcionando movimentos de atitude, de fixação de diferentes partes do corpo, posicionais da cabeça e dos olhos.

Esse circuito, responsável por processar as informações oriundas de áreas motoras pré-centrais (área 4 , 5 e 6 ) e áreas somatossensitivas pós-centrais ( áreas 3, 2 e 1 ), influenciando a atividade e o planejamento motor, foi descrito como sendo organizado através de duas vias, dentro de cada circuito paralelo córtico-estriatal: uma via direta, córtico-pálido- talâmica (via globo pálido interno) e uma via indireta (via globo pálido externo) (46).

A via direta se projeta do córtex para o estriado, deste para o globo pálido interno e substância nigra, até o tálamo e, então, volta ao córtex. A via indireta vai também do córtex para o estriado mas, então, se conecta com o segmento externo do globo pálido, atingindo os núcleos subtalâmicos e, após, retorna ao segmento interno do globo pálido e substância nigra, unindo-se, então, à via comum dos gânglios da base para o tálamo (Figura 2).



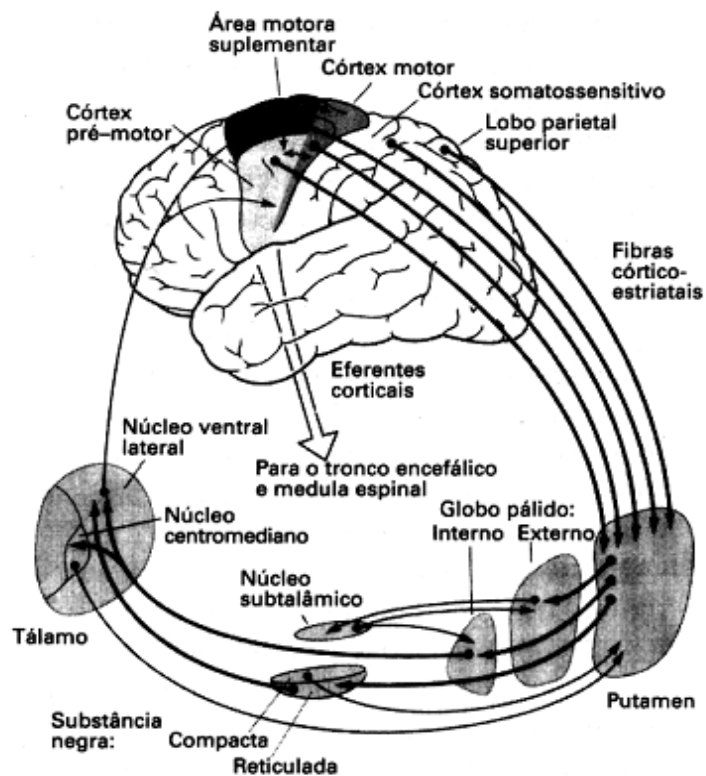


Figura 1 : Participação da área motora suplementar no circuito cortico-estriado-talamo-cortical

Fonte: <http://br.monografias.com/trabalhos3/concepcoes-bale-recurso-terapeutico-fisioterapia/concepcoes-bale-recurso-terapeutico-fisioterapia2.shtml>

## CIRCUITO MOTOR – ESQUEMA SIMPLIFICADO (VIAS DIRETA E INDIRETA)

Legendas: Via Direta — / Via indireta - - - / Vias Secundárias —

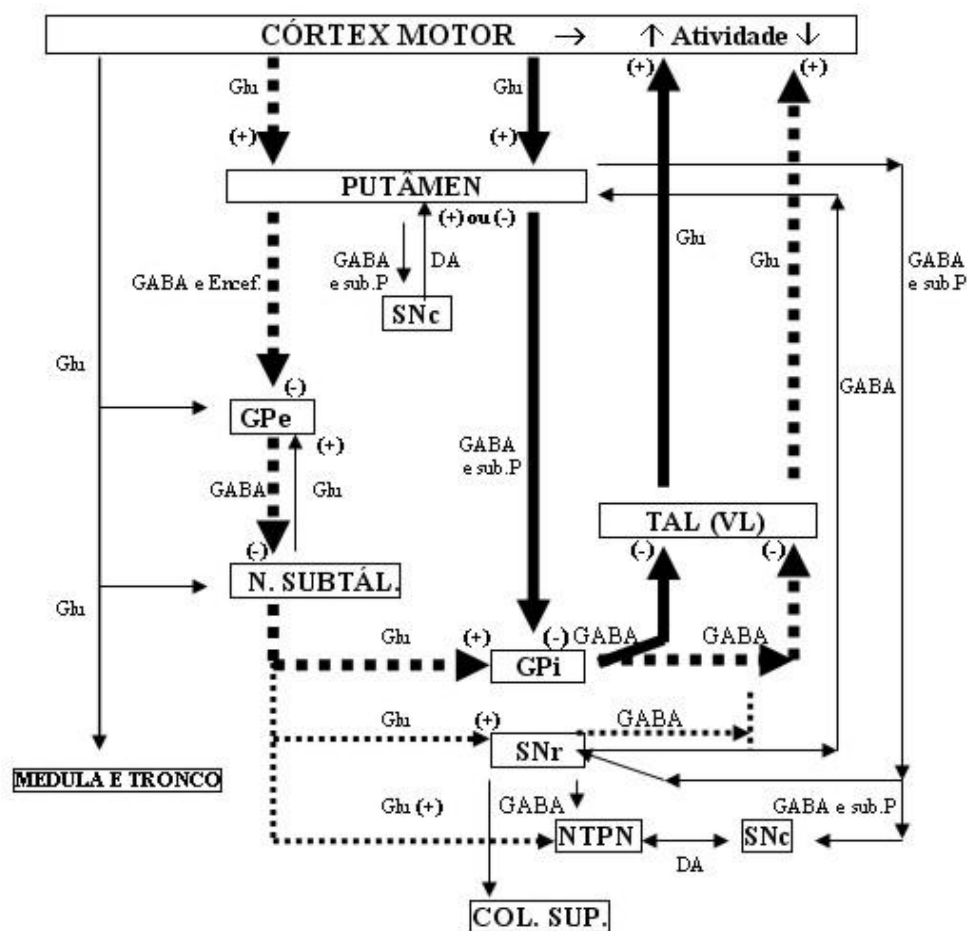


Figura 2. Circuito motor – esquema simplificado (vias direta e indireta)

“(+)” ativa; “(-)” inibe; GABA – Acido gama-amino-butírico; Glu – Glutamato; GPe – Globo pálido externo; Gpi – Globo pálido interno; N.SUBTAL – Nucleo subtalamico; TAL (VL) – Talamo ventro-lateral; SNc – Substancia nigra parte compacta; SNr – Substancia Nigra parte reticulada; Col. SUP. – Colículo superior.

Fonte: <http://cerebroken.blogspot.com/2011/07/nucleos-da-base.html>

A via direta é uma via monossináptica inibitória (mediada por GABA e substância P) cujas projeções vão do putâmen para o GPi (globo pálido interno). O GPi inibido, deixa de inibir o tálamo, que uma vez liberado, estimula o córtex motor (via glutamato), tendo como resultado a liberação de comportamentos. O oposto ocorre nos impulsos da via indireta, que tendem a inibir essa liberação, inibindo a atividade motora (46). Tais ações recíprocas podem estar envolvidas nos atos de iniciar e cessar comportamentos, necessários às funções adaptativas. No funcionamento normal, as duas vias devem estar funcionando em um equilíbrio dinâmico adequado, resultando na expressão ou repressão apropriadas de comportamentos específicos. Se este balanço for perturbado, pode ocorrer desequilíbrio de uma via em relação à outra, provocando o surgimento de doenças neuropsiquiátricas, como a Coreia de Huntington, a doença de Parkinson, o Transtorno de Tourette, a Coreia de Sydenham e o Transtorno Obsessivo Compulsivo, entre outras.

Portanto, baseados nos achados neuroanatômicos e nos resultados de estudos de imagem cerebral funcional, alguns autores postulam um modelo para o TOC em que o tônus neural é maior na via direta do que na via indireta deste circuito (46-50). Os estudos são feitos com pacientes sintomáticos em repouso (pré-tratamento); com pacientes sintomáticos provocando-se sintomas obsessivo-compulsivos e com pacientes em tratamento após a melhora sintomática. Estas técnicas permitem observar a função cerebral, isto é, o metabolismo e o fluxo sanguíneo cerebrais. Os estudos com SPECT de pacientes em repouso (37,39,42), comparando pacientes com TOC com indivíduos controles encontraram: perfusão aumentada no córtex pré-frontal e cíngulo, perfusão aumentada no córtex órbito-frontal bilateralmente, no córtex dorsal parietal bilateralmente e no córtex póstero-frontal esquerdo, e captação diminuída na cabeça do núcleo caudado bilateralmente. Achados de estudos com PET (40,44,45), também encontraram captação aumentada em algumas regiões: no córtex órbito-frontal direito e no córtex frontal anterior esquerdo; no córtex órbito-frontal esquerdo, regiões pré-frontal e cíngulo anterior bilaterais; nos hemisférios cerebrais globalmente e no núcleo caudado.

Estudando pacientes nos quais foram provocados os sintomas (43,47), evidenciou-se aumento no fluxo sanguíneo cerebral regional no núcleo caudado direito,

no córtex órbito-frontal bilateral e no córtex cingulado anterior esquerdo; no núcleo caudado, no putâmen, no globo pálido e no tálamo; no córtex órbito-frontal medial, no frontal lateral, no temporal anterior; no cingulado anterior e insular, no caudado, no lenticulado e na amígdala.

Compararam-se, também, os pacientes com TOC antes e depois do tratamento com terapia farmacológica e comportamental (51,52). Em geral, os estudos demonstram que antes do tratamento esses pacientes mostram um hipermetabolismo no núcleo caudado e na região órbito-frontal que, com o tratamento bem-sucedido (diminuição dos sintomas obsessivo-compulsivos), vai diminuindo em direção ao normal. Os autores também sugerem que essa diminuição na atividade metabólica com o tratamento não pode ser explicada apenas pelo efeito farmacológico na atividade metabólica, pois os estudos mostram tal alteração também em pacientes com TOC após terapia comportamental isolada.

A via direta seleciona e amplifica a atenção para estímulos relevantes, enquanto a via indireta inibe a distração para estímulos não-significativos, o que faz com que, em condições normais, estímulos familiares ou inócuos vindos do córtex não demandem a atenção consciente. O reconhecimento destes estímulos inócuos, familiares, ocorre nos neurônios espinhais estriatais e levam a um processamento inconsciente, via sistema córticoestriatal, deixando o balanço em favor da via indireta. Por outro lado, estímulos novos ou ameaçadores mudam o balanço dentro do circuito para a via direta, facilitando a atenção e o processamento consciente desses eventos corticais.

De acordo com este modelo, o TOC pode ser entendido como uma consequência do enfraquecimento desse processamento inconsciente, que faz com que estímulos inócuos e associações que seriam normalmente processadas inconscientemente sejam processadas consciente e ineficientemente. Se esse enfraquecimento ocorre dentro do circuito córticoestriatal sensório motor (alça motora), resulta em intrusões sensório-motoras (como tiques ou sensações premonitórias). Se ele ocorre dentro do circuito córticoestriatal pré-frontal (alça cognitiva), resulta em intrusões cognitivas, isto é, em obsessões (figura 3). De fato, a sobreposição de pacientes com TOC e distúrbios do movimento levanta a hipótese de que eles podem estar relacionados em sua etiologia e que ambos podem apresentar disfunções do estriado, sendo as diferenças na

apresentação clínica determinadas pela área e extensão da lesão dentro desta estrutura cerebral.

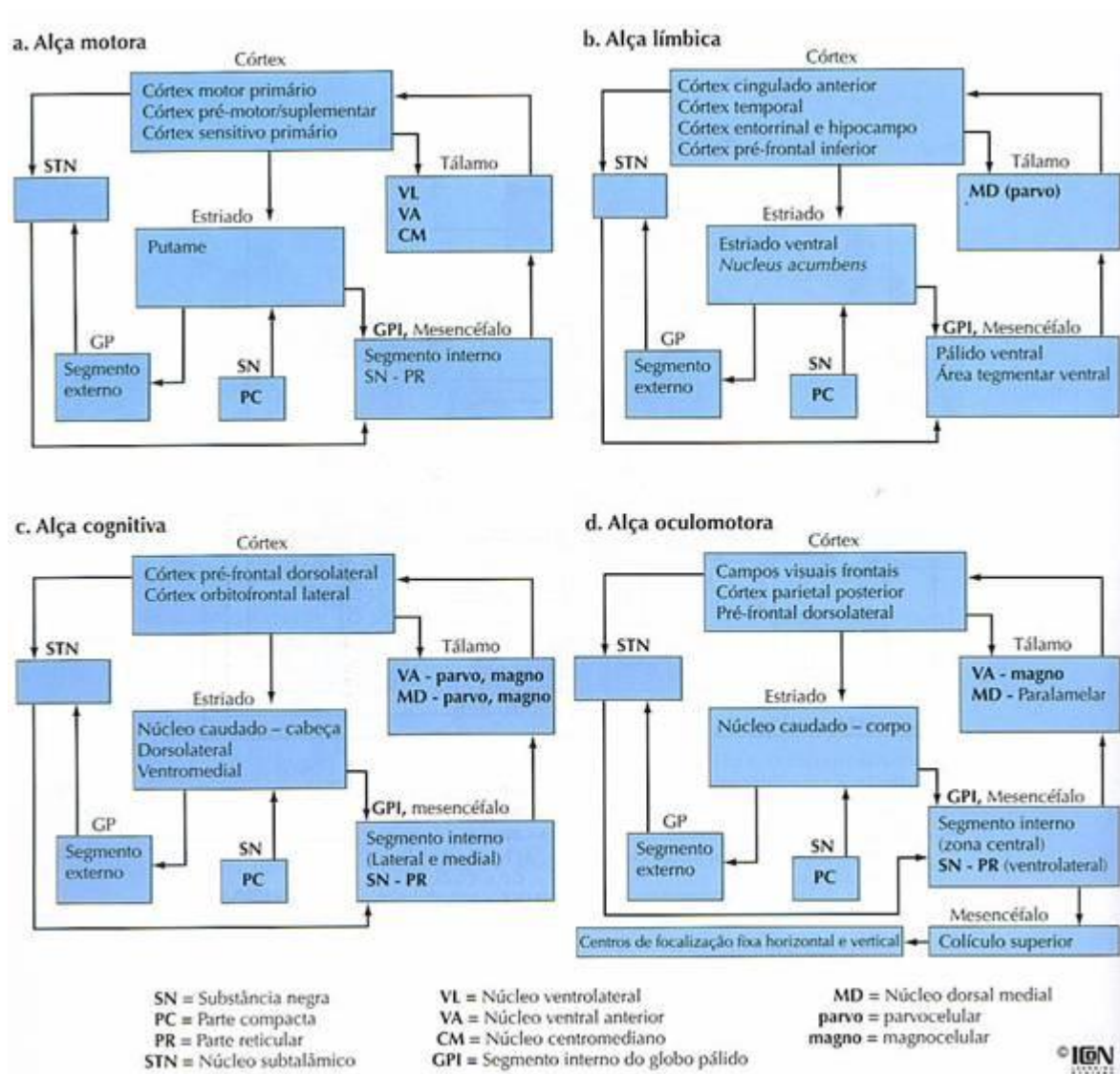


Figura 3 – Alças motora e cognitiva do circuito corticoestriatal

Fonte: [http://www.sistemanervoso.com/pagina.php?secao=2&materia\\_id=461&materiaver=1](http://www.sistemanervoso.com/pagina.php?secao=2&materia_id=461&materiaver=1)

### 2.5.2 Neuroquímica

A demonstração de que o TOC responde favoravelmente à utilização de antidepressivos que inibem a recaptação da serotonina (5-HT), como a clomipramina e os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs), deu suporte à hipótese de que exista uma disfunção serotoninérgica central no TOC (53,54). Os resultados obtidos nestas pesquisas evidenciam a efetividade da clomipramina e dos ISRSs no tratamento de pacientes com TOC e a ineficácia de outros antidepressivos tricíclicos, como a desipramina, um inibidor relativamente seletivo da recaptação da norepinefrina. Esses dados sugerem que a inibição da recaptação da 5-HT é essencial para os efeitos terapêuticos da clomipramina.

Pesquisando-se anormalidades da 5-HT no líquido céfalo-raquidiano (LCR) foram encontradas alterações em alguns pacientes com TOC. Utilizando-se um metabólito da serotonina, o 5-HIAA (ácido 5-hidroxiindolacético), como um indicador do *turnover* da 5-HT central, alguns estudos revelaram níveis elevados de 5-HIAA no LCR de pacientes com TOC comparados a indivíduos-controle normais, que podem diminuir com o tratamento com um inibidor da recaptação da serotonina (55).

Apesar de todas estas evidências, os benefícios obtidos com o aumento da neurotransmissão serotoninérgica não provam, necessariamente, que as anormalidades nesse sistema seriam a única causa dos sintomas do TOC, pois esses neurônios serotoninérgicos também modulam as funções de vários outros sistemas (dopaminérgico, noradrenérgico, etc). Assim, postula-se a hipótese de que cada paciente com TOC, dependendo do sistema de neurotransmissão que utiliza, pode apresentar uma diversidade de sintomas e responder mais ou menos a um determinado fármaco ou combinação de fármacos, evidenciando a heterogeneidade da doença que hoje chamamos de TOC, mas que na realidade poderia representar várias doenças sob esse título, ou uma doença com vários subtipos.

Estudos recentes também têm sugerido anormalidades no LCR de pacientes com TOC no que se refere aos níveis de ocitocina, arginina vasopressina e somatostatina. Níveis elevados de ocitocina no LCR foram encontrados em um subgrupo de pacientes com TOC sem história pessoal ou familiar de transtorno de

tique. Também foi demonstrado que o tratamento prolongado com clomipramina diminuiu significativamente os níveis de vasopressina, hormônio liberador da corticotropina (CRH) e da somatostatina, e aumenta os de ocitocina. no LCR de pacientes com TOC Os achados desses estudos apontam para um papel desses neuropeptídeos na fisiopatologia do TOC (56).

## 2.6 ASPECTOS TERAPÊUTICOS

O tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) baseia-se em Intervenções Educacionais, Abordagens Psicológicas e Abordagens Biológicas. As intervenções educativas têm como meta fornecer aos pacientes e familiares informações sobre a etiologia, epidemiologia, características clínicas, prognóstico e diferentes tipos de tratamentos do TOC, bem como o modelo explicativo de origem e perpetuação dos sintomas, com o objetivo de habilitá-lo a reconhecer e tentar controlar os seus sintomas ao longo da vida. Recomenda-se utilizar abordagens psicoeducativas tanto para pacientes com TOC quanto para seus familiares (57), pois as principais manifestações clínicas e formas de tratamento do TOC são largamente desconhecidas da população em geral e isso pode ajudar na resposta terapêutica (58).

Quanto às abordagens psicológicas, o tratamento psicoterápico considerado de primeira escolha para o TOC é a Exposição com Prevenção de Respostas (EPR), uma técnica da terapia comportamental. A EPR consiste na apresentação contínua de estímulos ansiogênicos (situações, objetos ou o próprio pensamento obsessivo) combinada com a prevenção da resposta compulsiva. Quando há um contato prolongado e repetitivo com um estímulo ansiogênico, gradativamente ocorre diminuição da ansiedade diante do mesmo estímulo. Este fenômeno é chamado habituação (59).

Quanto às abordagens biológicas, a farmacoterapia é o método de tratamento mais utilizado. Os tratamentos farmacológicos de primeira linha para o TOC são os inibidores de recaptção de serotonina (IRS), classe de medicamentos antidepressivos que inclui os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) e a clomipramina (tricíclico) (60,61). A eficácia medicamentosa é avaliada pela diminuição de pelo menos

35% da Escala de Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (YBOCS) (62). Há controvérsias em relação à eficácia comparativa dessas drogas, pois meta-análises demonstram que a clomipramina é mais efetiva que os ISRS (60,61), mas as avaliações foram feitas em ensaios de curta duração (63) e, no longo prazo, o perfil de efeitos colaterais e interações medicamentosas acaba mostrando mais benefícios com os ISRS (61). Assim, a escolha preferencial por algum destes ISRS varia de acordo com a disponibilidade e o perfil de efeitos colaterais (63,64). As doses efetivas para os pacientes com TOC são, em geral, maiores do que as recomendadas habitualmente para o tratamento dos transtornos depressivos.

A resposta aos inibidores da recaptação de serotonina não é imediata, mas costuma demorar algumas semanas, em geral começando após um mês de tratamento. Assim, deve-se aguardar pelo menos 12 semanas com a dose máxima (ou a máxima tolerada) de determinado medicamento antes de se tentar outro, quando a resposta ao primeiro é parcial (61). Caso a resposta seja nula em até seis semanas, recomenda-se trocar de medicação (64). Encontrado o esquema terapêutico, ele deve ser mantido na mesma dose por pelo menos um ou dois anos (61).

Quanto à magnitude da resposta do tratamento farmacológico, a melhora significativa dos sintomas do TOC com o tratamento de primeira linha (ISRS em dose máxima por pelo menos 12 semanas) ocorre em 50% a 60% dos pacientes. Essa melhora é medida em relação à redução de pontos nas escalas de gravidade, e representa a redução no tempo gasto com os sintomas, no incômodo que estes provocam e na interferência que ocorre com as atividades e relações interpessoais. O aumento do controle sobre os sintomas também é levado em conta (65). Assim, 30% a 40% dos pacientes necessitarão de tratamento adicional, com associação de medicamentos, uso de doses maiores do que as recomendadas, intensificação ou aumento do tempo de terapia. Porém, mesmo aqueles que se beneficiam do tratamento inicial podem não alcançar remissão total dos sintomas e necessitar de tratamento adicional (61).

Quando a estratégia de primeira linha (ISRS) falha deve-se utilizar a associação de clomipramina, ou associar ISRS com antipsicóticos (63,64), principalmente o haloperidol, a risperidona, a olanzapina e a quetiapina (66).



Para os casos refratários - os critérios de refratariedade variam de acordo com os estudos, mas, em geral, denomina-se refratário aquele paciente com pouca ou nenhuma melhora após ter se submetido a pelo menos três tentativas de tratamento farmacológico com inibidores de recaptção de serotonina, ISRS (sendo um deles a clomipramina), na dose máxima recomendada ou tolerada, por pelo menos 10 a 12 semanas (66); além da falta de resposta a esses tratamentos convencionais, o paciente, para ser considerado refratário, precisa não ter apresentado resposta a duas tentativas de potencialização dos ISRS com antipsicóticos ou com a clomipramina, e não ter respondido a tratamento com terapia comportamental constituída por, no mínimo, 20 sessões de uma hora de duração (67) - o tratamento cirúrgico é uma opção a ser considerada (68).

As lesões cirúrgicas para o tratamento do TOC refratário podem ser produzidas mediante neurocirurgia estereotáctica (termolesões) (69), ou implantando-se no alvo cirúrgico um estimulador ligado a um marcapasso cerebral (estimulação encefálica profunda - EEP) (70), ou mediante o uso de raios gama, sem a necessidade de abertura do crânio (radiocirurgia "Gamma Knife") (71) . Existem atualmente sete técnicas cirúrgicas para o tratamento do TOC refratário. Em todas elas, o alvo cirúrgico encontra-se em um dos pontos dos circuitos córtico estriado-tálamo-corticais implicados na fisiopatologia do TOC: capsulotomia anterior (72,73), cingulotomia anterior (74), tractotomia subcaudado (75), leucotomia límbica (76), talamotomia central lateral com palidotomia anterior medial (77), estimulação encefálica profunda (EEP) do núcleo acumbente (78), estimulação encefálica profunda (EEP) do núcleo subtalâmico (79). As modalidades de cirurgia ablativa mais empregadas são: a capsulotomia anterior (por termolesão ou por radiocirurgia); a cingulotomia (por termolesão ou por radiocirurgia).

### 3 ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA DE REPETIÇÃO (EMTr)

#### 3.1 HISTÓRICO DA EMT

Antes mesmo que o homem fosse capaz de armazenar e descarregar energia elétrica de maneira segura e confiável, há relatos históricos do uso ‘medicinal’ da estimulação elétrica no cérebro, os quais remontam à Antiguidade. Scribonius Largus, médico do imperador romano Claudius ( 43-48 d.C), descreveu a aplicação da descarga elétrica do ‘peixe-torpedo’ para aliviar dores de cabeça em seu livro *Compositiones Medicae* (80) .

Entretanto, a investigação do uso terapêutico da estimulação elétrica foi impulsionada somente após a descoberta dos princípios básicos do eletromagnetismo, gerando métodos para a manipulação de correntes elétricas, como o desenvolvimento da primeira pilha voltaica por Alessandro Volta, em 1800. No final do século XVIII, Luigi Galvani demonstrou experimentalmente contração muscular ao colocar dois metais carregados com cargas elétricas estáticas em contato com o nervo interno da coxa de um sapo (81). Em 1831, Michael Faraday descreveu o resultado de seus experimentos. A lei de Faraday, como ficou conhecida, diz que um campo magnético alternado é capaz de induzir corrente elétrica em um meio condutor.

Em 1896, D’Arsonval, baseado nos experimentos de Faraday, fez a primeira observação clínica de uma possível estimulação eletromagnética no cérebro. Como o tecido cerebral é um meio naturalmente condutor de eletricidade, um campo magnético alternado seria capaz de induzir pequenas correntes elétricas na intimidade desse tecido. Foi o que D’Arsonval tentou comprovar a partir do relato de inúmeros casos de indivíduos percebendo fosfenos e vertigem quando submetidos a campos eletromagnéticos fortes, como, por exemplo, nas proximidades de estações distribuidoras de energia elétrica nas grandes cidades (82). Em 1902, Beer também relatou fosfenos induzidos por um campo magnético aplicado à cabeça (83). Porém, provavelmente, estas manifestações não foram ocasionadas por uma estimulação cerebral, mas sim por estimulação da retina, que é uma estrutura do corpo mais sensível a correntes induzidas, o que, atualmente, chama-se de magnetofosfenos (84).

Pode-se dizer que a era moderna da estimulação magnética começou a partir da década de 60, quando Bickford e Fremming (1965) conseguiram contrair um músculo esquelético de animais e seres humanos utilizando um campo magnético pulsátil (85). Bickford escreveu: “o nosso interesse na estimulação magnética surgiu da possibilidade da indução de correntes no cérebro, de magnitude suficiente para estimular estruturas corticais através de um crânio intacto. A estimulação cerebral produzida por tais meios proveria uma ferramenta útil com aplicações no diagnóstico de lesões cerebrais e possivelmente no tratamento” (86).

O desenvolvimento para aplicação biomédica de um aparelho capaz de modificar a atividade cerebral por meio da indução eletromagnética só ocorreu e foi divulgado em 1985 por Anthony Barker et al., em Sheffield, na Inglaterra. Neste experimento, o grupo de Sheffield utilizou um aparelho que induzia pulsos eletromagnéticos fortes o suficiente para excitar o córtex motor, levando a movimentos involuntários na região do corpo correspondente à região do córtex estimulada, porém de forma não invasiva e, diferentemente da eletroconvulsoterapia, de maneira focal e controlada (87).

A técnica de estimulação magnética transcraniana (EMT) desenvolvida por Barker (e que é fundamentalmente idêntica à usada atualmente) consiste na indução eletromagnética gerada pela passagem de uma corrente elétrica através de uma bobina que é posicionada sobre o crânio. O campo magnético gerado é oscilante, induzindo, por conseguinte, uma corrente elétrica no córtex cerebral (88), a qual, por sua vez, despolariza neurônios e ativa ou inibe (dependendo da frequência utilizada) redes neurais. Os campos magnéticos gerados são intensos, da ordem de 4 Tesla, e vão do zero ao pico em 1 milissegundo. Dessa maneira, a energia gerada por um aparelho de EMT é da ordem de cinco megawatts (89).

Inicialmente, a EMT tinha como propósito ser uma ferramenta diagnóstica, estudando a condução motora de pacientes com lesões neurológicas, como a esclerose múltipla (90). Eram realizados pulsos únicos e media-se o tempo de condução motora, do estímulo no córtex até a resposta periférica. Assim, na fase inicial, de ‘pulso único’ da EMT, tal técnica era praticamente irrelevante do ponto de vista terapêutico. A situação começou a mudar no início da década de 1990, quando se introduziu a técnica de EMT com pulsos repetidos (EMTr), que parecia ser promissora tanto como proposta

terapêutica, como para investigação neuropsicológica. Nessa época surgem, portanto, os primeiros estudos conduzidos em pacientes com depressão grave, em 1995 (91) e 1996 (92).

Após quase 40 ensaios clínicos terem pesquisado a eficácia e segurança da EMTr para o tratamento da depressão, em 2008, os EUA aprovaram seu uso clínico (93) e em 2012 o Conselho Federal de Medicina regulamentou a indicação para o transtorno depressivo maior. Atualmente, inúmeros estudos para várias condições neuropsiquiátricas já estão em fase IV e, ao redor do mundo, vários profissionais de saúde tem utilizado a EMTr no tratamento de diversas condições.

## 3.2 EFICÁCIA DA EMT

### 3.2.1 Efeitos da Estimulação

#### 3.2.1.1 Efeitos Induzidos no Cérebro

Pode-se dizer que a ação da EMT no tecido cerebral ocorre através dos efeitos primários e secundários. Primariamente, há uma ação direta sobre os elementos neuronais (axônios, dendritos e corpos celulares) das correntes elétricas induzidas no tecido cerebral pelos campos magnéticos. Os efeitos secundários resultariam de ações transsinápticas destes elementos excitados. Por exemplo, em macacos, estímulos elétricos anodais simples de pequena intensidade aplicados à superfície do córtex motor exposto ativam diretamente os motoneurônios em seus segmentos axonais proximais, gerando descargas descendentes múltiplas que atingem a medula espinhal, propagando-se através dos axônios de grande diâmetro e de condução rápida do trato córtico-espinhal. As ondas mais precoces são chamadas de ondas diretas ou ondas D (94-96). Com maior intensidade de estimulação ocorre ativação trans-sináptica dos neurônios piramidais gerando séries de descargas que formam as ondas indiretas ou ondas I; elas ocorrem em intervalos 1 a 2,5 ms após a onda D. A anestesia ou o resfriamento do córtex podem abolir essas ondas I, mas não as ondas D. Experimentos

idênticos foram feitos no córtex humano durante procedimentos neurocirúrgicos e obtiveram os mesmos resultados (97).

Além disso, registros espinhais epidurais após a estimulação elétrica do córtex motor mostraram um padrão de descargas que era consistente com a geração de ondas D com os menores estímulos e de ondas D e I com os estímulos mais intensos. A contração muscular pode ocorrer como resultados de ondas D, mas apenas ocorre quando 2 ou 3 ondas I atingem o motoneurônio espinhal (98,99).

Vários estudos confirmaram que as correntes induzidas pela EMT agem de forma muito semelhante (100,101), ou seja, tem um componente direto e um indireto. O córtex é ativado de forma preferencialmente trans-sináptica através de interneurônios excitatórios, produzindo ondas I. Após um único estímulo, potenciais descendentes múltiplos se propagam através dos axônios de condução rápida de grande diâmetro da via córtico-espinhal, induzindo disparos múltiplos dos neurônios motores espinhais. A onda mais precoce, onda direta ou D, ocorre devido à excitação direta dos axônios das células piramidais. As ondas subseqüentes, ondas indiretas ou I (I-1, I-2 e I-3), são decorrentes do disparo repetitivo dos mesmos neurônios através da ativação trans-sináptica (102).

O conhecimento das ondas D e I é todo baseado nos estudos das vias motoras. Não se sabe ao certo o quanto isso é importante para a estimulação de outras vias, como o circuito córtico-estriado-talamo-cortical no tratamento do TOC.

### 3.2.1.2 Efeitos na Plasticidade Neuronal

A reorganização funcional de conexões sensoriais e motoras em adultos está largamente documentada. O mecanismo mais comum de plasticidade sináptica foi descrito inicialmente no hipocampo em 1973 por Bliss e Lomo, e é conhecido como LTP (*long term potentiation*) (103). Os autores demonstraram que um breve estímulo de alta frequência (tetânico) através de vias aferentes é capaz de gerar um aumento persistente (horas) do potencial excitatório pós-sináptico. Embora os estudos de LTP no neocórtex tenham demonstrado mais complexidade do que aqueles no hipocampo, está tornando-se cada vez mais evidente que a LTP de transmissões excitatórias pode ocorrer amplamente por todo o sistema nervoso central, sugerindo que mecanismos similares ao LTP devem estar envolvidos na formação de representações e armazenamento de informação para outras funções cognitivas além da memória (104).

Por outro lado, a LTD (*long term depression*) está correlacionada com diminuição prolongada, dependente do uso, na força sináptica, em sinapses excitatórias. Propostos como mecanismos recíprocos, LTP e LTD têm sido consideradas como tendo a mesma localização (103). Tanto LTP quanto LTD são mecanismos de plasticidade neuronal observados em conexões excitatórias mediadas pelo glutamato. É importante também considerar impulsos inibitórios, já que 25% de todos os neurônios do neocórtex e aproximadamente 20 % de todas as sinapses são supostamente GABAérgicas (inibitórias).

Alguns estudos avaliaram o potencial da EMTr para modular a excitabilidade cortical. Pascual-Leone et al (103), aplicando frequências de 1,3,5,10,20 e 25 Hz, demonstraram que, quanto maior a frequência da EMTr, maior seria o aumento da excitabilidade cortical, mensurado por elevação da amplitude do potencial evocado motor (MEP) e da probabilidade de se produzir MEP's em músculos-alvo com EMT de pulso único. Por outro lado, Chen et al (105), estimulando o córtex motor esquerdo de pacientes saudáveis a 0,9 Hz durante 15 minutos, demonstraram diminuição média na amplitude do MEP comparada com antes da estimulação. Esse efeito permaneceu durante 15 minutos após o término da estimulação. Estes últimos sugerem que a explicação para os mecanismos ligados à manutenção da mudança na excitabilidade

motora é que a EMTr poderia induzir a LTP ou LTD em sinapses corticais. A estimulação de baixa frequência estaria associada a mecanismos de LTD, e a de alta, à LTP (106). Embora ainda não se tenha evidência disso, já há bons motivos para supor que a EMTr tenha efeitos na plasticidade sináptica e pesquisas futuras devem ajudar a elucidar os mecanismos moleculares da EMTr (104).

Outro mecanismo proposto para explicar os efeitos persistentes da EMTr é a indução gênica (107). Os genes *c-fos* e *c-jun* são, provavelmente, os de expressão imediata mais estudados. Sua expressão é rotineiramente usada como marcador de atividade cerebral. A EMTr foi capaz de induzir aumento na expressão de *c-fos* RNAm em áreas restritas, principalmente no núcleo talâmico paraventricular, cíngulo e região frontal. Inicialmente foi demonstrado não haver aumento na expressão de *brain-derived nerve growth factor* (BDNF) RNAm, mas recentemente, um estudo com tratamento mais longo, demonstrou aumento significativo de BDNF RNAm no hipocampo e córtex parietal e piriforme (107).

### 3.2.1.3 Efeitos Neuroquímicos

Basicamente os efeitos neuroquímicos sobre o tecido cerebral decorrem da ação aguda e crônica da EMT. Com a utilização aguda, a EMT aumenta o conteúdo e a reciclagem (*turnover*) de dopamina no córtex frontal e aumenta os níveis de serotonina e ácido 5-hidroxi-indolacético (5HIAA) no hipocampo (108). Cronicamente, a EMTr modula os receptores B-adrenérgicos corticais, reduz os receptores serotoninérgicos 5HT<sub>2</sub> do córtex frontal, aumenta os receptores 5HT<sub>1</sub> no córtex frontal e cíngulo e aumenta os receptores N- metil- D- aspartato no hipotálamo ventromedial, amígdala baso-lateral e córtex parietal (109).

Há ainda alguns relatos de que a EMT induziria modificações semelhantes à ECT (eletroconvulsoterapia) (*ECT-like*) em monoaminas cerebrais, ligação a receptores adrenérgicos e indução gênica em cérebro de ratos (108,110)

### 3.3 ESTUDOS DE NEUROIMAGEM

Os estudos que combinam a EMT e neuroimagem, como tomografia por emissão de pósitrons (PET), tomografia por emissão de fóton único (SPECT), eletroencefalograma ( EEG) e ressonância nuclear magnética funcional ( f MRI) podem ajudar a medir os efeitos imediatos, de curto e longo prazo da EMT no tecido cerebral. Estudos com indivíduos saudáveis durante ou imediatamente após a aplicação da EMT tem demonstrado que ela é capaz de produzir mudanças na atividade tanto em regiões corticais abaixo da bobina, como em outras regiões corticais e subcorticais (111).

George et al. (112) conduziu o primeiro estudo com PET, mostrando que após duas semanas de tratamento diário de EMTr ocorreria aumento do metabolismo cerebral em algumas áreas. Teneback et al.(113) demonstraram, utilizando SPECT, que os pacientes deprimidos que responderam ao tratamento de 10 dias de EMTr, comparados aos não respondedores, apresentaram aumento na atividade no lobo frontal inferior, bem como áreas do sistema límbico. Loo et al. (114), utilizando o SPECT, demonstraram que EMTr a 1 Hz aplicada sobre o córtex pré-frontal leva a aumento imediato do fluxo sanguíneo cerebral no cíngulo anterior direito, córtex parietal bilateral e insula, além do cerebelo esquerdo. Li et al. (115), utilizando 1 Hz sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, observaram, através de fMRI, aumento imediato da atividade no local da aplicação, bem como em conexões límbicas: córtex pré-frontal medial bilateral, córtex frontal orbital direito, hipocampo esquerdo, núcleo mediodorsal do tálamo, putâmen bilateral, ínsula bilateral e giro temporal bilateral. Estas informações sugerem que não apenas o córtex pré-frontal estaria envolvido na resposta terapêutica de pacientes deprimidos à EMTr, mas também as regiões límbicas, que sabidamente estão relacionadas com a depressão.



### 3.4 SEGURANÇA DA EMT

A segurança e a tolerabilidade foram recentemente revisadas por Loo et al (116). Na revisão constatou-se que a EMTr é um tratamento seguro e destituído de efeitos adversos graves. Na revisão de todos os estudos, 16 pacientes apresentaram convulsões (efeito adverso mais grave). Porém, muitos desses pacientes apresentavam doenças neurológicas que estavam associadas à redução do limiar convulsivo ou os parâmetros utilizados estavam fora dos recomendados pelos protocolos de segurança (tabela 1). Não foram observadas alterações cognitivas, e em alguns estudos houve até melhora no desempenho neuropsicológico. Com relação aos problemas auditivos, tem sido mostrado que pode causar aumento no limiar auditivo (117), por esta razão se recomenda o uso de tampões auriculares. Os efeitos adversos mais frequentes foram cefaléia (responsiva a analgésicos) e dor facial devido à contratura muscular. O risco de reações maníacas e hipomaníacas não foi confirmado em meta-análise, a incidência nos que receberam EMTr foi 0,84% comparada aos que receberam placebo 0,73% (118).

Ainda quanto aos dados relacionados à segurança, a intensidade de corrente na bobina dos estimuladores é 1,5 a 2 Tesla ( T) com taxa de mudança de 170 A/ls (119). Essa corrente induz campos elétricos no córtex de até 150 V/m que ativam neurônios a 1,5 a 2 cm do escalpo. Esse padrão de estimulação é alcançado usando bobina-padrão (circular). Com o uso de bobinas em forma de “8” conseguem-se estímulos mais focais que atingem áreas corticais mais profundas. Estímulos com intensidade abaixo de 120% do limiar motor não induzem ativação direta e a maior profundidade alcançada é de 2 a 3 cm do escalpo (120-122).

Tabela 1 – Duração máxima segura da sequência de estímulos únicos da EMTr ( expressa em segundos). Segurança definida como ausência de apreensão, propagação da excitação ou atividade EMG pós-descarga. Números precedidos por > foram longamente testados. Dados obtidos por consenso.

Frequência ( Hz)	Intensidade ( % do LM)				
	90%	100%	110%	120%	130%
1	>1.800	>1.800	>1.800	>360	>50
5	>10	>10	>10	>10	>10
10	>5	>5	>5	4.2	2.9
20	2.05	2.05	1.6	1.0	0.55
25	1.28	1.28	0.84	0.4	0.24

Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* 2009 Dec;120(12):2008-39.

São contra-indicações para a EMTr a presença de metais como cliques de aneurisma, prótese coclear, geradores implantáveis ou de infusão de medicamentos ou condições que aumentam o risco de induzir crises epilépticas devido ao padrão de estimulação. Também está contra-indicado o uso de protocolos com frequências que excedam os limites recomendados, neoplasias, infecções ou lesões metabólicas cerebrais, etilismo, uso de drogas que baixam o limiar convulsivo, gravidez (123).

### 3.5 TÉCNICAS DA EMT

Os estimuladores magnéticos são formados por sistemas de capacitores de alta voltagem, conectados a um condutor de cobre em espiral (*coil* em literatura inglesa, que pode ser traduzido como “bobina”), com 10 a 20 voltas e diâmetro variável de 50-140 mm, capazes de produzir campos magnéticos em torno de 2 Tesla (T) (124). Durante a descarga do aparelho, 500J ou mais são transferidos do sistema de capacitores para o enrolamento de cobre. Durante tal descarga, a energia armazenada nos capacitores na forma de carga eletrostática é convertida em energia magnética no enrolamento. A rápida transferência de energia produz um campo magnético variável no tempo, com duração de 100 a 200 microssegundos, que é capaz de induzir uma diferença de potencial significativa entre o escalpo e o córtex motor, permitindo sua despolarização. (125,126).

A intensidade e profundidade do campo magnético são dependentes do estimulador enquanto que a sua distribuição espacial depende da configuração da bobina.

Dependendo do desenho e da orientação da bobina em relação às fibras neuronais, o estímulo será mais ou menos focal (127). Bobinas mais focais tem uma resolução em torno de 0,5 cm quando a representação cortical dos grupos musculares vizinhos é estimulada seletivamente no córtex motor (128). O campo induzido é proporcional ao inverso da distância do tecido cerebral até a bobina (129).

Existem dois tipos principais de bobinas utilizadas na prática clínica. Com as bobinas circulares (figura 4), a corrente induzida nos tecidos é virtualmente nula no centro e atinge a máxima intensidade na proximidade do diâmetro médio (figura 5). A excitação é melhor obtida quando o campo elétrico induzido pela bobina for paralelo ao eixo dos elementos neurais excitáveis; dessa forma, na obtenção de respostas dos membros superiores, com a bobina em orientação tangencial centrada no vértex, a corrente induzida será paralela à corrente indutora da bobina e em sentido oposto. A bobina circular tem propriedade de produzir campos magnéticos mais intensos em relação a outros tipos de bobinas, porém os campos magnéticos são distribuídos

através de um grande volume de tecido, resultando em estimulação não focal. Pelas características dos campos magnéticos induzidos, as bobinas circulares são mais utilizadas para o estímulo de nervos periféricos.



Figura 4: Bobina Circular

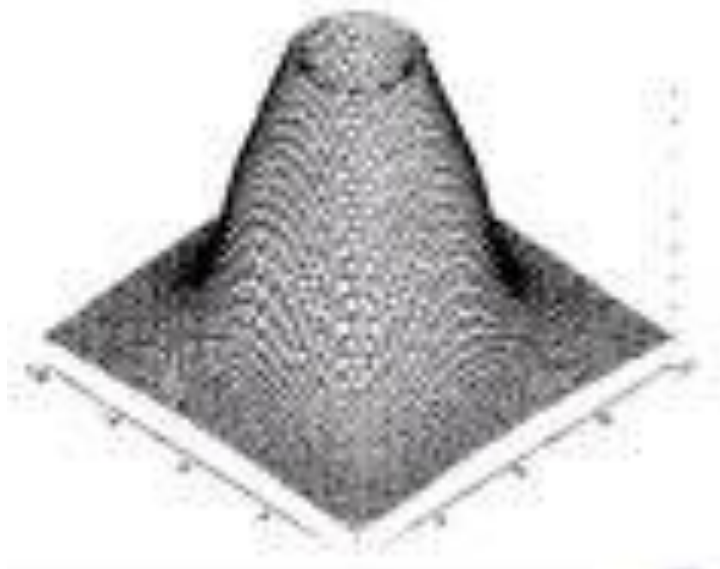


Figura 5: Forma do campo magnético induzido pela bobina circular

Outro tipo de bobina é a chamada bobina em figura de oito (figura 6). Bobinas deste tipo costumam ser menores e são formadas por duas bobinas circulares adjacentes uma à outra. Nestas bobinas, o campo magnético é mais intenso na intersecção dos campos magnéticos gerados por cada bobina circular, sendo muito mais focais que as bobinas circulares, porém o campo magnético é menos intenso (figura 7) (130). Devido às suas características, estas bobinas são mais utilizadas para o estímulo central (tecido cerebral).



Figura 6: Bobina em forma de “8”

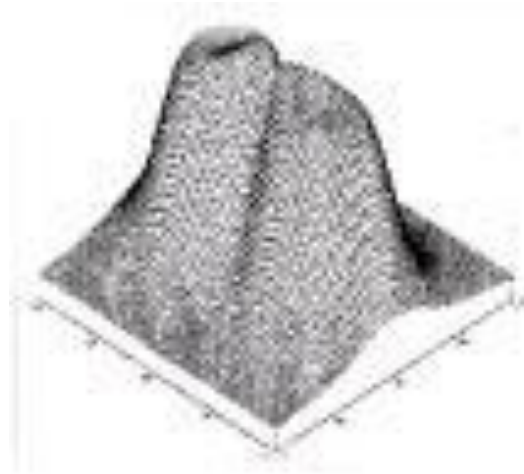


Figura 7: Forma do campo magnético induzido por bobina em forma de “8”

### 3.6 INTENSIDADE DO ESTÍMULO

Diante de um paciente para tratamento com a técnica de EMTr, perguntaríamos: qual a intensidade do estímulo a ser utilizada para tratar o paciente? Devido à variação individual da excitabilidade cortical, não convém estabelecer um valor absoluto do pulso para fazer a estimulação. Por ser mensurável de forma direta, o método mais utilizado para avaliar a intensidade do estímulo a ser aplicada é o Potencial Motor Evocado (Motor Evoked Potential – MEP). A intensidade do estímulo limiar para a produção de MEP é o melhor índice disponível para medir a sensibilidade individual, pois apesar de variar amplamente na população, ele se mantém constante ao longo do tempo no mesmo indivíduo (131).

Portanto, define-se o limiar motor como a intensidade mínima de estímulo capaz de produzir pelo menos cinco potenciais, em dez estimulações com pulsos simples, acima de 50 microvolts no músculo abductor breve do polegar. Tradicionalmente, os MEP's são registrados com eletrodos de superfície, porém pode-se utilizar também, com bastante segurança, a observação visual da contração muscular (131).

## 4 EMTr NO TOC

### 4.1 INTRODUÇÃO

Basicamente, há dois tipos de estudos envolvendo o Transtorno Obsessivo-Compulsivo e a Estimulação Magnética Transcraniana descritos na literatura: relacionados com as alterações fisiopatológicas do TOC e pesquisas avaliando a eficácia da EMT no tratamento do TOC.

Quanto aos aspectos fisiopatológicos, Greenberg e col (132), a partir de um estudo controlado e duplo-cego, foi o primeiro a demonstrar que pacientes com TOC apresentam significativamente menos inibição cortical que o grupo controle, relacionando este achado com a dificuldade dos pacientes em controlar os comportamentos repetitivos típicos da doença.

Saxena e col (50) demonstraram, com o uso de neuroimagem funcional, que pacientes com TOC apresentam um hipermetabolismo de regiões do córtex pré-frontal, que é revertida após o tratamento.

Ainda na mesma linha, a EMT de pulsos pareados foi empregada por Greenberg et al (133), para demonstrar aumento na excitabilidade cortical em pacientes portadores de TOC. Este fato, já demonstrado anteriormente para portadores de Síndrome de Tourette e de Distonia Focal, é relevante para a compreensão da fisiopatologia desse transtorno, sendo mais um dado que o aproxima de outros transtornos que envolvem estruturas subcorticais.

Quanto aos estudos que avaliam a eficácia clínica da EMT no TOC, didaticamente, dividiu-se os estudos experimentais de acordo com a sítio de aplicação dos estímulos.

## 4.2 ESTUDOS NO CÓRTEX PRÉ-FRONTAL

Greenberg e cols. (134) publicaram o primeiro estudo envolvendo a estimulação magnética transcraniana de repetição para o tratamento do TOC. Em um estudo experimental aberto, os autores compararam o efeito de uma única aplicação de EMTr de alta frequência no córtex pré-frontal esquerdo (CPFE), direito (CPFD) e córtex occipital, em 12 pacientes portadores de TOC resistente. Os parâmetros utilizados foram: frequência: 20 Hz; intensidade: 80% do limiar motor; trem de 2 seg; tempo: 20 minutos.

A intensidade das obsessões e compulsões foi medida com a escala YBOCS (*Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale*). Os pacientes ainda foram submetidos às escalas *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) e *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HARS) antes, 30 minutos e oito horas após cada uma das aplicações, feitas em dias diferentes para cada sujeito. Os sintomas compulsivos melhoraram significativamente na estimulação do córtex pré-frontal direito durante ( $p < 0,01$ ), 30 minutos ( $p < 0,01$ ) e 8 horas após o tratamento ( $p < 0,02$ ). Houve melhora modesta, mas não significativa com estimulação do córtex pré-frontal esquerdo ( $p = 0,05$ ), principalmente durante a estimulação, não se sustentando o efeito com 30 minutos e após 8 horas. Não houve melhora dos sintomas compulsivos quando a estimulação foi feita no córtex occipital. Apesar da amostra pequena e da falta de grupo controle no estudo, esta publicação iniciou o interesse em estudar a estimulação magnética transcraniana para o tratamento do TOC.

Outro estudo experimental aberto e randomizado publicado por Sachdev e cols. (135) comparou o efeito terapêutico da EMTr em 12 pacientes portadores de TOC resistente, realizando 30 sessões de alta frequência aplicadas no córtex pré-frontal direito (CPFD) e esquerdo (CPFE). Foi utilizada bobina em 8, com os seguintes parâmetros: frequência: 10 hz, trens de 5 seg, pausas de 25 seg, tempo: 15 minutos, intensidade: 110% do limiar motor. ( 1500 pulsos/dia). 5 sessões por semana, por 2 semanas.



Observou-se resposta clínica significativa sustentada em cerca de um quarto dos pacientes estudados, com redução superior a 40% na escala YBOCS. Não houve diferença entre o córtex pré-frontal esquerdo e direito nos escores da YBOCS (  $F = 0,005$ ;  $df = 1,12$ ;  $p=0,947$ ). Ambos o grupos demonstraram uma redução significativa nas obsessões (  $F=14,288$ ;  $df=1,12$ ;  $p=0,004$ ) e nas compulsões (  $F=14,090$ ;  $df=1,12$ ;  $p=0,005$ ) na YBOCS após 2 semanas. Quando analisados conjuntamente, todos os pacientes mostraram uma melhora significativa no final do primeiro mês de seguimento (  $F=15,485$ ;  $df=1,12$ ;  $p=0,003$ ).

A principal limitação deste estudo, contudo, é a ausência de grupo-controle, mantendo novamente a possibilidade de efeito placebo apesar da resposta contundente em pacientes resistentes.

Alonso e cols. (136) realizaram o primeiro estudo experimental controlado, randomizado, duplo-cego. O objetivo foi avaliar a eficácia da rEMT em baixa frequência no córtex pré-frontal direito no tratamento do TOC resistente. 18 pacientes foram randomizados e o grupo ativo recebeu 18 sessões (3 sessões por semana durante 6 semanas), com os seguintes parâmetros: frequência: 1 HZ; Intensidade: 110% do limiar motor ( o grupo controle recebeu a intensidade de 20%); tempo de 20 minutos. Bobina circular. A forma de avaliação dos sintomas foi com as escalas YBOCS e HDRS aplicadas antes do tratamento e semanalmente, até à 10<sup>a</sup> semana.

Todos os pacientes completaram o estudo, que foi considerado bem tolerável (1 paciente queixou-se de cefaléia). Não houve diferença significativa entre os grupos ativo e placebo. Não houve diferença significativa em relação à variável tempo nas escalas YBOCS e HDRS. 2 pacientes do grupo ativo e 1 do grupo placebo foram considerados respondedores ao tratamento ( redução de 40 % na YBOCS). Porém, tal estudo utilizou técnica bastante diferente em relação aos anteriores, como a aplicação de EMTr de baixa frequência e o emprego de bobina circular, que poderiam estar relacionados à falha terapêutica.

Prasko e cols (137) avaliaram em estudo controlado, duplo-cego e randomizado a eficácia da estimulação magnética transcraniana de repetição de baixa frequência no córtex pré-frontal esquerdo nos pacientes com TOC, durante dez sessões. Trinta e três pacientes diagnosticados com TOC resistente foram randomizados, mas apenas 30

terminaram o estudo. Foi utilizada bobina em 8 com os seguintes parâmetros: frequência: 1 hz, tempo: 30 minutos, intensidade: 110% do limiar motor, 1800 pulsos/dia, 5 sessões por semana, 2 semanas.

Não havia diferença estatística em relação aos dados demográficos. Não havia diferença estatística nos escores das escalas BAI (*Beck anxiety Inventory*) e CGI (*Clinical Global Improvement Scale*), HARS e entre os grupos. Porém, havia diferença significativa na escala YBOCS (o grupo ativo tinha escores significativamente mais altos que o grupo controle) ( $p < 0,005$ ).

Os autores não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos com 2 e 4 semanas de avaliação em todas as escalas. Nas escalas HARS e YBOCS houve uma diminuição importante dos escores, mas em ambos os grupos.

Sachedev e cols, em 2007 (138), realizaram estudo controlado, duplo-cego e randomizado com dez pacientes no grupo ativo e oito no grupo controle. Os estímulos foram aplicados no córtex pré-frontal esquerdo, mas ao contrário de Prasko, a estimulação foi feita com alta frequência (10 Hz). O estudo foi feito em duas fases, e na primeira os pacientes foram randomizados e receberam 10 sessões de rTMS e após 2 semanas, foram informados sobre o *status* do seu tratamento e tinham a opção de escolherem mais 2 semanas de tratamento (10 sessões) se tivessem sido submetido ao grupo ativo ou 4 semanas (20 sessões) se estivessem no grupo controle. Os parâmetros utilizados foram: frequência: 10 Hz, intensidade: 110% do limiar motor, 30 trens de 5 seg, com 25 seg de pausa (1500 pulsos/sessão), 5 sessões por semana, por 2 semanas (10 sessões).

Da primeira fase randomizada, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos nas avaliações da primeira e segunda semana em relação à linha de base, quando avaliado com ou sem os escores da MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) e BDI (Beck Depression Inventory) como co-variáveis. Não houve diferença também para os escores da subescala YBOCS obsessivos ( $F= 0,75$ ;  $df=1$ ;  $p=0,40$ ) e compulsivos ( $F=0,07$ ;  $df=1$ ;  $p=0,08$ ), e nos escores da Maudsley Inventory ( $F=0,31$ ;  $df=1$ ;  $p=0,59$ ). Não houve diferença entre os dois grupos em relação aos escores da MADRS ( $F=0,218$ ;  $df=1$ ;  $p=0,647$ ). Houve redução dos escores em relação à variável tempo em ambos os grupos ao final da 2ª

semana ( $F=47,686$ ;  $df=1$ ;  $p=0,041$ ). Usando o critério de redução  $>40\%$  na YBOCS, 3 indivíduos do grupo ativo e 2 do grupo controle responderam ao tratamento.

Com 4 semanas de tratamento, em uma análise de medidas repetidas em todos os pacientes, utilizando a linha de base, os dados da 2 e 4 semanas, houve uma redução global significativa dos escores totais da YBOCS ( $F = 4,98$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,013$ ), que foi devido a uma queda nos sintomas obsessivos ( $F = 10,28$ ;  $df = 2$ ;  $p < 0,001$ ), mas não nos sintomas compulsivos ( $F= 1,50$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,24$ ) da escala YBOCS. Os escores do Inventário Maudsley ( $F= 1,34$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,28$ ) não foi significativamente reduzido. Os escores da MADRS apresentaram uma redução significativa ( $F= 8,68$ ;  $df = 2$ ;  $p=0,001$ ). Em geral, seis pacientes tiveram uma redução  $> 40\%$  nos escores totais da YBOCS durante 4 semanas.

Em 2010, Sarkel e cols (139), através de um estudo controlado com placebo e duplo-cego, avaliaram a eficácia da estimulação magnética transcraniana, em alta frequência, aplicada no córtex pré frontal dorsolateral direito, no tratamento do TOC, com o diferencial de uma amostra maior e um seguimento mais longo. Quarenta e dois pacientes foram randomizados e receberam 10 sessões diárias por 2 semanas, com uma frequência de 10 Hz, intensidade: 110% do limiar motor, trens de 4 seg, 20 trens por sessão, 5 sessões por semana. As avaliações foram feitas com as escalas YBOCS, HDRS, HARS e CGI na linha de base, com 2 e 4 semanas após o tratamento.

O estudo mostrou que tanto o tratamento ativo quanto o placebo melhoraram significativamente os sintomas obsessivos e compulsivos, mas não houve diferença entre os grupos.

### 4.3 ESTUDOS NA ÁREA MOTORA SUPLEMENTAR.

Mantovani, em 2006 (140), apesar de não ter sido o primeiro a tentar modular a área motora suplementar (Boylan et al, 2001 na doença de Parkinson e Matsunaga et al, 2005 na excitabilidade córtico-espinhal), foi pioneiro na tentativa de tratar o TOC e a síndrome de Gilles de la Tourette modulando esta área.

Os autores realizaram um estudo experimental aberto, com 10 pacientes (8 terminaram o estudo) com TOC resistente ao tratamento. Foram realizadas 10 sessões, 5 sessões por semana, com os seguintes parâmetros: frequência 1 Hz, 4 trens de 5 minutos, com pausa de 2 minutos entre os trens (1200 estímulos por dia). Utilizou-se bobina em "8". As avaliações foram feitas a partir de escalas, antes do tratamento, ao final da 1ª e 2ª semanas e no terceiro mês.

Oito pacientes terminaram o estudo. A amostra teve uma melhora clínica global (CGI) ao final da 1ª e 2ª semanas e manteve a melhora até o 3º mês. ( $t=5,582$ , d.f.=9,  $p=0,000$ ). Os pacientes com TOC tiveram uma redução da severidade da doença, com uma redução progressiva da YBOCS desde o início até a última avaliação. Os pacientes com Tourette tiveram uma redução significativa dos sintomas nos escores da YGTSS (Yale Global Tic Severity Scale), principalmente ao final da 1ª semana. Três dos 5 pacientes com TOC puro tiveram redução maior que 40% na YBOCS e 2 dos 3 pacientes com Tourette puro tiveram remissão completa dos sintomas ao final da 2ª semana. Sessenta por cento tiveram a melhora sustentada até o 3º mês. As mudanças na YBOCS não se correlacionaram com mudanças na ansiedade e depressão, parecendo ser um efeito específico nos sintomas do TOC e Tourette. A assimetria da excitabilidade cortical desapareceu.

Apesar dos bons resultados, o estudo teve importantes limitações, como o tamanho pequeno da amostra e a falta de grupo controle.

Kang et al, em 2009 (141), investigaram os efeitos terapêuticos e a segurança da combinação da rTMS em baixa frequência no córtex pré-frontal dorsolateral direito e na área motora suplementar em pacientes com TOC resistente. Em um estudo experimental, randomizado, controlado, duplo-cego, 21 pacientes foram randomizados (dados sociodemográficos na tabela 4). Utilizou-se bobina em "8". No córtex pré-frontal

dorsolateral direito foram empregados os seguintes parâmetros: frequência: 1 Hz, intensidade de 110% do limiar motor, duração: 10 minutos, ( 1200 estímulos/dia), diariamente, por 2 semanas. Em seguida era localizada a área motora suplementar ( 15% da distância entre o ínion e násion, anterior ao vértex ( Cz), na linha média, sagital, de acordo com o sistema internacional 10-20 do EEG) e aplicada as sessões com os parâmetros: frequência: 1 Hz, intensidade : 100%, duração de 10 minutos ( 1200 estímulos/dia), diariamente por 2 semanas.

Os pacientes foram avaliados antes do tratamento, ao final da primeira e segunda semanas e duas semanas após o tratamento ( escalas YBOCS, MADRS, HARS, BDI). Não houve diferença significativa entre os grupos quanto aos aspectos demográficos e psicopatológicos. Todos os sujeitos de pesquisa apresentaram melhora significativa nos escores da YBOCS em relação ao tempo de tratamento, não havendo diferença entre os grupos. Na análise individual, dois pacientes de cada grupo foram considerados respondedores com 4 semanas de tratamento (25% de redução na YBOCS).

Mantovani et al, em 2010 (142), realizaram um estudo experimental controlado, duplocego em 2 fases, para avaliar a eficácia da rTMS de baixa frequência na área motora suplementar. Na primeira fase, 21 pacientes com TOC resistente foram randomizados ( 18 terminaram o estudo) em grupos ativo e controle. Utilizou-se bobina em 8, com os seguinte parâmetros: Frequência: 1-Hz, Intensidade: 100 % do limiar motor, tempo: 20 minutos; pulsos: 1200/dia, 1 sessão por dia, 5 sessões por semana, durante 4 semanas. A segunda fase, foi um estudo aberto com os respondedores ( melhora de 25% na escala YBOCS) dos grupos ativo e placebo e os não respondedores do grupo controle. Doze pacientes ( 4 do grupo ativo e 8 do grupo controle) receberam, durante 4 semanas, 5 sessões por semana, 1 sessão diária com os mesmos parâmetros anteriores.

Na primeira fase, ao final da segunda semana a taxa de resposta foi de 44% ( 4/9) para o grupo ativo e 11% ( 1/9) para o controle (*Fisher's exact test*,  $p=0,294$ ). Ao final da quarta semana, as taxas foram 67% ( 6/9) e 22% ( 2/9) respectivamente (*Fisher's exact test*,  $p=0,153$ ).

A análise de variância revelou um efeito significativo da variável tempo nos sintomas do TOC (YBOCS, YBOCS-SR), nos sintomas ansiosos (HARS14, *Zung Self-Administered Scale* –Zung - SAS), na avaliação global (CGI-S e PGI - *Patient Global Impression*), e na depressão (BDI-II). A única mensuração que não mostrou melhora em relação ao tempo foi a escala de depressão HDRS-24.

Em média, o grupo ativo apresentou 25% de redução na YBOCS em 4 semanas, enquanto o grupo placebo mostrou uma redução de 12%. Na YBOCS-SR o grupo ativo mostrou uma redução de 30% em 4 semanas, enquanto os pacientes do grupo placebo apresentaram uma redução de 8%. As mudanças nas escalas de depressão e ansiedade não se correlacionaram com a YBOCS e CGI-S. As correlações foram significativas entre os sintomas do TOC e as escalas PGI., *CGI – Severity* (CGI-S) ( $R = 0,6$ ;  $p = 0,004$  e  $R = 0,7$ ;  $p = 0,001$ , respectivamente).

Na segunda fase, os quatro pacientes inicialmente randomizados no grupo ativo que continuaram a receber os estímulos por mais 4 semanas mostraram melhora clínica significativa na escala YBOCS ( de  $17,7 \pm 2,6$  para  $14,5 \pm 3,6$ ) e YBOCS-SR (de  $17,2 \pm 2,2$  para  $14,7 \pm 2,9$  ;  $F=10,7$ , d.f.=2,  $p=0,010$ ). Os oito pacientes inicialmente randomizados no grupo controle não tiveram mudanças significativas nos sintomas do TOC, após tratamento com EMT ativa por 4 semanas , com avaliação pela escala YBOCS ( de  $25,6 \pm 7$  para  $26,3 \pm 8,5$ ).

A análise de variância mostrou uma diferença significativa quando a variável tempo foi comparada entre os grupos ativos e controle, mostrando uma redução importante nos sintomas do TOC nos pacientes submetidos a 8 semanas de tratamento ativo YBOCS ( $F=13,2$ ; d.f.=4;  $p=0,000$ ), YBOCS-SR ( $F=7,3$ ; d.f.=8;  $p=0,000$ ), BDI-II ( $F=8,3$ ; d.f.=4;  $p=0,002$ ), HARS-14 ( $F=3,7$ ; d.f.=4;  $p=0,035$ ), Zung-SAS ( $F=3,8$ ; d.f.=4;  $p=0,030$ ), CGI-S ( $F=10,7$ ; d.f.=4;  $p=0,001$ ), e PGI ( $F=9,2$ ; d.f.=4;  $p=0,001$ ) (Fig. 1). Não houve correlação entre as mudanças nas escalas de depressão e ansiedade e a YBOCS and CGI-S a partir da linha de base. Houve correlação significativa entre os sintomas do TOC e a melhora clínica global ( $R=0,9$ ;  $p=0,000$ ). O grupo placebo que recebeu posteriormente o tratamento ativo por 4 semanas mostrou melhora significativa nos sintomas ansiosos (HARS-14:  $F=3$ ; d.f.=4;  $p=0,033$  ; Zung-SAS:  $F=3,8$ ; d.f.=4;

$p=0,013$ ), mas não mostrou significância no tocante aos sintomas do TOC e depressivos.

Em média, o grupo que recebeu o tratamento ativo por 8 semanas mostrou uma redução de 49% na YBOCS ( $28,2 \pm 5,8$  para  $14,5 \pm 3,6$ ), e 45% na YBOCS-SR ( $26,5 \pm 6$  para  $14,7 \pm 2,9$ ), comparado a 5% de redução na YBOCS ( $27,6 \pm 5,2$  para  $26,3 \pm 8,5$ ) e 10% YBOCS-SR ( $28,1 \pm 6,9$  para  $25,3 \pm 8,2$  para aqueles que receberam 4 semanas de placebo e 4 semanas de tratamento ativo).

Oito pacientes respondedores (2 pacientes que receberam as 4 semanas iniciais de tratamento ativo, 4 que receberam 8 semanas de tratamento ativo, 1 que recebeu 4 semanas de placebo e 1 com 4 semanas de placebo e 4 semanas de ativo) foram submetidos a uma avaliação naturalística com 3 meses de seguimento sem mudanças em suas medicações. Ao final do terceiro mês, os 6 respondedores ao tratamento ativo mostraram uma redução a partir da linha de base na YBOCS de 51% ( $t=2,7$ ; d.f.=8;  $p=0,023$ ), 64% na YBOCS-SR ( $t=4,3$ ; d.f.=8;  $p=0,002$ ). Persistiu ainda a redução significativa nos sintomas depressivos e ansiosos ( $t=2,8$ ; d.f.=8;  $p=0,023$ ;  $t=4,5$ ; d.f.=8;  $p=0,002$ ).

Apesar de não ter encontrado diferença estatisticamente significativa entre os grupos, provavelmente devido ao pequeno tamanho da amostra, pois precisaria de um mínimo de 23 indivíduos em cada condição de tratamento para alcançar um poder de 80% ( $\alpha = 0,05$ ), constatou-se que a EMTr de baixa frequência aplicada na área motora suplementar resultou em melhores respostas clínica entre os pacientes que completaram 4 semanas de tratamento ativo em comparação com aqueles que receberam tratamento placebo.

Por outro lado, em uma das medidas contínuas dos sintomas do TOC (YBOCS-SR) e em uma medida contínua global (CGI-S), houve uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo placebo e o tratamento ativo na 4ª semana. Melhoras dos sintomas depressivos e ansiosos também foram observadas.

#### 4.4 ESTUDOS NO CÓRTEX ÓRBITO-FRONTAL

Ruffini et al, em 2009 (143), a partir de estudos que mostram a participação do córtex órbito-frontal na fisiopatologia do TOC, realizaram o primeiro estudo com EMTr nesse sítio. O objetivo foi verificar se a EMTr de baixa frequência no córtex órbito-frontal esquerdo influenciaria os sintomas do TOC em pacientes resistentes. Vinte e três pacientes foram randomizados em um estudo experimental simples cego, controlado com placebo. Utilizou-se bobina em 8 , com os seguinte parâmetros: frequência: 1 Hz; Intensidade: 80% do Limiar Motor; Tempo: 10 min; Pulsos: 600 pulsos/dia; 1 sessão por dia, 5 sessões por semana, 3 semanas. As escalas YBOCS, HDRS e HARS foram administradas antes, logo após e a cada 2 semanas durante 3 meses após o tratamento.

A resposta do grupo ativo iniciou-se após 3 semanas de tratamento, manteve-se significativa até a 10<sup>a</sup> semana e depois perdeu a significância estatística. Oito dos dezesseis pacientes do grupo ativo tiveram redução > 25 % na escala YBOCS e 4 dos 16 > 35%. Um dos sete pacientes controles teve redução de 26%. Não houve diferença significativa para os sintomas depressivos ( HDRS) e ansiosos ( HARS) entre os grupos ativo e controle. O efeito parece ser específico para os sintomas do TOC.

O primeiro estudo envolvendo o córtex órbito-frontal mostrou um efeito clínico de curto prazo e específico na melhora dos sintomas do TOC.



## 4.5 COMENTÁRIOS DOS ESTUDOS

### 4.5.1 Córtex Pré-Frontal

Os estudos de Greenberg (1997) e Sachedev (2001) indicavam que a rTMS em alta frequência no córtex pré-frontal poderia ser benéfica em pacientes com TOC resistente. No estudo de Sachedev (2001), tanto compulsões quanto obsessões melhoraram estimulando o CPF e CPFE. A manutenção do efeito clínico pôde ser observada em um quarto dos pacientes, resultado similar ao tratamento neurocirúrgico. E, ainda, possivelmente, o efeito terapêutico não estaria relacionado com uma possível melhora dos sintomas depressivos, uma vez que foram excluídos pacientes com depressão maior.

Porém, com os estudos experimentais controlados de Sarkel (2010), com alta frequência, Alonso (2001) e Prasko (2006), ambos com baixa frequência, ficou evidente que o tratamento com os parâmetros utilizados não era mais eficaz que o tratamento placebo. No entanto, o estudo de Sachedev (2007) mostrou um resultado interessante. Quando foram aplicadas 10 sessões, durante 2 semanas, não houve diferença significativa entre os grupos, mas em uma segunda fase do estudo, quando se ofereceu mais 10 sessões para os pacientes que tinham sido submetidos ao grupo ativo e 20 sessões para os pacientes do grupo controle, houve uma melhora significativa em relação às avaliações da linha de base e da 2ª semana. Tal resultado pode sugerir que o efeito clínico da EMTr nos pacientes com TOC resistente pode estar diretamente relacionado ao número de sessões ou pulsos. E isso talvez possa justificar os resultados negativos dos outros estudos controlados no córtex pré-frontal esquerdo e direito.

Outro ponto importante a se destacar é que não é possível a comparação dos estudos devido à variedade dos parâmetros utilizados. Por exemplo, ao comparar os estudos de EMTr com alta frequência no CPF, nota-se a discrepância dos parâmetros. Greenberg (1997) fez sessão única, com uma frequência de 20 Hz, intensidade de 80 % do limiar motor, train de 2 seg, por 20 min, enquanto Sachedev (2001) usou uma frequência de 10 Hz, train de 5 seg, pause de 25 seg, tempo: 15 minutos, intensidade:

110% do limiar motor. ( 1500 pulsos/dia). 5 sessões por semana, por 2 semanas e Sarkel ( 2010) frequência de 10 Hz, intensidade: 110% do limiar motor, train de 4 seg, 20 trens por sessão ( 800 pulsos/dia), 5 sessões por semana, durante 2 semanas.

#### **4.5.2 Área Motora Suplementar**

Mantovani et al. conseguiram mostrar, a partir de um estudo aberto e posteriormente de um estudo randomizado, placebo controlado, que a EMTr em baixa frequência aplicada na área motora suplementar resultou em melhora clínica significativa nos pacientes, principalmente quando o tratamento ativo foi realizado por 4 semanas, levando a crer que o efeito clínico pode estar relacionado com a duração (número de sessões) do tratamento. Estes resultados suportam a hipótese que a modulação de áreas pré-motoras, como a área motora suplementar, pode influenciar os sintomas do TOC, tornando-se uma intervenção terapêutica em potencial para o tratamento dos pacientes com TOC resistente.

Kang et al (2009) não encontraram diferença significativa ao placebo quando a EMTr, em baixa frequência, foi aplicada em sequência no córtex pré-frontal direito e na área motora suplementar. Os autores levantam algumas razões que poderiam justificar a ausência de resposta. O total de 10 sessões pode ter sido insuficiente para induzir resposta nos pacientes submetidos ao tratamento ativo. Eles sugeriram que um tratamento mais longo, com 20 a 30 sessões, poderia ser mais eficaz em pacientes cronicamente doentes. Apesar de não ter sido comprovada diferença entre os grupos ativo e controle, houve um efeito significativo em relação ao tempo de tratamento nos sintomas obsessivos e compulsivos em ambos os grupos. Este achado pode estar relacionado com um efeito parcial da estimulação no grupo controle, uma vez que, devido ao método placebo utilizado ( bobina ativa aplicada em 45° ), não se pode excluir completamente um efeito parcial do campo magnético na área cortical subjacente à bobina.

### 4.5.3 Córtex Órbito-Frontal

Ruffini et al (2009) realizaram o primeiro estudo no córtex órbito-frontal no tratamento do TOC. O estudo foi exploratório, com uma amostra pequena e bem selecionada (pacientes com TOC resistente, sem comorbidades no eixo I, e sem mudanças na medicação por 3 meses). O estudo mostrou uma melhora clínica significativa nos sintomas do TOC, que se manteve até a 10<sup>a</sup> semana após o tratamento. Esta eficácia limitada à variável tempo, pode indicar a necessidade de se administrar uma segunda sessão de EMTr após 2 meses da primeira sessão. Este achado pode ser investigado por estudos futuros.

Os autores concluíram que o efeito da EMTr no córtex órbito-frontal esquerdo é específico para os sintomas do TOC e apenas secundariamente influenciam os sintomas depressivos e ansiosos nestes pacientes.

O Quadro 1 mostra o resumo dos resultados dos estudos experimentais controlados.

Quadro 1 – Resumo dos resultados

Resultados					
Estudo	Antes do tratamento	Depois do tratamento		Análise individual	
<b>Alonso (2001)</b> <b>CPFDD</b>	YBOCS e HAM-D : n.s.	YBOCS total: n.s	Variável tempo YBOCS : s.n.	2 do grupo ativo e 1 do grupo controle foram considerados respondedores.	
<b>Prasko (2006)</b> <b>CPFDLE</b>	Dados demográficos: n.s. CGI, HAM-A, BAI: n.s.  <b>YBOCS: p&lt;0,005 (o grupo ativo tinha escores &gt; grupo controle)</b>	Avaliação com 2 sem : n.s. Avaliação com 4 sem: n.s.  <b>Houve diminuição importante dos escores em ambos os grupos.</b>		-	
<b>Sachedev (2007)</b> <b>CPFDLE</b>	Dados demográficos: n.s. YBOCS: n.s. MADRS: n.s. Maudsley inventory: n.s. STAI-I: n.s.	2 semanas YBOCS: n.s MADRS: n.s	<b>4 semanas</b> <b>YBOCS p=0,013</b> <b>MADRSp=0,001</b>	2 sem YBOCS<40% 3 ativos 2 controle	4 sem YBOCS<40% 6 ativos
<b>Ruffini (2009)</b> <b>COFE</b>	Dados demográficos: n.s. YBOCS: n.s. HMA-D: n.s. HAM-A: n.s.	YBOCS total: n.s HAM-D: n.s. HAM-A: n.s.	<b>Variável tempo</b> <b>YBOCS: p&lt;0,004</b> <b>Ate a 10 sem: p&lt;0,02</b> Após a 10 sem: n.s	8 do grupo ativo > 25 % na YBOCS 4 do grupo ativo > 35% YBOCS 1 grupo controle>27%	
<b>Kang (2009)</b> <b>CPFDD/SMA</b>	Dados demográficos: n.s. YBOCS: n.s. MADRS: n.s. HAM-A: n.s.	YBOCS total: n.s MADRS: n.s. HAM-A: n.s.	Variável tempo YBOCS: n.s.	2 pacientes de cada grupo foram considerados respondedores ( reducao > 25% na YBOCS)	
<b>Mantovani (2010)</b> <b>SMA</b>	Dados demográficos: n.s. YBOCS: n.s. HAM-D: n.s. BDI: n.s. HAM-A: n.s. CGI-S: n.s. Zung-SAS: n.s. PGI: n.s.	2 semanas YBOCS total: p=0.294  <b>Variável tempo</b> <b>YBOCS:p=0,00</b> <b>HAMD: n.s.</b> <b>HAMA:p=0,036</b> <b>CGI-S: p=0,01</b>	<b>4 semanas</b> <b>YBOCS</b> <b>P=0.153</b>	-	
<b>Sarkel (2010)</b> <b>CPFDD</b>	Dados demográficos: n.s. YBOCS : n.s. HAM-D: n.s. CGI-S: n.s. <b>HAM-A: p= 0,021</b>	YBOCS total: p<0,001	Variável tempo YBOCS: n.s. HAM-D: 0,035 HAM-A: 0,01	-	

n. s. não significativo

## **5 AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA INIBIÇÃO DA ÁREA MOTORA SUPLEMENTAR COM ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA DE REPETIÇÃO NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO**

### **5.1 OBJETIVOS**

O objetivo principal foi avaliar a eficácia da inibição da área motora suplementar através da estimulação magnética transcraniana de repetição no tratamento do transtorno obsessivo – compulsivo.

O objetivo secundário foi avaliar a tolerabilidade do tratamento.

### **5.2 MATERIAL E MÉTODOS**

#### **5.2.1 Caracterização da Amostra**

Vinte e dois pacientes ambulatoriais (masculino: 9 / feminino: 13), com idade entre 18 e 60 anos de idade, diagnosticados com transtorno obsessivo-compulsivo de gravidade no mínimo moderada, segundo os critérios do DSM-IV-TR (pontuação igual ou acima de 16 na escala de YBOCS) foram incluídos no ensaio clínico. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento informado para o estudo. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (CEP-Comitê de Ética em Pesquisa- vide Anexo A).

Indivíduos com transtornos psiquiátricos comórbidos (exceto depressão, segundo critérios da escala HDRS, 24 pontos) ou história de abuso/ dependência de drogas, traumatismos cranianos ou qualquer procedimento neurocirúrgico, mulheres grávidas, pacientes com implantes metálicos ou história de convulsão ou com marca-passos, foram excluídos do estudo.

### 5.2.2 Desenho do Estudo

Os pacientes foram randomizados em dois grupos: um grupo que recebeu estímulos reais, denominado grupo ativo (n = 12) e o outro grupo controle, que recebeu o tratamento placebo (n = 10). Todos os pacientes foram tratados diariamente, cinco dias por semana, durante duas semanas. A randomização foi realizada por um *software* especificamente desenvolvido para o estudo. Tanto os pacientes quanto o avaliador estavam cegos em relação ao status de tratamento de cada indivíduo. Apenas o pesquisador que aplicava os estímulos estava ciente da condição de tratamento de cada sujeito da pesquisa. A resposta ao tratamento foi avaliada através de escalas de auto e hetero-avaliação, imediatamente após o tratamento e 14 semanas depois, com o mesmo avaliador. Todos os pacientes incluídos no estudo tinham falhado a pelo menos dois ensaios clínicos adequados (dose adequada e no mínimo 6 semanas de tratamento) com drogas anti-obsessivas. Foram incluídos no estudo pacientes que no início das aplicações utilizavam: inibidores da recaptção da serotonina (16/22), neurolépticos atípicos (04/22), clomipramina (02/22) e benzodiazepínicos (14/22); porém estas drogas não foram alteradas ao longo da pesquisa.

### 5.2.3 Procedimento da Estimulação

As sessões de EMTr foram realizadas com o equipamento NEURO-MS (Neurosoft LTD ®, Rússia), com uma bobina focal de 70 mm em figura de “8”. Os parâmetros de tratamento foram: frequência de 1 Hz, trem de 20 minutos (1200 pulsos / dia) a 100% do limiar motor de repouso, uma vez por dia, cinco dias por semana, durante duas semanas. Para determinar o limiar motor em repouso, utilizou-se o método de visualização do movimento do polegar, estimulando o córtex motor primário esquerdo (131).

A bobina era posicionada sobre a área motora suplementar, utilizando-se o sistema internacional 10-20 do EEG (145). A área motora suplementar foi definida como sendo 15% da distância entre ínion e o násion, anteriormente a Cz (vértex) (142). A bobina era colocada tangencialmente ao longo da linha média sagital, na direção occipito-frontal, a fim de estimular bilateral e simultaneamente as áreas

motoras suplementares. O tratamento placebo foi realizado utilizando o mesmo equipamento, porém com um bobina especial que não emitia pulsos magnéticos. Uma placa de metal é colocada no interior da bobina impedindo que o campo magnético estimule o córtex ( fotos da bobina). A bobina placebo tem as mesmas características da bobina real quanto à aparência e ao som produzido, mas não produz a sensação tátil que a bobina real produz, por isso, para manter o estudo cego, os pacientes que já tinham sido submetidos a EMTr real antes do estudo, independentemente da indicação, foram excluídos da pesquisa.

#### **5.2.4 Avaliação Clínica**

Os pacientes foram avaliados por um pesquisador que se manteve cego à condição de cada indivíduo, antes do tratamento, ao final do tratamento e com 14 semanas após o tratamento, utilizando os seguintes instrumentos: *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* (YBOCS), *Hamilton Depression Rating Scale – 24- item* (HDRS-24), *Hamilton Anxiety Rating Scale – 14 item* (HARS-14), *Beck Depression Inventory – II* (BDI-II), *Beck anxiety Inventory* (BAI) e *Clinical Global Improvement Scale – Severity* (CGI-S) . A medida de eficácia primária foi avaliada pela YBOCS. Pacientes com uma redução de pelo menos 25% na pontuação foram classificados como respondedores (145)

#### **5.3 METODOLOGIA ESTATÍSTICA**

Foi utilizado o programa SAS, versão 9.2 (SAS Inc., USA) para a realização da análise estatística dos dados. O teste não-paramétrico de Mann-Whitney foi aplicado para comparar os dados demográficos e clínicos entre os grupos ativo e placebo. O teste de qui-quadrado foi empregado para se avaliar a associação entre sexo e grupo.

Uma análise de variância para medidas repetidas (ANOVA) foi aplicada para avaliar os efeitos de grupo, da dependência do tempo e a interação desses dois efeitos, a partir das médias dos escores das escalas psicométricas. O coeficiente de correlação

de Pearson foi estimado para examinar a relação entre a mudança nos escores da escala YBOCS com as mudanças nas escalas de depressão (HDRS), ansiedade (HARS) e melhora clínica global (CGI-S). Todos os testes foram realizados com nível de significância de 0,05.

## 5.4 RESULTADOS

### 5.4.1 Recrutamento

Dos 24 pacientes avaliados, apenas 22 foram randomizados em grupos ativo e controle. Dois pacientes foram excluídos devido à comorbidade com transtorno bipolar do humor.

### 5.4.2 Dados Demográficos e Características Clínicas da Amostra

A Tabela 2 mostra as características sócio-demográficas e clínicas da amostra. A média de idade dos pacientes foi de 35,5 anos (dp = 7,5) e 37,5 anos (dp = 5,7) ( $p=0,73$ ) nos grupos ativo e controle, respectivamente. A distribuição entre sexo masculino / feminino foi de 4 / 8 no grupo ativo e 5/ 5 no grupo controle ( $p = 0,62$ ). A duração média da doença foi 17 anos (DP = 5,3) no grupo ativo e 19,5 anos (dp = 6,3) no grupo controle ( $p = 0,46$ ). A média de idade de início da doença foi de 18,6 anos (dp = 2,2) no grupo ativo e 16,9 anos (DP = 2,9) no grupo controle ( $p = 0,077$ ). Não houve diferenças significativas na idade, sexo, idade de início da doença e duração total da doença entre os dois grupos.



Tabela 2 – Características Demográficas e Clínicas da Amostra

	Ativo EMTr	Placebo	p
Tamanho da amostra	12	10	n.s
Feminino/Masculino	8/4	5/5	n.s.
Idade (media + S.D.)	35.5± 7.5 yr	37.5± 16 yr	n.s.
Idade média de inicio da doença	19.5 ± 3.0 yr	16 ± 2.0 yr	n.s.
Duração da doença ( média/anos)	17.0 ± 8. yr	19.5 ±12.0 yr	n.s.
Duração do episodio atual ( média/anos)	2.0 ± 1.5 yr	2.0 ± 1.0 yr	n.s.
No. de pacientes com ISRS	9 <sup>a</sup>	7 <sup>b</sup>	n.s
No. de pacientes com depressão	9	7	n.s.
YBOCS – linha de base	36.4 ± 3.2	31.8 ± 3.5	n.s.
HAMD-24 – linha de base	20.7 ± 9.8	18.7 ± 7.7	n.s.
BDI-II – linha de base	28.6 ± 3.7	24.9 ± 4.05	n.s.
HAMA – linha de base	25.6 ± 8.2	27.2 ± 9.3	n.s.
CGI-S – linha de base	5.5 ± 0.43	5.0 ± 0.47	n.s.

EMTr – Estimulação Magnética Transcraniana de repeticao; YBOCS, Yale–Brown Obsessive Compulsive Scale ; HAMD-24, Hamilton Depression Rating Scale – 24-item; BDI-II, Beck Depression Inventory – II ; HAMA-14, Hamilton Anxiety Rating Scale – 14-item ; CGI-S, Clinical Global Impression – Severity ; a cinco pacientes com 40-60 mg/d fluoxetina ; dois pacientes 30-40 mg/d paroxetina ;dois pacientes com 150 mg/d sertralina ; b Quatro pacientes com 30-60 mg/d fluoxetina; dois pacientes com 100-150 mg/d sertralina ; um paciente 40 mg/d citalopram;

### 5.4.3 Resultados Clínicos

Apresentamos (Quadro 2) o resumo dos resultados clínicos (média dos escores nas escalas utilizadas), antes do tratamento, com duas semanas e na 14<sup>a</sup> semana, divididos por grupo (ativo x controle). Em seguida, estratificamos os resultados para cada escala realizando comparações intra-grupos, comparações entre os grupos em um determinado tempo e comparações entre os grupos ao longo do tempo.

Quadro 2 – Média dos escores por grupo antes do tratamento (T0), com duas semanas (T1) e com 14 semanas (T2)

		T0	T1	T2
YBOCS	ATIVO	36,4	21,1	23,6
	CONTROLE	31,8	28,0	29,8
HDRS	ATIVO	20,7	12,8	15,6
	CONTROLE	18,7	13,6	14,5
BDI	ATIVO	28,6	20,1	22,3
	CONTROLE	24,9	23,5	21,8
HARS	ATIVO	25,6	5,9	13,9
	CONTROLE	27,2	17,7	20,7
BAI	ATIVO	30,3	12,9	13,8
	CONTROLE	27,0	20,3	20,6
CGI-S	ATIVO	5,5	2,0	2,8
	CONTROLE	5,0	4,1	4,8

YBOCS - *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale*, HDRS - *Hamilton Depression Rating Scale*, HARS - *Hamilton Anxiety Rating Scale – 14 item*, BDI - *Beck Depression Inventory*, BAI - *Beck anxiety Inventory*, CGI-S - *Clinical Global Improvement Scale – Severity*

#### 5.4.3.1 Avaliação da Resposta dos Sintomas Obsessivos – Compulsivos

##### *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS)*

##### Significância dos efeitos fixos – grupo, tempo e interação entre grupo e tempo

Teste dos efeitos fixos				
Efeito	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
Grupo	1	19,4	3,16	0,0912
Tempo	2	18,4	28,24	<.0001
Grupo X tempo	2	18,4	20,60	<.0001

Do resultado do ajuste do modelo concluímos que o YBOCS médio dos pacientes:

- a) Não difere entre o grupos, independente do tempo ( $p = 0,0912$ );
- b) Difere entre os tempos considerados, independente dos grupos ( $p < 0,0001$ )
- c) A interação entre grupo e tempo é significativa ( $p < 0,0001$ ), isto é, o comportamento do YBOCS médio nos dois grupos considerados difere entre os tempos avaliados (gráfico);

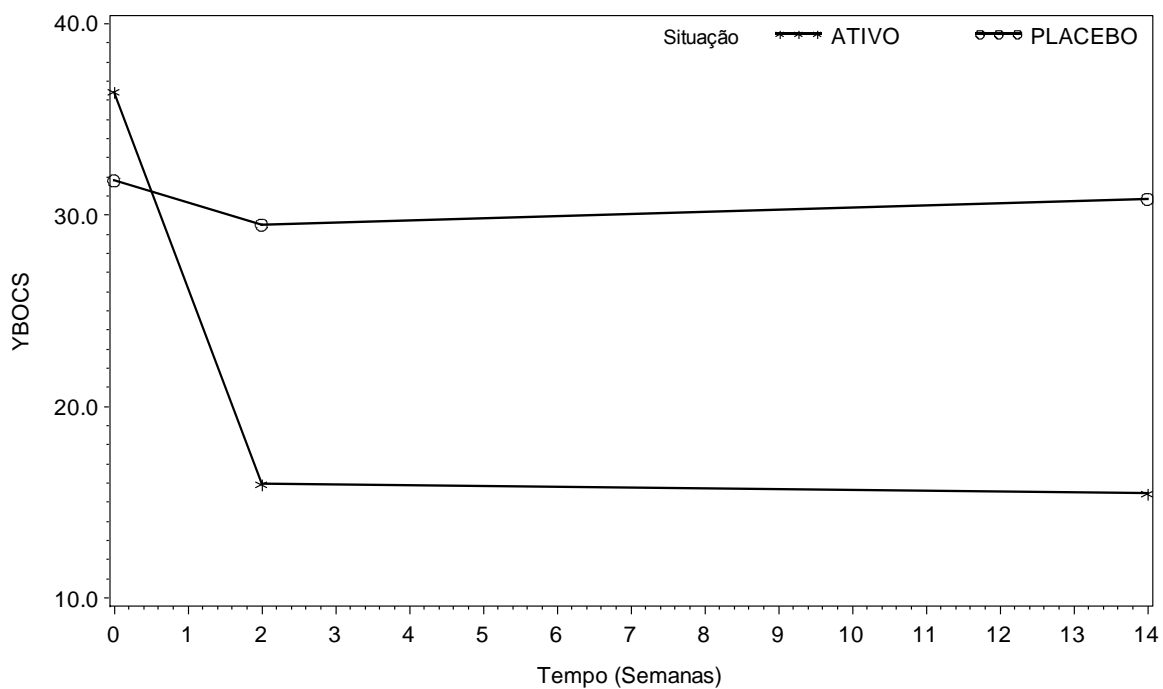


Gráfico 1: Médias Ajustadas por Situação, ao longo das semanas avaliadas – Escala YBOCS

Do gráfico acima percebemos que os valores médios do YBOC para aqueles pacientes do grupo placebo, pouca se altera ao longo das semanas avaliadas. No entanto, os valores médios de YBOC para os pacientes do grupo ativo, apresenta uma forte queda do tempo inicial para a segunda semana e pouco se altera até o final de 14 semanas.

Comparações intra – grupos*Placebo*

Label	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr >  t
Apenas no Placebo - 2 Semanas vs Inicial	-3,8000	2,6278	20	-0,88	0,3918
Apenas no Placebo - 14 Semanas vs Inicial	-2,000	2,7001	18,5	-0,36	0,7265
Apenas no Placebo - 14 Semanas vs 2 Semanas	1,800	3,1504	19,3	0,43	0,6750

Do resultado do ajuste do modelo concluímos que o YBOCS médio dos pacientes no grupo placebo

- a) Não difere estatisticamente da segunda semana para a semana inicial ( $p = 0,3918$ );
- b) Não difere estatisticamente da décima quarta semana para a segunda semana ( $p = 0,6750$ );
- c) Não difere estatisticamente da décima quarta semana para a semana inicial ( $p = 0,7265$ );

*Ativo*

Label	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr >  t
Apenas no Ativo - 2 Semanas vs Inicial	-15,3000	2,3989	20	-8,55	<,0001
Apenas no Ativo - 14 Semanas vs Inicial	-12,7487	2,4401	18,4	-8,60	<,0001
Apenas no Ativo - 14 Semanas vs 2 Semanas	2,5847	2,8547	19,2	-0,17	0,8670

Do resultado do ajuste do modelo concluímos que o YBOC médio dos pacientes no grupo ativo

- a) Difere estatisticamente da segunda semana para a semana inicial ( $p < 0,0001$ ). O escore médio apresenta um decréscimo médio de 15,3 pontos;
- b) Não difere estatisticamente da décima quarta semana para a segunda semana ( $p = 0,8670$ );
- c) Difere estatisticamente da décima quarta semana para a semana inicial ( $p < 0,0001$ ). O escore médio apresenta um decréscimo médio de 12,7 pontos;

Comparações entre os grupos em um determinado tempo

Efeito	tempo	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
Ativo vs Placebo	0	1	20	0,93	0,3468
Ativo vs Placebo	2	1	20	8,81	0,0076
Ativo vs Placebo	14	1	17,8	7,09	0,0160

Do resultado do ajuste do modelo concluímos que o YBOC médio dos pacientes do grupo ativo comparados aos dos pacientes do grupo placebo:

- a) não diferem estatisticamente antes da intervenção ( $p = 0,3468$ );
- b) diferem estatisticamente na segunda semana ( $p = 0,0076$ );
- c) diferem estatisticamente na décima quarta semana ( $p = 0,0160$ );

Comparações entre os grupos ao longo do tempo

Label	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr >  t
14 Semanas vs Inicial x Ativo vs Placebo	-14,0259	3,6393	18,5	-5,50	<,0001
2 Semanas vs Inicial x Ativo vs Placebo	-16,2000	3,5581	20	-5,12	<,0001
14 Semanas vs 2 Semanas x Ativo vs Placebo	-2,17410	4,2514	19,3	-0,43	0,6723

Conclusões – do resultado do ajuste do modelo temos que:

- a) A diferença do YBOC médio, dos pacientes do grupo ativo, na 14<sup>a</sup> semana, com relação ao YBOC médio na semana inicial teve um decréscimo estatisticamente maior quando comparado à diferença do YBOC médio dos pacientes do grupo placebo, no mesmo período (  $p < 0,0001$ ). Ou seja, pacientes do grupo ativo tiveram uma redução em média de 14,03 pontos no YBOC quando comparados aos pacientes do grupo placebo, no período de quatorze semanas.
- b) A diferença do YBOC médio, dos pacientes do grupo ativo, na 2<sup>a</sup> semana, com relação ao YBOC médio na semana inicial teve um decréscimo estatisticamente maior quando comparado à diferença do YBOC médio dos pacientes do grupo placebo, no mesmo período (  $p < 0,0001$ ). Ou seja, pacientes do grupo ativo tiveram uma redução em média de 16,2 pontos no YBOC quando comparados aos pacientes do grupo placebo, no período de duas semanas.
- c) A diferença do YBOC médio, dos pacientes do grupo ativo, na 14<sup>a</sup> semana, com relação ao YBOC médio na segunda semana inicial teve um decréscimo não significativo quando comparado à diferença do YBOC médio dos pacientes do grupo placebo, no mesmo período (  $p = 0,6723$ ).



### 5.4.3.2 Avaliação da Resposta dos Sintomas Depressivos

#### *Hamilton Depression Rating Scale – 24- item (HDRS-24)*

#### Significância dos efeitos fixos – grupo, tempo e interação entre grupo e tempo.

Teste dos efeitos fixos				
Efeito	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
Grupo	1	20,1	1,02	0,3256
Tempo	2	38,2	15,95	<.0001
Grupo X Tempo	2	38,2	0,73	0,4883

Do resultado do ajuste do modelo concluímos que o HDRS médio dos pacientes:

- a) Não difere entre as dois grupos, independente do tempo ( $p = 0,9541$ );
- b) Difere entre os tempos considerados, independente das situações ( $p = 0,0004$ )
- c) A interação entre grupo e tempo não é significativa ( $p = 0,0254$ ), isto é, o comportamento do HDRS médio nas duas situações consideradas não difere entre os tempos avaliados (gráfico);

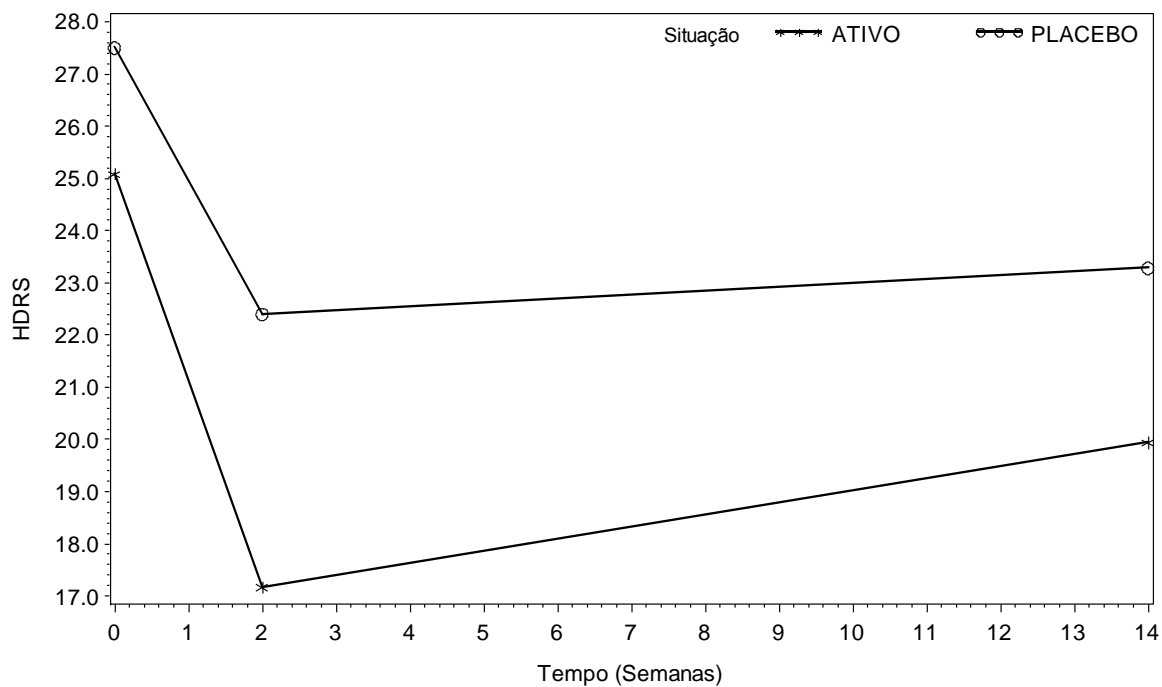


Gráfico 2: Médias Ajustadas por Situação, ao longo das semanas avaliadas – Escala HDRS 24

Do gráfico acima percebemos que os valores médios do HDRS para aqueles pacientes do grupo placebo, apresentam uma queda do tempo inicial até a segunda semana e pouco se altera até o final de 14 semanas.. No entanto, os valores médios de HDRS para os pacientes do grupo ativo, apresenta uma forte queda do tempo inicial para a segunda semana e uma leve subida até o final de 14 semanas.

Comparações intra-grupo*Placebo*

Label	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr >  t
Apenas no Placebo - 2 Semanas vs Inicial	-5,1000	1,7511	38,1	-2,91	0,0060
Apenas no Placebo - 14 Semanas vs Inicial	-4,2189	1,8208	38,3	-2,32	0,0259
Apenas no Placebo - 14 Semanas vs 2 Semanas	0,8811	1,8208	38,3	0,48	0,6312

Do resultado do ajuste do modelo concluímos que o HDRS médio dos pacientes no grupo placebo:

- a) Difere estatisticamente da segunda semana para a semana inicial ( $p = 0,0060$ ). O escore médio apresenta um decréscimo de 5,1 pontos;
- b) Não difere estatisticamente da décima quarta semana para a segunda semana ( $p = 0,6312$ );
- c) Difere estatisticamente da décima quarta semana para a semana inicial ( $p = 0,0259$ ). O escore médio apresenta um decréscimo de 4,2 pontos;

*Ativo*

Label	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr >  t
Apenas no Ativo - 2 Semanas vs Inicial	-7,9167	1,5985	38,1	-4,95	<,0001
Apenas no Ativo - 14 Semanas vs Inicial	-5,1470	1,6508	38,3	-3,12	0,0035
Apenas no Ativo - 14 Semanas vs 2 Semanas	2,7697	1,6508	38,3	1,68	0,1015

Do resultado do ajuste do modelo concluímos que o HDRS médio dos pacientes no grupo ativo

- a) Difere estatisticamente da segunda semana para a semana inicial ( $p < 0,0001$ ). O escore médio apresenta um decréscimo de 7,9 pontos;
- b) Não difere estatisticamente da décima quarta semana para a segunda semana ( $p = 0,1015$ );
- c) Difere estatisticamente da décima quarta semana para a semana inicial ( $p = 0,0035$ ). O escore médio apresenta um decréscimo de 5,2 pontos;

Comparações entre os grupos em um determinado tempo

Efeito	Tempo	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
Ativo x Placebo	0	1	25,8	0,39	0,5389
Ativo x Placebo	2	1	25,8	1,82	0,1892
Ativo x Placebo	14	1	27	0,72	0,4026

Do resultado do ajuste do modelo concluímos que o HDRS médio dos pacientes do grupo ativo comparados aos dos pacientes do grupo placebo:

- a) Não diferem estatisticamente antes da intervenção ( $p = 0,5389$ );
- b) Não diferem estatisticamente na segunda semana ( $p = 0,1892$ );
- c) Não diferem estatisticamente na décima quarta semana ( $p = 0,4026$ );

Comparações entre os grupos ao longo do tempo

Label	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr >  t
14 Semanas vs Inicial x Ativo vs Placebo	-0,9281	2,4578	38,3	-0,38	0,7078
2 Semanas vs Inicial x Ativo vs Placebo	-2,8167	2,3709	38,1	-1,19	0,2422
14 Semanas vs 2 Semanas x Ativo vs Placebo	1,8885	2,4578	38,3	0,77	0,4470

Do resultado do ajuste do modelo temos que:

a) A diferença do HDRS médio, dos pacientes do grupo ativo, na 14a semana, com relação ao HDRS médio na semana inicial teve um decréscimo estatisticamente não significativo quando comparado à diferença do HDRS médio dos pacientes do grupo placebo, no mesmo período (  $p = 0,2312$ ).

b) A diferença do HDRS médio, dos pacientes do grupo ativo, na 2a semana, com relação ao HDRS médio na semana inicial teve um decréscimo estatisticamente não significativo quando comparado à diferença do HDRS médio dos pacientes do grupo placebo, no mesmo período (  $p = 0,2422$ ).

c) A diferença do HDRS médio, dos pacientes do grupo ativo, na 14a semana, com relação ao HDRS médio na segunda semana inicial teve um acréscimo não significativo quando comparado à diferença do HDRS médio dos pacientes do grupo Placebo, no mesmo período (  $p = 0,4470$ ).

*Beck Depression Inventory – II (BDI-II )*

Significância dos efeitos fixos – grupo, tempo e interação entre grupo e tempo.

Efeito	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
grupo	1	20	0,00	0,9541
tempo	2	38,1	9,65	0,0004
Grupo X tempo	2	38,1	4,05	0,0254

Do resultado do ajuste do modelo concluímos que o BDI médio dos pacientes:

- a) Não difere entre os dois grupos, independente do tempo ( $p = 0,9541$ );
- b) Difere entre os tempos considerados, independente das situações ( $p = 0,0004$ )
- c) A interação entre grupo e tempo é significativa ( $p = 0,0254$ ), isto é, o comportamento do BDI médio nas duas situações consideradas difere entre os tempos avaliados;

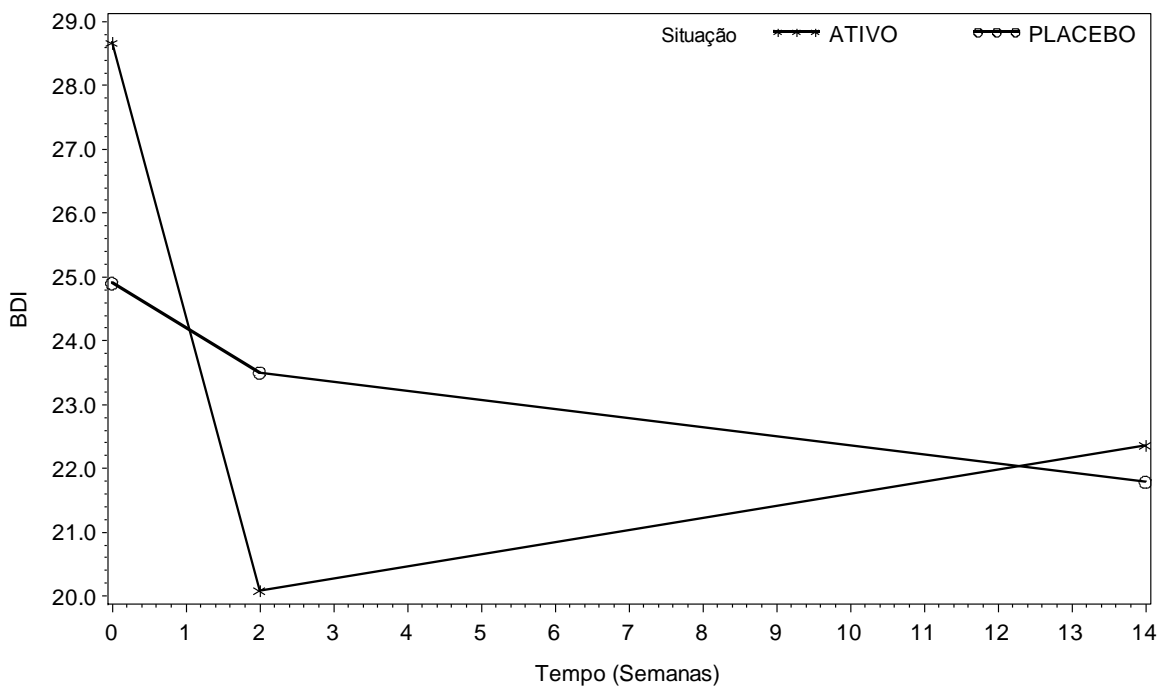


Gráfico 3: Médias Ajustadas por Situação, ao longo das semanas avaliadas – Escala BDI

Do gráfico acima percebemos que os valores médios do BDI para aqueles pacientes do grupo placebo, apresenta uma leve queda do tempo inicial até o final de 14 semanas.. No entanto, os valores médios de BDI para os pacientes do grupo ativo, apresenta uma forte queda do tempo inicial para a segunda semana e uma leve subida até o final de 14 semanas.



Comparações intra-grupo*Placebo*

Label	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr >  t
Apenas no Placebo - 2 Semanas vs Inicial	-1,4000	1,8677	38	-0,75	0,4581
Apenas no Placebo - 14 Semanas vs Inicial	-3,1157	1,9430	38,1	-1,60	0,1171
Apenas no Placebo - 14 Semanas vs 2 Semanas	-1,7157	1,9430	38,1	-0,88	0,3828

Do resultado do ajuste do modelo concluímos que o BDI médio dos pacientes no grupo placebo

- a) Não difere estatisticamente da segunda semana para a semana inicial ( $p = 0,4581$ );
- b) Não difere estatisticamente da décima quarta semana para a segunda semana ( $p = 0,3828$ );
- c) Não difere estatisticamente da décima quarta semana para a semana inicial ( $p = 0,1171$ );

*Ativo*

Label	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr >  t
Apenas no Ativo - 2 Semanas vs Inicial	-8,5833	1,7050	38	-5,03	<,0001
Apenas no Ativo - 14 Semanas vs Inicial	-6,3068	1,7614	38,1	-3,58	0,0010
Apenas no Ativo - 14 Semanas vs 2 Semanas	2,2766	1,7614	38,1	1,29	0,2040

Do resultado do ajuste do modelo concluímos que o BDI médio dos pacientes no grupo ativo

- a) Difere estatisticamente da segunda semana para a semana inicial ( $p < 0,0001$ ). O escore médio apresenta um decréscimo de 8,6 pontos;
- b) Não difere estatisticamente da décima quarta semana para a segunda semana ( $p = 0,2040$ );
- c) Difere estatisticamente da décima quarta semana para a semana inicial ( $p = 0,0010$ ). O escore médio apresenta um decréscimo de 6,3 pontos;

Comparações entre os grupos em um determinado tempo

Efeito	Tempo	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
Ativo x Placebo	0	1	23	0,47	0,4993
situacao*tempo	2	1	23	0,39	0,5397
situacao*tempo	14	1	23,7	0,01	0,9180

Do resultado do ajuste do modelo concluímos que o BDI médio dos pacientes do grupo ativo comparados aos dos pacientes do grupo placebo:

- a) Não diferem estatisticamente antes da intervenção (  $p = 0,4993$ );
- b) Não diferem estatisticamente na segunda semana (  $p = 0,5397$ );
- c) Não diferem estatisticamente na décima quarta semana (  $p = 0,9180$ );

Comparações entre os grupos ao longo do tempo

Label	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr >  t
14 Semanas vs Inicial x Ativo vs Placebo	-3,1911	2,6225	38,1	-1,22	0,2312
2 Semanas vs Inicial x Ativo vs Placebo	-7,1833	2,5289	38	-2,84	0,0072
14 Semanas vs 2 Semanas x Ativo vs Placebo	3,9923	2,6225	38,1	1,52	0,1362

Conclusões – do resultado do ajuste do modelo temos que:

- a) A diferença do BDI médio, dos pacientes do grupo ativo, na 14<sup>a</sup> semana, com relação ao BDI médio na semana inicial teve um decréscimo estatisticamente não significativo quando comparado à diferença do BDI médio dos pacientes do grupo placebo, no mesmo período (  $p = 0,2312$ ).
- b) A diferença do BDI médio, dos pacientes do grupo ativo, na 2<sup>a</sup> semana, com relação ao BDI médio na semana inicial teve um decréscimo estatisticamente maior quando comparado à diferença do BDI médio dos pacientes do grupo placebo, no mesmo período (  $p = 0,0072$ ). Ou seja, pacientes do grupo ativo tiveram uma redução em média de 7,2 pontos no BDI quando comparados aos pacientes do grupo placebo, no período de duas semanas.
- c) A diferença do BDI médio, dos pacientes do grupo ativo, na 14<sup>a</sup> semana, com relação ao BDI médio na segunda semana inicial teve um decréscimo não significativo quando comparado à diferença do BDI médio dos pacientes do grupo placebo, no mesmo período (  $p = 0,1362$ ).

### 5.4.3.3 Avaliação da Resposta dos Sintomas Ansiosos

#### *Hamilton Anxiety Rating Scale – 14 item (HARS-14)*

#### Significância dos efeitos fixos – grupo, tempo e interação entre grupo e tempo.

Teste dos efeitos fixos				
Efeito	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
Grupo	1	20	4,08	0,0571
Tempo	2	38,2	22,23	<,0001
Grupo X tempo	2	38,2	2,65	0,0837

Do resultado do ajuste do modelo concluímos que o HARS médio dos pacientes:

- a) Não difere entre os dois grupos, independente do tempo ( $p = 0,0571$ );
- b) Difere entre os tempos considerados, independente das situações ( $p < 0,0001$ )
- c) A interação entre grupo e tempo não é significativa ( $p = 0,0837$ ), isto é, o comportamento do HARS médio nas duas situações consideradas não difere entre os tempos avaliados;

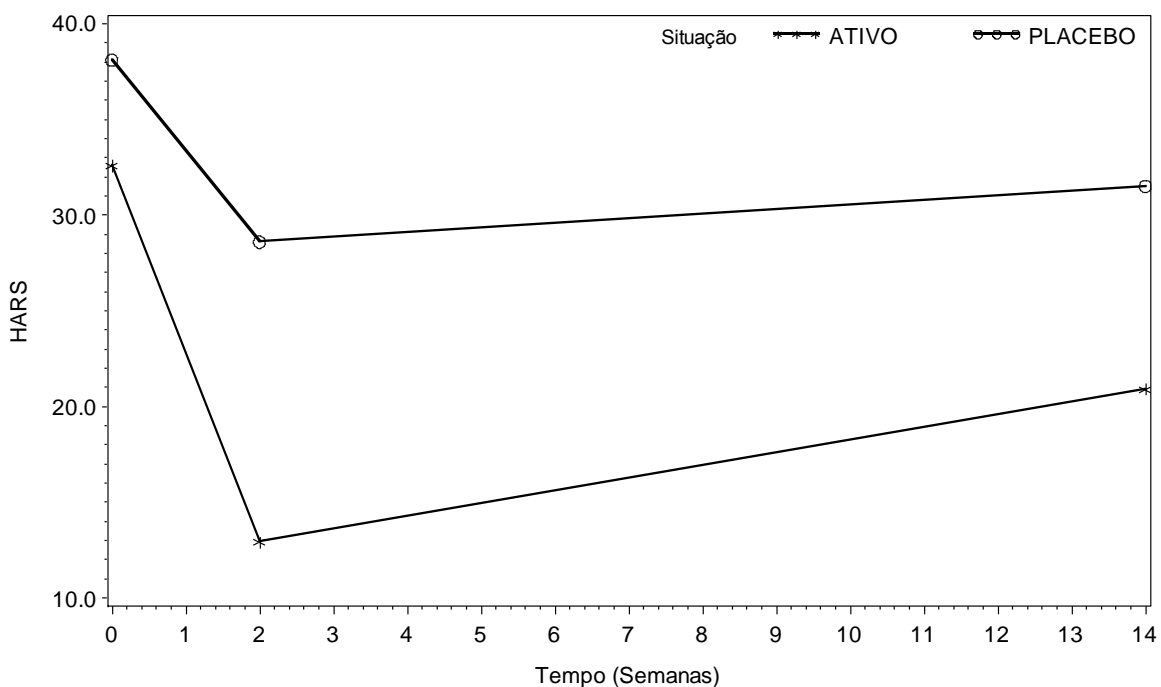


Gráfico 4: Médias Ajustadas por Situação, ao longo das semanas avaliadas – Escala HARS

Do gráfico acima percebemos que os valores médios do HARS para aqueles pacientes do grupo placebo, apresenta uma queda do tempo inicial até a segunda semana e pouco se altera até o final de 14 semanas. No entanto, os valores médios de HARS para os pacientes do grupo Ativo, apresenta uma forte queda do tempo inicial para a segunda semana e uma leve subida até o final de 14 semanas.

Comparações intra-grupo

*Placebo*

Label	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr >  t
Apenas no Placebo – 2 Semanas vs Inicial	-9,5000	3,2620	38	-2,91	0,0060
Apenas no Placebo – 14 Semanas vs Inicial	-6,5857	3,3899	38,3	-1,94	0,0594
Apenas no Placebo – 14 Semanas vs 2 Semanas	2,9143	3,3899	38,3	0,86	0,3953

Do resultado do ajuste do modelo concluímos que o HARS médio dos pacientes no grupo placebo

- a) Difere estatisticamente da segunda semana para a semana inicial ( $p = 0,0060$ ). O escore médio apresenta um decréscimo de 9,5 pontos;
- b) Não difere estatisticamente da décima quarta semana para a segunda semana ( $p = 0,0594$ );
- c) Não difere estatisticamente da décima quarta semana para a semana inicial ( $p = 0,3953$ );

*Ativo*

Label	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr >  t
Apenas no Ativo – 2 Semanas vs Inicial	-19,6667	2,9778	38	-6,60	<,0001
Apenas no Ativo – 14 Semanas vs Inicial	-11,6839	3,0737	38,3	-3,80	0,0005
Apenas no Ativo – 14 Semanas vs 2 Semanas	7,9828	3,0737	38,3	2,60	0,0133

Do resultado do ajuste do modelo concluímos que o HARS médio dos pacientes no grupo ativo

- a) Difere estatisticamente da segunda semana para a semana inicial ( $p < 0,0001$ ). O escore médio apresenta um decréscimo médio de 19,7 pontos;
- b) Difere estatisticamente da décima quarta semana para a segunda semana ( $p = 0,0133$ ); O escore médio apresenta um acréscimo médio de 8,0 pontos;
- c) Difere estatisticamente da décima quarta semana para a semana inicial ( $p = 0,0005$ ). O escore médio apresenta um decréscimo médio de 11,7 pontos;



Comparações entre os grupos em um determinado tempo

Efeito	Tempo	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
Ativo x Placebo	0	1	29,5	0,90	0,3513
situacao*tempo	2	1	29,5	7,25	0,0116
situacao*tempo	14	1	31,4	3,19	0,0839

Do resultado do ajuste do modelo concluímos que o HARS médio dos pacientes do grupo ativo comparados aos dos pacientes do grupo placebo:

- a) Não diferem estatisticamente antes da intervenção (  $p = 0,3413$ );
- b) Diferem estatisticamente na segunda semana (  $p = 0,0116$ );
- c) Não diferem estatisticamente na décima quarta semana (  $p = 0,0839$ );

Comparações entre os grupos ao longo do tempo

Label	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr >  t
14 Semanas vs Inicial x Ativo vs Placebo	-5,0981	4,5759	38,3	-1,11	0,2722
2 Semanas vs Inicial x Ativo vs Placebo	-10,1667	4,4168	38	-2,30	0,0269
14 Semanas vs 2 Semanas x Ativo vs Placebo	5,0685	4,5759	38,3	1,11	0,2749

Do resultado do ajuste do modelo temos que:

- a) a diferença do HARS médio, dos pacientes do grupo ativo, na 14<sup>a</sup> semana, com relação ao HARS médio na semana inicial teve um decréscimo não estatisticamente significativo quando comparado à diferença do HARS médio dos pacientes do grupo placebo, no mesmo período (  $p = 0,2722$ ).
- b) a diferença do HARS médio, dos pacientes do grupo ativo, na 2<sup>a</sup> semana, com relação ao HARS médio na semana inicial teve um decréscimo estatisticamente maior quando comparado à diferença do HARS médio dos pacientes do grupo placebo, no mesmo período (  $p = 0,0269$ ). Ou seja, pacientes do grupo ativo tiveram uma redução em média de 10,2 pontos no HARS quando comparados aos pacientes do grupo placebo, no período de duas semanas.
- c) a diferença do HARS médio, dos pacientes do grupo ativo, na 14<sup>a</sup> semana, com relação ao HARS médio na segunda semana teve um acréscimo não significativo quando comparado à diferença do HARS médio dos pacientes do grupo placebo, no mesmo período (  $p = 0,2749$ ).

Beck anxiety Inventory (BAI)Significância dos efeitos fixos – grupo, tempo e interação entre grupo e tempo

Efeito	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
Grupo	1	20	0,38	0,5440
Tempo	2	38,3	16,15	<,0001
Grupo X *Tempo	2	38,3	3,14	0,0545

Do resultado do ajuste do modelo concluímos que o BAI médio dos pacientes:

- a) Não difere entre os dois grupos, independente do tempo ( $p = 0,5440$ );
- b) Difere entre os tempos considerados, independente das situações ( $p < 0,0001$ )
- c) A interação entre grupo e tempo não é significativa ( $p = 0,0545$ ), isto é, o comportamento do BAI médio nas duas situações consideradas não difere entre os tempos avaliados;

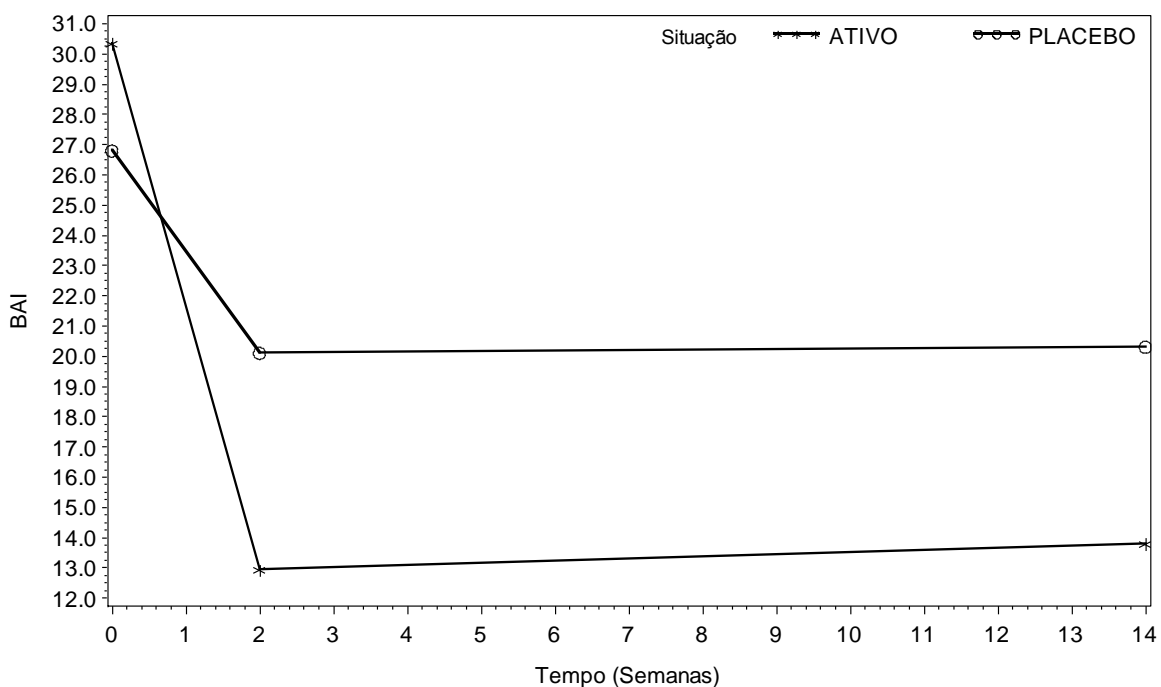


Gráfico 5: Médias Ajustadas por Situação, ao longo das semanas avaliadas – Escala BAI

Do gráfico acima percebemos que os valores médios do BAI para aqueles pacientes do grupo placebo, apresenta uma leve queda do tempo inicial para a segunda semana e pouco se altera até o final de 14 semanas.. No entanto, os valores médios de BAI para os pacientes do grupo ativo, apresenta uma forte queda do tempo inicial para a segunda semana e pouco se altera até o final de 14 semanas.

Comparações intra-grupo*Placebo*

Label	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr >  t
Apenas no Placebo - 2 Semanas vs Inicial	-6,7000	3,5072	38,1	-1,91	0,0636
Apenas no Placebo - 14 Semanas vs Inicial	-6,4947	3,6444	38,4	-1,78	0,0826
Apenas no Placebo - 14 Semanas vs 2 Semanas	0,2053	3,6444	38,4	0,06	0,9554

Do resultado do ajuste do modelo concluímos que o BAI médio dos pacientes no grupo placebo

- a) Não difere estatisticamente da segunda semana para a semana inicial ( $p = 0,0636$ );
- b) Não difere estatisticamente da décima quarta semana para a segunda semana ( $p = 0,9554$ );
- c) Não difere estatisticamente da décima quarta semana para a semana inicial ( $p = 0,0826$ );

*Ativo*

Label	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr >  t
Apenas no Ativo - 2 Semanas vs Inicial	-17,4167	3,2017	38,1	-5,44	<,0001
Apenas no Ativo - 14 Semanas vs Inicial	-16,5562	3,3045	38,3	-5,01	<,0001
Apenas no Ativo - 14 Semanas vs 2 Semanas	0,8604	3,3045	38,3	0,26	0,7960

Do resultado do ajuste do modelo concluímos que o BAI médio dos pacientes no grupo ativo

- a) Difere estatisticamente da segunda semana para a semana inicial ( $p < 0,0001$ ). O escore médio apresenta um decréscimo de 17,42 pontos;
- b) Não difere estatisticamente da décima quarta semana para a segunda semana ( $p = 0,7960$ );
- c) Difere estatisticamente da décima quarta semana para a semana inicial ( $p < 0,0001$ ). O escore médio apresenta um decréscimo de 16,6 pontos;

Comparações entre os grupos em um determinado tempo

Efeito	Tempo	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
Ativo x Placebo	0	1	30	0,33	0,5684
Ativo x Placebo	2	1	30	1,37	0,2502
Ativo x Placebo	14	1	32	1,09	0,3048

Do resultado do ajuste do modelo concluímos que o BAI médio dos pacientes do grupo ativo comparados aos dos pacientes do grupo placebo:

- a) Não diferem estatisticamente antes da intervenção (  $p = 0,5684$ );
- b) Não diferem estatisticamente na segunda semana (  $p = 0,2502$ );
- c) Não diferem estatisticamente na décima quarta semana (  $p = 0,3048$ );

Comparações entre os grupos ao longo do tempo

Label	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr >  t
14 Semanas vs Inicial x Ativo vs Placebo	-10,0616	4,9195	38,4	-2,05	0,0477
2 Semanas vs Inicial x Ativo vs Placebo	-10,7167	4,7488	38,1	-2,26	0,0299
14 Semanas vs 2 Semanas x Ativo vs Placebo	0,6551	4,9195	38,4	0,13	0,8948

Do resultado do ajuste do modelo temos que:

- a) A diferença do BAI médio, dos pacientes do grupo ativo, na 14<sup>a</sup> semana, com relação ao BAI médio na semana inicial teve um decréscimo estatisticamente maior quando comparado à diferença do BAI médio dos pacientes do grupo placebo, no mesmo período (  $p = 0,0477$ ). Ou seja, pacientes do grupo ativo tiveram uma redução em média de 10,06 pontos no BAI quando comparados aos pacientes do grupo placebo, no período de quatorze semanas.
- b) A diferença do BAI médio, dos pacientes do grupo ativo, na 2<sup>a</sup> semana, com relação ao BAI médio na semana inicial teve um decréscimo estatisticamente maior quando comparado à diferença do BAI médio dos pacientes do grupo placebo, no mesmo período (  $p = 0,0299$ ). Ou seja, pacientes do grupo ativo tiveram uma redução em média de 10,7 pontos no BAI quando comparados aos pacientes do grupo placebo, no período de duas semanas.
- c) A diferença do BAI médio, dos pacientes do grupo ativo, na 14<sup>a</sup> semana, com relação ao BAI médio na segunda semana inicial teve um decréscimo não significativo quando comparado à diferença do BAI médio dos pacientes do grupo placebo, no mesmo período (  $p = 0,8948$ ).



#### 5.4.3.4 Avaliação da Melhora Clínica Global

##### *Clinical Global Improvement Scale – Severity (CGI-S)*

##### Significância dos efeitos fixos – grupo, tempo e interação entre situação e tempo

Teste dos efeitos fixos				
Efeito	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
grupo	1	20,2	4,13	0,0555
tempo	2	38,4	36,31	<,0001
Grupo Xtempo	2	38,4	15,42	<,0001

Do resultado do ajuste do modelo concluímos que o CGIS médio dos pacientes:

- a) Não difere entre os dois grupos, independente do tempo ( $p = 0,0555$ );
- b) Difere entre os tempos considerados, independente das situações ( $p < 0,0001$ )
- c) A interação entre grupo e tempo é significativa ( $p < 0,0001$ ), isto é, o comportamento do CGIS médio nos duas situações consideradas difere entre os tempos avaliados;

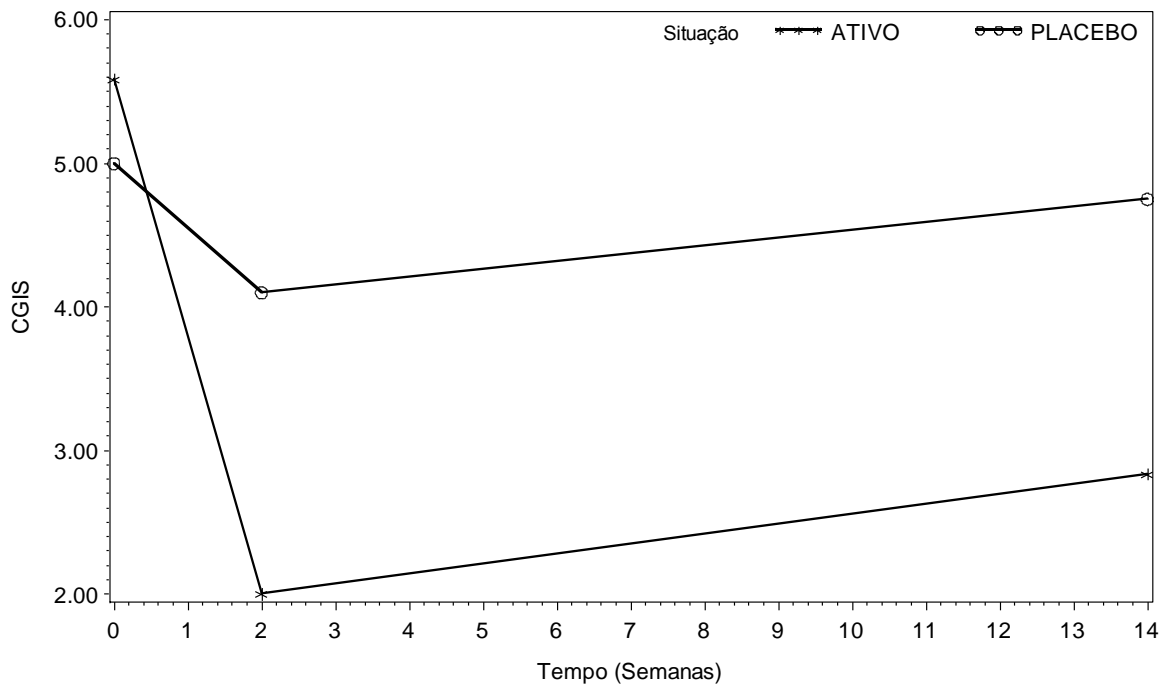


Gráfico 6: Médias Ajustadas por Situação, ao longo das semanas avaliadas – Escala CGI-S

Do gráfico acima percebemos que os valores médios do CGI-S para aqueles pacientes do grupo placebo, pouca se altera ao longo das semanas avaliadas. No entanto, os valores médios de CGI-S para os pacientes do grupo ativo, apresenta uma forte queda do tempo inicial para a segunda semana e pouco se altera até o final de 14 semanas

Comparações intra-grupo*Placebo*

Label	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr >  t
Apenas no Placebo - 2 Semanas vs Inicial	-0,9000	0,3953	38,2	-2,28	0,0285
Apenas no Placebo - 14 Semanas vs Inicial	-0,2501	0,4106	38,6	-0,61	0,5460
Apenas no Placebo - 14 Semanas vs 2 Semanas	0,6499	0,4106	38,6	1,58	0,1216

Do resultado do ajuste do modelo concluímos que o CGIS médio dos pacientes no grupo placebo

- a) Difere estatisticamente da segunda semana para a semana inicial ( $p = 0,0285$ ). O escore médio apresenta um decréscimo médio de 0,9 pontos;
- b) Não difere estatisticamente da décima quarta semana para a segunda semana ( $p = 0,5460$ );
- c) Não difere estatisticamente da décima quarta semana para a semana inicial ( $p = 0,1216$ );

*Ativo*

Label	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr >  t
Apenas no Ativo - 2 Semanas vs Inicial	-3,5833	0,3608	38,2	-9,93	<,0001
Apenas no Ativo - 14 Semanas vs Inicial	-2,7502	0,3723	38,5	-7,39	<,0001
Apenas no Ativo - 14 Semanas vs 2 Semanas	0,331	0,723	38,5	2,24	0,0311

Do resultado do ajuste do modelo concluímos que o CGIS médio dos pacientes no grupo ativo

- a) Difere estatisticamente da segunda semana para a semana inicial ( $p < 0,0001$ ). O escore médio apresenta um decréscimo médio de 3,6 pontos;
- b) Difere estatisticamente da décima quarta semana para a segunda semana ( $p = 0,0311$ ). O escore médio apresenta um acréscimo médio de 0,8 pontos;
- c) Difere estatisticamente da décima quarta semana para a semana inicial ( $p < 0,0001$ ). O escore médio apresenta um decréscimo médio de 2,7 pontos;

Comparações entre os grupos em um determinado tempo

Efeito	tempo	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
Ativo vs Placebo	0	1	32,3	0,83	0,3692
Ativo vs Placebo	2	1	32,3	10,75	0,0025
Ativo vs Placebo	14	1	34,5	8,52	0,0061

Do resultado do ajuste do modelo concluímos que o CGIS médio dos pacientes do grupo ativo comparados aos dos pacientes do grupo placebo:

- a) Não diferem estatisticamente antes da intervenção (  $p = 0,3692$ );
- b) Diferem estatisticamente na segunda semana (  $p = 0,0025$ );
- c) Diferem estatisticamente na décima quarta semana (  $p = 0,0061$ );

Comparações entre os grupos ao longo do tempo

Label	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr >  t
14 Semanas vs Inicial x Ativo vs Placebo	-2,5001	0,5542	38,6	-4,51	<,0001
2 Semanas vs Inicial x Ativo vs Placebo	-2,6833	0,5352	38,2	-5,01	<,0001
14 Semanas vs 2 Semanas x Ativo vs Placebo	0,1832	0,5542	38,6	0,33	0,7428

Do resultado do ajuste do modelo temos que:

- a) A diferença do CGIS médio, dos pacientes do grupo ativo, na 14<sup>a</sup> semana, com relação ao CGIS médio na semana inicial teve um decréscimo estatisticamente maior quando comparado à diferença do CGIS médio dos pacientes do grupo placebo, no mesmo período (  $p < 0,0001$ ). Ou seja, pacientes do grupo ativo tiveram uma redução em média de 2,5 pontos no CGIS quando comparados aos pacientes do grupo placebo, no período de quatorze semanas.
- b) A diferença do CGIS médio, dos pacientes do grupo ativo, na 2<sup>a</sup> semana, com relação ao CGIS médio na semana inicial teve um decréscimo estatisticamente maior quando comparado à diferença do CGIS médio dos pacientes do grupo placebo, no mesmo período (  $p < 0,0001$ ). Ou seja, pacientes do grupo ativo tiveram uma redução em média de 2,7 pontos no CGIS quando comparados aos pacientes do grupo placebo, no período de duas semanas.
- c) A diferença do CGIS médio, dos pacientes do grupo ativo, na 14<sup>a</sup> semana, com relação ao CGIS médio na segunda semana inicial teve um acréscimo não significativo quando comparado à diferença do CGIS médio dos pacientes do grupo placebo, no mesmo período (  $p = 0,7428$ ).

## 5.4.3.5 Resultado das Correlações

Correlação entre as mudanças dos escores da YBOCS e HDRS

Pearson Correlation Coefficients, N = 22 Prob >  r  under H0: Rho=0		
	mudanca_ybo cs1	mudanca_HDRS- D1
mudanca_ybocs1	1,00000	0,35326  0,1068
mudanca_HDRS1	0,35326  0,1068	1,00000

Pearson Correlation Coefficients, N = 20 Prob >  r  under H0: Rho=0		
	mudanca_ybo cs2	mudanca_HDR S2
mudanca_ybo cs2	1,00000	0,27356  0,2432
mudanca_HD RS2	0,27356  0,2432	1,00000

## Resultados

- a) Correlação da mudança do momento 1 para o basal entre ybocs e hdrs foi igual a 0,3526,  $p = 0,1068$ .
- b) Correlação da mudança do momento 2 para o basal entre ybocs e hdrs foi igual a 0,27356,  $p = 0,2432$ .

Correlação entre as mudanças dos escores da YBOCS e HARS

Pearson Correlation Coefficients, N = 22 Prob >  r  under H0: Rho=0		
	mudanca_yboc s1	mudanca_HARS 1
mudanca_yboc s1	1,00000	0,74324  <.0001
mudanca_HaR S1	0,74324  <.0001	1,00000

Pearson Correlation Coefficients, N = 20 Prob >  r  under H0: Rho=0		
	mudanca_ybocs2	mudanca_HaRS2
mudanca_ybocs2	1,00000	0,49739  0,0257
mudanca_HaRS2	0,49739  0,0257	1,00000

Resultados

- a) Correlação da mudança do momento 1 para o basal entre ybocs e hars foi igual a 0,74324,  $p < 0,0001$ .
- b) Correlação da mudança do momento 2 para o basal entre ybocs e hars foi igual a 0,49739,  $p = 0,0257$ .



Correlação entre as mudanças dos escores da YBOCS e CGI-S

Pearson Correlation Coefficients, N = 22 Prob >  r  under H0: Rho=0		
	mudanca_cgis1	mudanca_ybocs1
mudanca_cgis1	1,00000	0,70198 0,0003
mudanca_ybocs1	0,70198 0,0003	1,00000

Pearson Correlation Coefficients, N = 20 Prob >  r  under H0: Rho=0		
	mudanca_cgis2	mudanca_ybocs2
mudanca_cgis2	1,00000	0,75341 0,0001
mudanca_ybocs2	0,75341 0,0001	1,00000

Resultados

- a) Correlação da mudança do momento 1 para o basal entre cgis e ybocs foi igual a 0,70198,  $p = 0,0003$ .
- b) Correlação da mudança do momento 2 para o basal entre cgis e ybocs foi igual a 0,75341,  $p = 0,0001$ .

## **6 EFEITOS COLATERAIS**

As sessões de TMS foram bem toleradas. Os principais efeitos colaterais foram cefaléia (n = 3) e dor no couro cabeludo localizada (n = 2). Não houve, complicações neurológicas ou queixas subjetivas sobre a memória ou deficiências de concentração.

## 7 DISCUSSÃO

### Questões metodológicas

Este foi o primeiro ensaio clínico controlado, randomizado e duplo-cego que manteve o desenho do estudo até o terceiro mês de acompanhamento, a fim de verificar tanto a eficácia da inibição da área motora suplementar com estimulação magnética transcraniana de repetição quanto a duração do efeito clínico. Durante o estudo houve dois *drop outs* por abandono e não por efeitos colaterais. A interpretação dos resultados é restrita ao pequeno tamanho da amostra, limitando a generalização dos resultados. No entanto, este estudo corrobora pesquisas anteriores e pode servir para futuras meta-análises e conclusões mais definitivas sobre este sitio de tratamento.

### Variáveis relacionadas com a doença

Dois pontos chamam a atenção quanto às variáveis relacionadas a doença. Primeiramente a média de duração da doença: 17 anos no grupo ativo e 19.5 anos no grupo controle. Apesar de não haver diferença estatística entre os grupos, esse dado sugere uma amostra composta por pacientes crônicos, que costumam também serem mais refratários ao tratamento.

Outro ponto importante é a média da pontuação da escala YBOCS tanto no grupo controle (31,8) quanto no ativo (36). Esse dado sugere que a amostra era composta em média por pacientes com gravidade da doença de moderada a grave.

### Eficácia

Nossos resultados são consistentes com os encontrados nos ensaios anteriores (141,143). A taxa de resposta no grupo ativo com duas semanas foi de 46,29 % (  $p < 0,001$  ) e com 14 semanas 37,6% (  $p < 0,001$  ). Considerando que a amostra era composta por pacientes crônicos e de moderados a gravemente enfermos, consideramos esta taxa de resposta bastante significativa para estes pacientes.

Considerando as características clínicas da amostra (cronicidade e gravidade dos pacientes), a taxa de resposta observada no presente estudo pode ser considerada mais favorável quando comparada às taxas de respostas com medicamentos (146). A resposta ao tratamento placebo foi baixa, porém este achado está em consonância com os achados que pacientes com TOC apresentam uma baixa resposta ao placebo (147).

Assim também como nos ensaios clínicos anteriores (140,142) , nosso estudo mostrou uma tendência à resposta clínica dos sintomas depressivos e uma melhora significativa dos sintomas ansiosos com o tratamento. Poderia ser aventada a hipótese de que a resposta clínica dos sintomas obsessivo-compulsivos fosse devida a efeitos antidepressivos da EMTr, mas as mudanças na escala YBOCS não foram correlacionadas com as alterações nas escalas de depressão. Em vez disso, houve uma forte correlação entre a mudança na escala YBOCS com as escalas de ansiedade com 2 semanas de tratamento, o que era esperado, pois com a melhora dos sintomas obsessivo-compulsivos há também naturalmente uma redução da ansiedade geral, e uma forte correlação entre a YBOCS e a CGI-S, pois uma vez melhorando os sintomas obsessivos e compulsivos, a funcionalidade global do paciente também melhora.

O fato de que as mudanças na escala YBOCS não estão correlacionadas com as alterações nas escalas de depressão reforça a hipótese de que a inibição da área motora suplementar possa ter um efeito específico sobre o TOC, com uma melhora secundária nos sintomas depressivos e ansiosos em geral.

Estudos neurofisiológicos e de neuroimagem recentes sugerem que áreas pré-motoras e motoras estão hiperativas no TOC (132, 133, 49). No entanto, não se sabe se esta hiperatividade representa parte da fisiopatologia do TOC, ou se pode representar apenas um mecanismo compensatório. Estudos que avaliaram a excitabilidade cortical (142) durante o tratamento do transtorno obsessivo compulsivo, com EMTr de baixa frequência na área motora suplementar mostram uma normalização da hiperexcitabilidade nos pacientes respondedores ao tratamento. Quer seja a hiperatividade funcional relacionada com a fisiopatologia do TOC ou represente apenas um mecanismo compensatório, a melhora clínica dos pacientes provavelmente está associada à normalização dessa hiperexcitabilidade. Estudos futuros são necessários para comprovar tal ligação.

Apesar dos bons resultados, o estudo teve algumas limitações. De acordo com Loo (148), um tratamento placebo ideal para a técnica de EMTr deve cumprir três condições: 1) não produzir estimulação cortical, 2) produzir sensações acústicas e sensoriais idênticas ao estímulo real; 3) ter a mesma forma e o mesmo posicionamento no crânio que a bobina ativa. A bobina placebo utilizada no estudo, mesmo representando “o estado da arte” em termos de EMT placebo, produzia um som semelhante à bobina ativa, tinha a mesma forma e era colocada no mesmo local que a bobina ativa, mas não produzia a mesma sensação tátil. Devido a esta última característica, para evitar que os pacientes do grupo controle suspeitassem que pudessem estar sendo submetidos ao tratamento placebo, foram excluídos do estudo todos os pacientes que já tivessem sido submetidos à EMTr real antes da pesquisa.

Outro fato importante a salientar é o fato de que apesar da bobina placebo ser fornecida com uma placa de metal que impede o campo magnético de penetrar no córtex, não se pode garantir que não ocorra estimulação cortical, ainda que mínima. Esta estimulação mínima, teoricamente (porém muito improvavelmente) poderia interferir nos resultados obtidos no grupo placebo. Porém, nossos resultados do grupo placebo foram baixos e compatíveis com os estudos envolvendo placebo nos pacientes com TOC. Apesar de não ter ocorrido alteração nas medicações dos pacientes antes e durante o tratamento, não se pode excluir a possibilidade de que haja ocorrido um sinergismo entre a EMTr e os medicamentos utilizados pelos pacientes. Para melhor controle desta variável, sugere-se, dentro dos preceitos éticos, que estudos com pacientes sem medicamentos possam ser realizados no futuro.

Outro ponto importante é a falta de técnicas de neuroimagem e neurofisiológicas nos estudos até o presente. Estas técnicas auxiliariam na compreensão da correlação entre a melhora clínica dos pacientes e as respostas neuronais específicas, e também o mecanismo de ação da EMTr sobre a área motora suplementar.

## 8 CONCLUSÕES

Nosso estudo mostrou uma eficácia significativa de 10 sessões de EMTr em baixa frequência na área motora suplementar, com manutenção dos efeitos clínicos até o terceiro mês, além de uma melhora importante no funcionamento global dos pacientes. Portanto, fica confirmada a hipótese de que a inibição da área motora suplementar com EMTr tem um efeito específico sobre os sintomas do TOC.

Em termos de efeitos colaterais e tolerabilidade, a inibição da área motora suplementar com EMTr pode ser considerada segura e bem tolerada. O principal efeito colateral relatado foi cefaléia (n = 3) e não houve alterações nas funções cognitivas.

## 9 REFERÊNCIAS

1. Leckman JF, Grice DE, Boardman J, Zhang H, Vitale A, Bondi C, et al. Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiat* 1997;154(7):911–7.
2. Berrios GE. Historia de los trastornos obsesivos. In: Ruiloba J, Berrios G, editors. 2<sup>nd</sup> edition. *Estados obsesivos*. Barcelona: Masson; 1995; 1–14.
3. Salgado P, Turón VJ, Olivares J. Epidemiologia e historia natural de los transtornos obsesivo-compulsivos. In: Ruiloba JV, Berrios GE editors. 2<sup>nd</sup> edition. *Estados Obsesivos*. Barcelona: Masson; 1995; 15-26.
4. Yaryura-Tobias JA, Neziroglu FA. *Obsessive Compulsive Disorder Spectrum: pathogenesis, diagnosis, and treatment*. Washington (DC): American Psychiatric Press; 1997.
5. Almeida N, Mari JJ, Coutinho E, França JF, Fernandes JG, Andreoli SB, et al. Estudo multicêntrico de morbidade psiquiátrica em áreas urbanas brasileiras (Brasília, São Paulo, Porto Alegre). *Rev. ABP-APAL*. 1992;14(3):93-104.
6. Miguel EC, Rauch SL, Jenike MA. Obsessive-Compulsive Disorder. *Psych Clin North Am* 1997; 20(4):863-884.
7. Organização Mundial da Saúde (OMS). *Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde: 10a revisão*. São Paulo: Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português. EDUSP; 1995. v. 1.
8. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR*. (First Ed.). American Psychiatric Association; 2000:943.
9. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* . 2007 Jul;164(7 Suppl):1-56.
10. Rosario-Campos MC, Leckman JF, Mercadante MT, Shavitt RG, Prado HS, Sada P, et al. Adults With Early-Onset Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiat* [Internet]. 2001;158(11):1899–1903.

11. Skoog G, Skoog I. A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiat* 1999;56(2):121-127.
12. Chacon P, Hounie A, Rosario MC, Miguel EC. Características psicopatológicas do transtorno obsessivo-compulsivo e seus subgrupos. In: *Princípios e prática em transtornos do espectro obsessivo-compulsivo*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2007; 14-29.
13. Miguel EC, Do Rosário-Campos MC, Prado HS, Do Valle R, Rauch SL, Coffey BJ, et al. Sensory phenomena in obsessive-compulsive disorder and Tourette's disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2000;61(2):150-1566.
14. Leckman JF, Grice DE, Barr LC, De Vries AL, Martin C, Cohen DJ, et al. Tic-related vs. non-tic-related obsessive compulsive disorder. *Anxiety*. 1994;1(5):208–15.
15. Mathis MA, Diniz JB, Rosário MC, Torres AR, Hoexter M, Hasler G, et al. What is the optimal way to subdivide obsessive compulsive disorder? *CNS Spectrums* 2006;11(10):762-768.
16. Mathis MA, Do Rosario MC, Diniz JB, Torres AR, Shavitt RG, Ferrão YA, et al. Obsessive-compulsive disorder: influence of age at onset on comorbidity patterns. *European psychiatry the journal of the Association of European Psychiatrists* 2008;23(3):187–94.
17. Diniz JB, Rosario-Campos MC, Hounie AG, Curi M, Shavitt RG, Lopes AC, et al. Chronic tics and Tourette syndrome in patients with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Psychiatric Research*. 2006;40(6):487–93.
18. Rosario-Campos MC, Leckman JF, Curi M, Quatrano S, Katsovitch L, Miguel EC, et al. A family study of early-onset obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 2005; Jul 5;136B(1):92–7.
19. Niederauer KG, Braga DT, Souza FPD, Meyer E, Cordioli AV. Quality of life in individuals with obsessive-compulsive disorder: a review. *Rev Bras Psiquiatr* 2007;29(3):271-8.



20. Diniz JB, Rosario-Campos MC, Shavitt RG, Curi M, Hounie AG, Brotto SA, et al. Impact of age at onset and duration of illness on the expression of comorbidities in obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2004;65(1):22–7.
21. Bienvenu OJ, Samuels JF, Riddle MA, Hoehn-Saric R, Liang KY, Cullen BA, et al. The relationship of obsessive-compulsive disorder to possible spectrum disorders: results from a family study. *Biological Psychiatry* 2000;48(4):287–93.
22. Raffin AL, Guimarães Fachel JM, Ferrão YA, Pasquoto De Souza F, Cordioli AV. Predictors of response to group cognitive-behavioral therapy in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *European Psychiatry the Journal of the Association of European Psychiatrists* 2009;24(5):297–306.
23. Storch EA, Merlo LJ, Larson MJ, Geffken GR, Lehmkuhl HD, Jacob ML, et al. Impact of comorbidity on cognitive-behavioral therapy response in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2008;47(5):583–92.
24. Ginsburg GS, Kingery JN, Drake KL, Grados MA. Predictors of treatment response in pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:868-78.
25. Miguel EC, Ferrão YA, Rosário MC, Mathis MA, Torres AR, Fontenelle LF, et al. The Brazilian Research Consortium on Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders: recruitment, assessment instruments, methods for the development of multicenter collaborative studies and preliminary results. *Rev Bras Psiquiatr* 2008;30:185-96.
26. Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 2001;158:1568-78.
27. Van Grootheest DS, Cath DC, Beekman AT, Boomsma DI. Twin studies on obsessive-compulsive disorder: a review. *Twin Res Hum Genet* 2005;8:450-8.
28. Hanna GL, Fingerlin TE, Himle JA, Boehnke M. Complex segregation analysis of obsessive-compulsive disorder in families with pediatric probands. *Hum Hered* 2005;60:1-9.

29. Pauls DL. The genetics of obsessive compulsive disorder: a review of the evidence. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2008;148C:133-9.
30. Leckman JF. Phenomenology of tics and natural history of tic disorders. *Brain Dev* 2003;25(suppl 1):524-8.
31. Willour VL, Yao Shugart Y, Samuels J, Grados M, Cullen B, Bienvenu III OJ, et al. Replication study supports evidence for linkage to 9p24 in obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet* 2004;75(3):508–13.
32. Shugart YY, Samuels J, Willour VL, Grados MA, Greenberg BD, Knowles JA, et al. Genomewide linkage scan for obsessive-compulsive disorder: evidence for susceptibility loci on chromosomes 3q, 7p, 1q, 15q, and 6q. *Mol Psychiatry* 2006;11:763-70.
33. Samuels J, Shugart YY, Grados MA, Willour VL, Bienvenu OJ, Greenberg BD, et al. Significant linkage to compulsive hoarding on chromosome 14 in families with obsessive-compulsive disorder: results from the OCD Collaborative Genetics Study. *Am J Psychiatry* 2007;164:493-9.
34. Hemmings SM, Stein DJ. The current status of association studies in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2006;29:411–44.
35. Stewart SE, Fagerness JA, Platko J, Smoller JW, Scharf JM, Illmann C, et al. Association of the SLC1A1 glutamate transporter gene and obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007;144b:1027-33.
36. Sheppard DM, Bradshaw JL, Purcell R, Pantelis C. Tourette's and comorbid syndromes: obsessive compulsive and attention deficit hyperactivity disorder. A common etiology? *Clin Psychol Rev* 1999;19(5):531-52.
37. Baxter LR Jr, Schwartz JM, Mazziotta JC, Phelps ME, Pahl JJ, Guze BH, et al. Cerebral glucose metabolic rates in non-depressed patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1988;145:1560-3.
38. Jenike MA, Breiter HC, Baer L, Kennedy DN, Savage CR, Olivares MJ, et al. Cerebral structural abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a quantitative morphometric magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:625-32.

39. Machlin SR, Harris GJ, Pearlson GD, Hoehn-Saric R, Jeffery P, Camargo EE. Elevated medial-frontal cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients: a SPECT study. *Am J Psychiatry* 1991;148:1240-2.
40. Martinot JL, Allilaire JF, Mazoyer BM, Hantouche E, Huret JD, Legaut-Demare F, et al. Obsessive-compulsive disorder: a clinical, neuropsychological and positron emission tomography study. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82: 233-42.
41. McGuire PK, Bench CJ, Frith CD, Marks IM, Frackowiak RS, Dolan RJ. Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. *The British Journal of Psychiatry* 1994; 164(4): 459–68.
42. Nordahl TE, Benkelfat C, Semple WE, Gross M, King AC, Cohen RM. Cerebral glucose metabolic rates in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychopharmacol* 1989; 2: 23-8.
43. Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM, Baer L, Breiter HC, Savage CR, et al. Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 62-70.
44. Rubin RT, Villanueva-Meyer J, Ananth J, Trajmar PG, Mena I. Regional xenon 133 cerebral blood flow and cerebral technetium 99m-HMPAO uptake in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder and matched normal control subjects. Determination by high-resolution single-photon emission computed tomography. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 695-702.
45. Sawle GV, Hymas NF, Lees AJ, Frackowiak RS. Obsessional slowness: functional studies with positron emission tomography. *Brain* 1991; 114: 2191-202.
46. Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, Thelen SM, Sahakian BJ, Bullmore ET. Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2008; 32(3): 525–49.
47. Van Den Heuvel OA, Veltman DJ, Groenewegen HJ, Cath DC, Van Balkom AJLM, Van Hartskamp J, et al. Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatr* 2005; 62(3): 301–9.

48. Remijnse PL, Nielen MMA, Van Balkom AJLM, Cath DC, Van Oppen P, Uylings HBM, et al. Reduced orbitofrontal-striatal activity on a reversal learning task in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiat*. 2006; 63(11): 1225–36.
49. Yücel M, Harrison BJ, Wood SJ, Fornito A, Wellard RM, Pujol J, et al. Functional and biochemical alterations of the medial frontal cortex in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiat*. 2007; 64(8): 946–55.
50. Saxena S, Rauch SL. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2000; 57 Suppl 8(3): 26-5.
51. Hoehn-Saric R, Benkelfat C. Structural and functional brain imaging in OCD. In: Hollander E, Zohar J, Marazziti D, Oliver B editors. *Current Concepts in Obsessive-Compulsive Disorder*. New York: John Wiley and Sons. 1994; 183–211.
52. Schwartz JM, Stoessel PW, Baxter LR, Martin KM, Phelps ME. Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiat* 1996; 53(2): 109–13.
53. Piccinelli M, Pini S, Bellantuono C. Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorders: a meta-analytic review. *Br J Psychiatry* 1995; 166, 424-43.
54. Stein DJ, Spadaccini E, Hollander E. Meta-analysis of pharmacotherapy trials for obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacology* 1995; 10: 11-8.
55. Altemus M, Swedo SE, Leonard HL, Richter D, Rubinow DR, Potter WZ, et al. Changes in cerebrospinal fluid neurochemistry during treatment of obsessive-compulsive disorder with clomipramine. *Arch Gen Psychiat* 1994; 51(10): 794–803.
56. Leckman JF, Goodman WK, North WG, Chappell PB, Price LH, Pauls DL, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of oxytocin in obsessive-compulsive disorder. Comparison with Tourette's syndrome and healthy controls. *Arch Gen Psychiat* 1994; 51(10): 782–92.

57. Murray-Swank AB, Dixon L. Family psychoeducation as an evidence-based practice. *CNS Spectr* 2004; 9: 905-12.
58. Leong J, Cobham VE, de Groot J, McDermott B. Comparing different modes of delivery: a pilot evaluation of a family focused, cognitive-behavioral intervention for anxiety-disordered children. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009; 18: 231-9.
59. Prazeres AM, Souza WF, Fontenelle LF. Cognitive-behavior therapy for obsessive-compulsive disorder: a systematic review of the last decade. *Rev Bras Psiquiatr* 2007; 29: 262-70.
60. Ackerman DL, Greenland S. Multivariate meta-analysis of controlled drug studies for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 309-17.
61. Math SB, Janardhan Reddy YC. Issues in the pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1188-97.
62. Marazziti D, Golia F, Consoli G, Presta S, Pfanner C, Carlini M, et al. Effectiveness of long-term augmentation with citalopram to clomipramine in treatment-resistant OCD patients. *CNS Spectr* 2008; 13: 971-6.
63. Flament MF, Bisserte JC. Pharmacologic treatment of obsessive-compulsive disorder: comparative studies. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (Suppl 12):18-22.
64. Fontenelle LF, Nascimento AL, Mendlowicz MV, Shavitt RG, Versiani M. An update on the pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 563-83.
65. Gava I, Barbui C, Aguglia E, Carlino D, Churchill R, De Vanna M, et al. Psychological treatments versus treatment as usual for obsessive compulsive disorder (OCD). *Cochrane database of systematic reviews* 2007; (2): CD005333.
66. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, Coric V, Bracken MB, Leckman JF. A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 622-32.
67. Jenike MA. Neurosurgical treatment of obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl* 1998; 35: 79-90.

68. Pallanti S, Hollander E, Bienstock C, Koran L, Leckman J, Marazziti D, et al. Treatment non-response in OCD: methodological issues and operational definitions. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5: 181-91.
69. Gabriëls L, Nuttin B, Cosyns P. Applicants for stereotactic neurosurgery for psychiatric disorders: role of the Flemish advisory board. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 117: 381-9.
70. Lippitz BE, Mindus P, Meyerson BA, Kihlstrom L, Lindquist C. Lesion topography and outcome after thermocapsulotomy or gamma knife capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: relevance of the right hemisphere. *Neurosurgery* 1999; 44: 452-8.
71. Lopes AC. Capsulotomia ventro-capsular e ventro-estriatal por raios gama no transtorno obsessivo-compulsivo: avaliação inicial da eficácia e perfil de eventos adversos (tese). São Paulo: Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo; 2007; 277p.
72. Rück C, Karlsson A, Steele JD, Edman G, Meyerson BA, Ericson K, et al. Capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: long-term follow-up of 25 patients. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 914-21.
73. Greenberg BD, Gabriëls LA, Malone DA, Rezai AR, Friehs GM, Okun MS, et al. Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Nature Publishing Group* 2010; 15(1): 64–79.
74. Dougherty DD, Baer L, Cosgrove GR, Cassem EH, Price BH, Nierenberg AA, et al. Prospective long-term follow-up of 44 patients who received cingulotomy for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 269-75.
75. Hodgkiss AD, Malizia AL, Bartlett JR, Bridges PK. Outcome after the psychosurgical operation of stereotactic subcaudate tractotomy, 1979-1991. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995; 7(2): 230–4.

76. Kelly D, Richardson A, Mitchell-Heggs N, Greenup J, Chen C, Hafner RJ. Stereotactic limbic leucotomy: a preliminary report on forty patients. *Br J Psychiatry* 1973; 123: 141-8.
77. Hariz MI, Blomstedt P, Zrinzo L. Deep brain stimulation between 1947 and 1987: the untold story. *Neurosurgical Focus* 2010; 29(2):E1.
78. 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: 251-65.
79. Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med* 2008;359:2121-34.
80. Largus S. *De compositionibus medicamentorum*. Paris: Wechel, 1529.
81. Boggio PS. Efeitos da estimulação transcraniana por corrente continua sobre memória operacional e controle motor (tese). São Paulo: Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo; 2006. 123p.
82. Geddes LA. History of magnetic stimulation of the nervous system. *J Clin Neurophysiol* 1991; 8: 3-9.
83. Beer, B. Über den Aufraten einer objektive Lichtempfindung in magnetischen felde. *Klin. Wochenschr* 1902; 15: 108-9.
84. Barker AT. The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. In: *Transcranial Magnetic Stimulation. Proceedings in International Symposium on Transcranial Magnetic Stimulation* (Paulus, W.; Hallet, M.; Rossini, P.M; Rothwell, J.C., Eds.) Suplemento 51 do *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1999.
85. Bickford RG, Fremming BD. Neural stimulation by pulsed magnetic fields in animals and man. *Digest of the 6th International Conference on Medical Electronics and Biological Engineering*. Tokyo. Abstract 7-6, 1965.
86. Mills KR. *Magnetic stimulation of the human nervous system*. New York: Oxford University Press; 1999.

87. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1(8437): 1106–7.
88. George MS, Aston-Jones G. Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacol* 2010; 35(1): 301-16.
89. Nollet H, Van Ham L, Deprez P, Vanderstraeten G. Transcranial magnetic stimulation: review of the technique, basic principles and applications. *Vet J* 2003; 166: 28-42.
90. Horvath JC, Perez JM, Forrow L, Fregni F, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: a historical evaluation and future prognosis of therapeutically relevant ethical concerns. *J Med Ethics* 2011; 37(3): 137-43.
91. Kolbinger HM, Hoflich G, Hufnagel A, Moller H-J, Kasper S. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of major depression: a pilot study. *Hum Psychopharmacol* 1995; 10:305-310.
92. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallard OF, Catalá MD. Beneficial effects of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 1996; 348: 233-8.
93. Brunoni AR, Teng CT, Correa C, Imamura M, Brasil-Neto JP, Boechat R, et al. Neuromodulation approaches for the treatment of major depression: challenges and recommendations from a working group meeting. *Arq Neuropsiquiatr* 2010; 68(3): 433-51.
94. Day BL, Dressler D, Maertens De Noordhout A, Marsden CD, Nakashima K, Rothwell JC, et al. Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol* 1989; 412(1989): 449–73.
95. Hess CW, Mills KR, Murray NMF. Response in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol* 1987; 388: 397-419.
96. Patton HD, Amassian VE. Single and multiple unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol* 2001; 17: 345-63.



97. Hicks R, Burke D, Stephen J, Woodforth I. Corticospinal volleys evoked by electrical stimulation of human motor cortex after withdrawal of volatile anaesthetics. *J Physiol* 1992; 456: 393-404.
98. Burke D, Hick R, Gandevia SC, Stephen J, Woodforth I. Direct comparison of corticospinal volleys in human subjects to transcranial magnetic and electrical stimulation. *J Physiol* 1993;470:383-93.
99. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Insola A, Mazzone P, Tonali P, et al. Direct recordings of descending volleys after transcranial magnetic and electric motor cortex stimulation in conscious humans. *Electroen Clin Neuro*. 1999; 51: 120–6.
100. Amassian VE, Quirk GJ, Stewart M. A comparison of corticospinal activation by magnetic coil and electrical stimulation of monkey motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1990 Sep-Oct; 77(5): 390-401.
101. Edgley SA, Eyre JA, Lemon RN, Miller S. Comparison of activation of corticospinal neurons and spinal motor neurons by magnetic and electrical transcranial stimulation in the lumbosacral cord of the anaesthetized monkey. *Brain* 1997; 120: 839-53.
102. Kernell D, Wu CP. Responses of pyramidal tract to stimulation of the babbon's motor cortex. *J Physiol* 1967;191: 653-72.
103. Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, Tarazona F, Canete C, Catala MD. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J. Clin Neurophysiol* 1998; 15: 333-343.
104. Lappin JM, Ebmeier KP. Transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders: does TMS affect cortical function by long-term potentialization? In: Pascual-Leone A, Davey NJ, Rothwell J, Wassermann EM, Puri BK, editors. *Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation*. New York: 2002.
105. Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1997; 48(5): 1398–403.
106. George MS. Stimulating the brain. *Scientific American*. 2003; 289(3): 66–73.

107. Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 1367-1377.
108. Ben-Shachar D, Belmaker RH, Grisaru N, Klein E. Transcranial magnetic stimulation induces alterations in brain monoamines. *J Neural Transm* 1997; 104(2-3):191–7.
109. Lisanby, SH, belmaker, RH. Animal models of the mechanisms of action of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): comparisons with electroconvulsive shock (ECS). *Depress Anxiety* 2000; 12: 178-87.
110. Fujiki, M, Stewart, O. High-frequency transcranial magnetic stimulation mimics the effects of ECS in upregulating astroglial gene expression in the murine CCNS. *Brain Res Mol Brain Res* 1997; 44: 301-8.
111. Keck, ME. rTMS as a treatment strategy in psychiatric disorders: neurobiological concepts. *Suppl Clin Neurophysiol* 2003; 56: 100-116.
112. George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *NeuroReport* 1995; 6(14): 1853-6.
113. Teneback CC, Nahas Z, Speer AM, Molloy M, Stallings LE, Spicer KM, et al. Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in depression following two weeks of daily left prefrontal TMS. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 1999; 11(4): 426–35.115.
114. Loo C, Mitchell P, Sachdev P, McDarmont B, Parker G, Gandevia S. Double-Blind Controlled Investigation of Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Resistant Major Depression. *Am J Psychiat* 1999; 156(6): 946-8.
115. Li X, Nahas Z, Kozel FA, Anderson B, Bohning DE, George MS. Acute left prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed patients is associated with immediately increased activity in prefrontal cortical as well as subcortical regions. *Biol Psychiat* 2004; 55(9): 882–90.

116. Loo CK, Sachdev PS, Haindl W, Wen W, Mitchell PB, Croker VM, et al. High (15 Hz) and low (1 Hz) frequency transcranial magnetic stimulation have different acute effects on regional cerebral blood flow in depressed patients. *Psychol Med* 2003; 33(6): 997-1006.
117. Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Brasil-Neto J, Cohen LG, Hallett M. Effects of focal transcranial magnetic stimulation on simple reaction time to acoustic, visual and somatosensory stimuli. *Brain* 1992; 115: 1045-59.
118. Xia G, Gajwani P, Muzina DJ, Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ, Calabrese JR. Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression: focus on repetitive transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11:119-130.
119. Thielscher A, Kammer T. Linking physics with physiology in TMS: a sphere field model to determine the cortical stimulation site in TMS. *Neuroimage* 2002; 17(3): 1117-1130.
120. Roth Y, Zangen A, Hallett M: A coil design for transcranial magnetic stimulation of deep brain regions. *J Clin Neurophysiol* 2002; 19: 361-370.
121. Zangen A, Roth Y, Voller B, Hallett M: Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 775-779.
122. Roth Y, Amir A, Levkovitz Y, Zangen A. Three-dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure-8 and deep H-coils. *Clin Neurophysiol* 2007; 24(1): 31–8.
123. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009; 120(12): 2008–39.
124. Cadwell J. Principles of magnetoelectric stimulation. In: Chokroverty S, editor. *Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology*. Boston: Butterworth; 1989: 13–32.

125. Day BL, Dressler D, Maertens De Noordhout A, Marsden CD, Nakashima K, Rothwell JC, et al. Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol* 1989; 412: 449-73.
126. Eisen A. Cortical and peripheral nerve magnetic stimulation. *Methods Clin Neurophysiol* 1992; 3: 65-84.
127. Maccabee PJ, Amassian VE, Eberle LP, Cracco RQ. Magnetic coil stimulation of straight and bent amphibian and mammalian peripheral nerve in vitro: locus of excitation. *J Physiol* 1993; 460: 201-19.
128. Brasil-Neto JP, Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Cohen LG, Hallett M. Focal transcranial magnetic stimulation and response bias in a forced-choice task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 964-966.
129. Epstein CM, Schwartzberg DG, Davey KR, Sudderth DB. Localizing the site of magnetic brain stimulation in humans. *Neurology* 1990; 40(4): 666–70.
130. Murro A, Smith JR, King DW, Gallagher BB. A model for focal magnetic brain stimulation. *Int J Biomed Comput* 1992 Jul; 31(1): 37-43.
131. Pridmore S, Fernandes Filho JA, Nahas Z, Liberatos C, George MS. Motor threshold in transcranial magnetic stimulation: a comparison of a neurophysiological method and a visualization of movement method. *The journal of ECT*. 1998; 14(1): 25–7.
132. Greenberg BD, Ziemann U, Harmon A, Murphy DL, Wassermann EM. Decreased neuronal inhibition in cerebral cortex in obsessive-compulsive disorder on transcranial magnetic stimulation. *Lancet* 1998; 352(9131): 881–2.
133. Greenberg BD, Ziemann U, Corá-Locatelli G, Harmon A, Murphy DL, Keel JC, et al. Altered cortical excitability in obsessive-compulsive disorder. *Neurology* 2000; 54(1): 142–7.
134. Greenberg BD, George MS, Martin JD, Benjamin J, Schlaepfer TE, Altemus M, et al. Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Am Psychiatric Assoc* 1997; 154: 867-9.

135. Sachdev PS, McBride R, Loo CK, Mitchell PB, Malhi GS, Croker VM. Right versus left prefrontal transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: a preliminary investigation. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 981-4.
136. Alonso P, Pujol J, Cardoner N, Benlloch L, Deus J, Menchón JM, et al. Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1143–114.
137. Prasko J, Pasková B, Záleský R, Novák T, Kopecek M, Bares M, et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on symptoms in obsessive compulsive disorder. A randomized, double blind, sham controlled study. *Neuro endocrinology letters* 2006; 27(3): 327–32.
138. Sachdev P, Loo c, Mitchell P, Mcfarquhar T, Malhi, G. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Obsessive Compulsive Disorder: A double blind controlled investigation. *Psychological Medicine* 2007; 37(11): 1645-1650.
139. Sarkhel S, Sinhá, VK, Praharaj, SK. Adjunctive high-frequency right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) was not effective in obsessive-compulsive disorder but improved secondary depression. *J Anxiety Disord.* 2010; 24(5): 535-9.
140. Mantovani A, Lisanby SH, Pieraccini F, Ulivelli M, Castrogiovanni P. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *Int J Neuropsychopharmacol.* 2006; 9(1): 95-100.
141. Kang JI, Kim CH, Namkoong K, Lee CI, Kim SJ. A randomized controlled study of sequentially applied repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2009; 70(12): 1645-51.
142. Mantovani A, Simpson HB, Fallon BA, Rossi S, Lisanby SH. Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010; 13(2): 217–27.

143. Ruffini C, Locatelli M, Lucca A, Benedetti F, Insacco C, Smeraldi E. Augmentation effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex in drug-resistant obsessive-compulsive disorder patients: a controlled investigation. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2009; 11(5): 226-30.
144. Choi SH, Lee M, Wang Y, Hong B. Estimation of optimal location of EEG reference electrode for motor imagery based BCI using fMRI. *Conference Proceedings of the International Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* 2006; 1:1193–6.
145. Simpson HB, Huppert JD, Petkova E, Foa EB, Liebowitz MR. Response versus remission in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiat* 2006; 67(2): 269-276.
146. Soomro GM, Altman D, Rajagopal S, Oakley-Browne M. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive compulsive disorder (OCD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; (1): CD001765.
147. Huppert JD, Schultz LT, Foa EB, Barlow DH, Davidson JRT, Gorman JM, et al. Differential response to placebo among patients with social phobia, panic disorder, and obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiat* 2004; 161: 1485–1487.
148. Loo CK, Mitchell PB. A review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment for depression, and current and future strategies to optimize efficacy. *J Affect Disorders* 2005; 88(3): 255–67.

## ANEXO A – APROVAÇÃO DO PROJETO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/FS



Universidade de Brasília  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/FS

PGC  
Pablo

### PROCESSO DE ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Registro do Projeto no CEP: 49/09

Título do Projeto: “Avaliação da eficácia e tolerabilidade da inibição da área motora suplementar com estimulação magnética transcraniana de repetição no tratamento do transtorno obsessivo compulsivo”.

Pesquisador Responsável: Pablo Vinícius Oliveira Gomes

Data de Entrada: 29/05/2009

Com base na Resolução 196/96, do CNS/MS, que regulamenta a ética em pesquisa com seres humanos, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, após análise dos aspectos éticos e do contexto técnico-científico, resolveu **APROVAR** o projeto 49/09 com o título: “Avaliação da eficácia e tolerabilidade da inibição da área motora suplementar com estimulação magnética transcraniana de repetição no tratamento do transtorno obsessivo compulsivo”, analisado na 6ª Reunião Ordinária, realizada no dia 08 de junho de 2009.

O pesquisador responsável fica, desde já, notificada da obrigatoriedade da apresentação de um relatório semestral e relatório final sucinto e objetivo sobre o desenvolvimento do Projeto, no prazo de 1 (um) ano a contar da presente data (item VII.13 da Resolução 196/96).

Brasília, 31 de agosto de 2009.

Prof. Volnei Garrafa  
Coordenador do CEP-FS/UnB

## **ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa: “ Avaliação da eficácia da inibição da área motora suplementar com estimulação magnética transcraniana de repetição no tratamento do Transtorno Obsessivo Compulsivo”.

### **Os Motivos e os objetivos**

O motivo que nos leva a estudar o Transtorno Obsessivo-Compulsivo é que a maioria dos pacientes com esta doença, mesmo fazendo o tratamento com remédios, não conseguem melhorar, persistindo com os sintomas e tendo prejuízos em suas vidas como perda de emprego ou reprovações na escola. O objetivo desta pesquisa é verificar se este novo tratamento, chamado: estimulação magnética transcraniana, é eficaz para as pessoas que sofrem do transtorno obsessivo compulsivo, isto é, se vamos conseguir melhorar seus sintomas e sua qualidade de vida.

### **O procedimento**

Caso você participe, será necessário seu comparecimento à Clínica Olimpo ( CLN 207, bloco B primeiro andar), todos os dias, com exceção dos finais de semana, durante 10 dias. O procedimento será da seguinte forma: primeiramente, você será submetido (a) a uma entrevista, em que será preenchido um questionário sobre a gravidade dos seus sintomas. Então, será marcado o início das sessões. O tratamento será realizado com um equipamento denominado Estimulador Magnético Transcraniano. Uma bobina de plástico será colocada em sua cabeça e, através dela, um campo magnético penetrará no crânio e atingirá a área que supostamente está doente no transtorno obsessivo compulsivo. Nada disso é doloroso. Você simplesmente ouvirá um ruído cada vez que o aparelho emitir o campo magnético. Cada sessão tem a duração aproximada de 30 minutos.

Para que possamos ter certeza dos efeitos, alguns pacientes receberão o tratamento real e outros apenas um procedimento simulado, sem possibilidade de efeitos (o que é chamado “placebo” pelos cientistas); isso será determinado por computador e nem o voluntário nem o pesquisador saberão a que grupo cada voluntário pertencerá, até o final da pesquisa.

### **Os riscos e benefícios**

Este procedimento, aplicado a baixas frequências de estimulação como nesta pesquisa, não tem maiores riscos, e os efeitos indesejados mais comuns são: leves contrações do couro cabeludo durante as sessões e uma leve dor de cabeça após o tratamento. Não haverá mudanças das medicações ou das doses que você possa estar usando no momento do tratamento. Não há risco de piorar sua doença. Como benefício você poderá ter melhora dos seus sintomas, da sua capacidade de trabalhar e estudar e de se relacionar com outras pessoas.

### **Garantia de esclarecimento, Liberdade de recusa e garantia de sigilo**

Você será esclarecido (a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios. Em nenhum momento você será identificado. Os resultados



da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada na Clínica Olimpo e outra será fornecida a você.

### **Custos da participação e ressarcimento**

A participação no estudo não acarretará custos para você e pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro e o único custo que você terá, será o transporte para a realização das sessões.

### **Declaração do participante**

Fui informada (o) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações ou retirar-me da pesquisa se assim o desejar.

O pesquisador certificou-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais.

Fui informado (a) que o pesquisador responsável é o Dr. Pablo Vinicius Oliveira Gomes e em caso de dúvidas ou necessidade de assistência médica poderei entrar em contato na Clínica Olimpo: (61) 3222-6459.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Nome

Assinatura do Participante :

Data

Nome

Assinatura do Pesquisador :

Data

Nome

Assinatura da Testemunha :

Data