

NOVAS ABORDAGENS DA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA

CARLA ANDREIA BRANCO AMADO PIRES

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

ÁREA: NEUROCIRURGIA

TUTOR: PROFESSOR DOUTOR MARCOS BARBOSA

COTUTOR: DR. RICARDO PEREIRA

Correspondência eletrónica: andreiapiresbranco@hotmail.com

“ Para os males extremos só são eficazes os remédios intensos”

Hipócrates

Sumário

Resumo.....	1
<i>Abstract</i>	3
Introdução	5
Material e Métodos.....	7
Resultados	7
Discussão	8
A Origem da ECP.....	8
Mecanismos de ação subjacentes.....	10
Novas abordagens	12
Depressão major	12
Demência (Doença de Alzheimer).....	18
Distúrbios da Consciência.....	24
Distúrbios Alimentares	30
Comportamento aditivo	39
Conclusão	48
Agradecimentos	50
Referências bibliográficas.....	51

Resumo

Contextualização: As origens da técnica implicada na Estimulação Cerebral Profunda (ECP) estão fortemente ligadas à descoberta dos efeitos da estimulação elétrica de áreas cerebrais profundas realizadas durante neurocirurgias funcionais estereotáxicas lesionais.

O seu objetivo consiste em reequilibrar circuitos neuronais danificados, cujas alterações determinam défices neurológicos ou comportamentais. Trata-se de uma técnica de modulação, não lesiva e reversível, isto é, todo o dispositivo pode ser desligado sem cirurgia adicional ou mesmo removido.

Desde a década de 1990 que se tem vindo a renovar o interesse na ECP e a sua técnica tem sido melhorada e considerada uma ferramenta neuromodulatória clínica muito poderosa.

Atualmente, há uma utilização muito abrangente da ECP no tratamento, não só de perturbações do movimento incluindo o tremor associado à Doença de Parkinson (DP) e distonia, como também numa panóplia de outras patologias que suscitam interesse, nomeadamente Depressão major, Demência (Doença de Alzheimer (DA)), Distúrbios da Consciência, Distúrbios Alimentares (Anorexia Nervosa (AN) e Obesidade) e Comportamento Aditivo.

Objetivos: Analisar a evolução crescente da técnica em novas indicações e caracterizar a sua origem teórica e base experimental. Destacando o enquadramento presente da ECP, torna-se, ainda, fundamental referir os seus imensos benefícios no controlo eficaz de sintomas incapacitantes refratários a terapêutica médica (e cirúrgica), bem como alertar para as preocupações e limitações aquando da realização dos ensaios clínicos e efeitos adversos deste tratamento cirúrgico.

Material e Métodos: Com o intuito de investigar esta temática, procedeu-se à revisão da literatura publicada, recorrendo para tal à base de dados PUBMED. Inicialmente foram recolhidos artigos de 2009 a 2014, utilizando as palavras-chave *Deep brain stimulation*,

cruzando-a com cada uma das vertentes do tema do trabalho. Foram, ainda, utilizados artigos referenciados bibliograficamente pelos artigos originalmente escolhidos, mesmo datados anteriormente relativamente à pesquisa inicial. Encontram-se incluídos artigos de revisão, artigos originais, ensaios clínicos e debates. Foi, também, recolhida bibliografia referente a revistas indexadas na área da Neurocirurgia desde 2009 até a atualidade.

Resultados: Foi realizada uma avaliação e seleção rigorosa dos artigos mais relevantes com o intuito de fornecer informação mais completa sobre o tema deste trabalho e aprofundar a metodologia dos estudos publicados. Devido aos inúmeros artigos recolhidos a partir da pesquisa realizada, tornou-se fundamental abordar os principais estudos efetuados em cada subtema por ordem cronológica para uma melhor compreensão e validação dos mesmos.

Conclusão: No que diz respeito à aplicação da ECP, esta técnica em si tem uma ampla margem de progressão. Se considerarmos a multiplicidade de circuitos neuronais do cérebro que podem ser modulados através de impulsos elétricos, assim como a interpretação e a compreensão crescentes desses circuitos, percebemos que, esta técnica se torna numa alternativa mais eficaz e segura relativamente à cirurgia lesional, ainda que seja necessário um conhecimento mais profundo e preciso da técnica e rigor na escolha de “alvos terapêuticos” ótimos.

Palavras-chave: Estimulação Cerebral Profunda; Depressão Major; Demência (Doença de Alzheimer); Distúrbios da Consciência; Distúrbios Alimentares; Adição

Abstract

Background: The origins of Deep Brain Stimulation (DBS) are strongly linked to the discovery of electrical stimulation effects on deep brain areas performed during lesional stereotactic functional neurosurgery. Its aim is to rebalance damaged neural circuits, whose changes determine neurological or behavioral deficits. This is a non-injurious and reversible technique, since the entire device can be turned off without additional surgery or removed.

There has been renewed interest in DBS since 1990 and its technique has been improved and considered a very powerful neuromodulatory clinical tool.

Currently, there is a very comprehensive use of DBS in the treatment, not only for movement disorders including tremor associated with Parkinson's disease (PD) and dystonia as well as a host of other conditions including major Depression, Dementia (Alzheimer's Disease (AD)), Disorders of Consciousness, Eating Disorders (Anorexia Nervosa (AN) and Obesity) and Addictive Behavior.

Objectives: To analyze the increasing evolution of the technique in new indications and characterize its theoretical basis and experimental origin. Highlighting the present framework of the DBS, becomes essential to note their immense benefits in effective control of disabling symptoms refractory to medical (and surgical) therapy, and alert to possible side effects and to limitations affecting clinical trial development.

Material and Methods: A review of the published literature, resorting to PUBMED, was performed. Initially, articles from 2009 to 2014 were collected using keywords Deep brain stimulation, crossing it with each of the aspects of the theme of the work. Additional references from initially surveyed papers were also added. Review articles, original articles, clinical trials and debates were included. Literature from peer reviewed was also collected in the field of neurosurgery from 2009 to the present.

Results: A rigorous evaluation and selection of the most relevant articles in order to provide more complete information on the subject of this work and deepen the methodology of published studies was performed. Due to the numerous articles collected from the survey, it became base address key studies in each sub-theme in chronological order for better understanding and validation.

Conclusion: With regard to DBS utilization, the technique itself has a wide margin for improvement. If we consider the multiplicity of brain circuits in the brain which can be modulated by electrical impulses, as well as the interpretation and growing understanding of these circuits, we realize that this technique is becoming a more effective and safer alternative, although more knowledge and rigorous technique are needed in order to choose optimal "therapeutic targets".

Keywords: Deep Brain Stimulation; Major Depression; Dementia (Alzheimer's disease); Consciousness Disorders; Eating Disorders; Addiction

Introdução

Apesar do melhor tratamento médico disponível atualmente, muitos pacientes permanecem com dificuldades incapacitantes devido a distúrbios neurológicos e psiquiátricos. Nas últimas duas décadas, os avanços nas áreas de imagiologia e neurofisiologia contribuíram, não só para a reinterpretação de patologias neurológicas e psiquiátricas como “circuitopatias” mas também para detalhar os mecanismos subjacentes às manifestações clínicas das mesmas. Estes desenvolvimentos têm sido acompanhados pelos progressos das técnicas neurocirúrgicas, nomeadamente com a utilização cada vez mais alargada da ECP para recalibrar circuitos disfuncionais.

A ECP usa um dispositivo médico implantado cirurgicamente semelhante a um marca-passo cardíaco que fornece estimulação elétrica direta a determinadas áreas subcorticais do cérebro, de acordo com a patologia a abordar. A realização do procedimento utiliza métodos modernos de computação gráfica para o mapeamento estereotáxico, neuroimagem (tomografia computadorizada e ressonância magnética) e registo da atividade cerebral intraoperatória através de um microregisto eletrofisiológico.[1] A implantação dos elétrodos é feita, frequentemente, sob anestesia geral com os pacientes conscientes com o intuito de facilitar o mapeamento preciso. Exige precisão tecnológica e profissional. O objetivo consiste em reequilibrar circuitos neuronais danificados, cujas alterações determinam défices neurológicos ou comportamentais. O seguimento no pós-operatório é crucial no êxito da cirurgia, uma vez que o dispositivo permite o controlo externo e a titulação de parâmetros para efeitos clínicos, de acordo com as necessidades de cada paciente. A estimulação elétrica pode ser ajustada para otimizar benefícios clínicos e evitar efeitos adversos. No que diz respeito à avaliação do balanço risco-benefício, é importante clarificar que este procedimento está associado a riscos operatórios e peri-operatórios. Os efeitos adversos estão relacionados com três etapas cruciais: durante o procedimento cirúrgico, durante a aplicação da

estimulação ou com as consequências a longo prazo do dispositivo implantado. A hemorragia intracraniana é rara (1%-2%) enquanto a infecção e os efeitos adversos relacionados com a estimulação podem ocorrer até 9% dos pacientes.[1]

As etiologias dos distúrbios de condução são variadas e incluem: dano nos circuitos neuronais, perda de elementos e população neuronais assim como distúrbios na atividade funcional dos circuitos neuronais, através de descarga descontrolada em conjunto com atividade neuronal oscilatória patológica. Estes distúrbios podem ser temporários ou permanentes, intermitentes ou paroxísticos. Podem afetar circuitos cerebrais múltiplos separados espacialmente e temporalmente. A introdução de elétrodos e a aplicação de estimulação elétrica terapêutica nos circuitos disfuncionais não só permite o alívio dos sintomas mas também apresenta uma oportunidade única para sondar a função desses circuitos.[2]

A versatilidade desta técnica como sonda moduladora de circuitos neuronais está a tornar-se uma ferramenta muito poderosa no estudo do cérebro humano, detalhando ao pormenor a patofisiologia da disfunção do circuito disfuncional.[1,3]

Atualmente, há uma utilização muito abrangente da ECP no tratamento, não só de perturbações do movimento incluindo o tremor associado à DP e distonia como também numa panóplia de outras patologias nomeadamente Depressão major, Demência (DA), Distúrbios da Consciência, Distúrbios Alimentares (AN e Obesidade) e Comportamento Aditivo.

O objetivo deste trabalho final é rever a literatura existente destas novas abordagens acima citadas da técnica de ECP. Este artigo pretende, ainda, analisar a evolução crescente deste método neurocirúrgico e caracterizar a sua origem teórica e base experimental. Destacando o enquadramento presente da ECP, torna-se, ainda, fundamental referir os seus imensos benefícios no controlo eficaz de sintomas incapacitantes refratários a terapêutica

médica (e cirúrgica), bem como alertar para as preocupações e limitações aquando da realização dos ensaios clínicos e efeitos adversos que poderão decorrer destes.

Material e Métodos

Com o intuito de investigar esta temática, procedeu-se à revisão da literatura publicada, recorrendo para tal à base de dados PUBMED. Inicialmente foram recolhidos artigos de 2009 a 2014, utilizando as palavras-chave *Deep brain stimulation*, cruzando-a com cada uma das vertentes do tema do trabalho: *Major depression*, *Dementia (Alzheimer's disease)*, *Consciousness disorders*, *Eating disorders and Adiction*. Foram, ainda, utilizados artigos referenciados bibliograficamente pelos artigos originalmente escolhidos, mesmo datados anteriormente relativamente à pesquisa inicial. Encontram-se incluídos artigos de revisão, artigos originais, ensaios clínicos e debates. Foi, também, recolhida bibliografia referente a revistas indexadas na área da Neurocirurgia desde 2009 até a atualidade.

Resultados

Após avaliação metódica dos estudos e ensaios clínicos publicados até à data, foram selecionados os trabalhos mais relevantes com o intuito de fornecer uma informação mais completa sobre os temas deste artigo de revisão e aprofundar a metodologia dos estudos publicados. Os artigos foram abordados por ordem cronológica para uma melhor compreensão e validação dos mesmos. Foi realizada uma análise da evolução da técnica nas novas indicações, abordando a sua origem teórica e base anátomo-patológica experimental.

A estimulação elétrica em diversas regiões cerebrais profundas foi enquadrada como uma opção terapêutica opcional no controlo de sintomas refratários à terapia médica sendo considerado o balanço risco-benefício desta técnica em prol da segurança dos doentes submetidos a esta.

Discussão

A Origem da ECP

As primeiras intervenções neurocirúrgicas com o intuito de aliviar movimentos anormais e distúrbios psiquiátricos envolviam corte ou ablação dos circuitos neuronais, Victor Horsley, considerado o pai da neurocirurgia funcional, conseguiu, embora produzindo paralisia, cessar o movimento involuntário anormal, que ocorre na Coreia de Huntington, ao remover o córtex motor.[4] Em 1935, no segundo Congresso Internacional de Neurologia em Londres, Inglaterra, James Fulton relatou a atenuação do comportamento agressivo de primatas aquando da realização de lesões no lobo frontal destes. O neurologista português Egas Moniz, que assistiu ao congresso, regressou a Lisboa, onde com o apoio do neurocirurgião Almeida Lima, rapidamente transpôs o procedimento para pacientes com distúrbios psiquiátricos, alcançando um sucesso marcante no comportamento agressivo.[5] Numa era em que as opções terapêuticas eram limitadas, estas cirurgias pioneiras, levaram ao uso muito difundido da neurocirurgia no que concerne ao tratamento de distúrbios psiquiátricos e, eventualmente à atribuição do Prémio Nobel da Medicina e Fisiologia em 1949 pelo neurologista Egas Moniz.

Na década de 1940, a invenção e aplicação da neurocirurgia baseada no mapeamento estereotático do cérebro humano tornou possível uma interrupção/ablação das estruturas neuronais.[6] Nas três décadas seguintes, a cirurgia estereotáxica (entre as quais se encontram a palidotomia, talamotomia e subtalamotomia) era aplicada principalmente na realização de lesões nos gânglios basais e núcleo talâmico em pacientes com perturbações do movimento, seguindo o princípio de neutralizar as áreas cerebrais que geravam ou propagavam descargas patológicas. Estes procedimentos mostraram aliviar sinais e sintomas da DP, incluindo tremor, rigidez e acinesia, sem produzir a paralisia que acompanhava cirurgias anteriores que envolviam a interrupção do sistema corticoespinal.

No entanto, nos anos subsequentes assistiu-se ao declínio das neurocirurgias funcionais, devido não só à aplicação da tecnologia neuromodulatória, nomeadamente a terapêutica médica efetiva, como também ao uso descontrolado da cirurgia psiquiátrica. Durante as décadas de 1980 e 1990 tornou-se claro, particularmente na DP, que muitos pacientes não alcançavam o benefício suficiente com a terapia médica e muitos continuavam incapacitados ou desenvolviam efeitos adversos relacionados com a terapêutica. Estes resultados, combinados com a melhor compreensão da patofisiologia neuronal, o aperfeiçoamento da tecnologia e os avanços na área da imagiologia levaram ao “renascimento” da abordagem cirúrgica funcional.

A era moderna da ECP foi, sobretudo, impulsionada pelos avanços no tratamento de distúrbios do movimento, particularmente da DP. Em 1987, em Grenoble, França, o grupo de Benabid e Pollak realizou um trabalho que comparava a estimulação estereotáxica do núcleo ventral intermédio contralateral à talamotomia na abordagem do tremor na DP.[7] No mesmo ano, Blond e Siegfried confirmaram a atenuação de tremor, considerado intratável, por estimulação do núcleo ventral intermédio.[8,9] Comprovada a segurança e eficácia da técnica, em 1997, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou a ECP talâmica para o tremor essencial e para o tremor relacionado com a DP.[10,11]

Em 2002, a FDA aprovou mais dois alvos terapêuticos para tratamento de sintomas da DP: o globo pálido interno e o núcleo subtalâmico[12] e, em 2003, para a distonia primária segmentar e generalizada sob o título de dispositivo de uso compassivo.[9] Mais recentemente, em 2009, foi aprovada pela FDA a estimulação da zona da Cápsula Interna Ventral/Estriado Ventral (CV/EV) por dispositivo de uso compassivo para o tratamento do Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC).

A experiência cumulativa da ECP está, atualmente, a ser aplicada a diferentes circuitos cerebrais para estudo desta técnica como um potencial tratamento para uma panóplia de patologias.

Mecanismos de ação subjacentes

A premissa terapêutica da ECP é a modulação da atividade patológica dos circuitos cerebrais. Um dos aspectos mais controversos da técnica é o seu mecanismo de ação e isto permanece uma área de investigação intensa.[13] Inúmeras interrogações são colocadas abordando a interação entre as estruturas neuronais a nível subcelular e neuronal; os tipos de disfunção que ocorrem nos distúrbios dos circuitos neuronais, em que sentido estes podem ser afetados pela neuromodulação e quais as mudanças plásticas que ocorrem no cérebro como consequência da estimulação.

De acordo com a literatura relativamente à neuroimagem funcional e clínica, foi demonstrado que a estimulação cerebral focal tem efeitos locais e remotos através da rede neuronal, não estando claro o alcance da sua influência. Depois de décadas de utilidade clínica, foram hipotetizadas explicações sobre o mecanismo da ECP baseadas na mimetização da lesão ablativa na região estimulada. Em 2010, McIntyre e Hahn procuraram definir a natureza e o mecanismo da disrupção da atividade patológica através da ECP. A sua hipótese, originalmente proposta por Benabid *et al.* em 1991, consiste na interação da estimulação elétrica com a rede neuronal patológica com o intuito de eliminar ou atenuar a atividade neuronal patológica subjacente.[14]

As descobertas contraditórias e os desafios no estudo dos mecanismos da ECP surgiram como uma consequência de um grande número de variáveis experimentais, incluindo diversas abordagens na imagiologia e neurofisiologia, o estudo de elementos neuronais específicos e das moléculas libertadas durante a estimulação, a natureza e o modo

de estimulação, as diversas frequências elétricas que variam com as características físicas dos elétrodos, a disposição sináptica local e o tempo de latência dos efeitos observados.

Um passo importante na compreensão do mecanismo de ação da ECP é perceber com clareza quais os elementos neuronais excitados e determinar a sua suscetibilidade relativa à estimulação elétrica.

A cinética “on” e “off” dos efeitos clínicos da ECP é complexa e, ao mesmo tempo, informativa. Enquanto alguns efeitos da estimulação elétrica são imediatos, nomeadamente, a cessação do tremor com a aplicação da estimulação talâmica, outros, incluindo as melhorias apreciadas na distonia, depressão e epilepsia, podem ser progressivos e retardados, levando a semanas ou meses de estimulação para alcançar o benefício clínico máximo. Em diversos distúrbios, o tempo de latência curto ou longo do efeito é, frequentemente, refletido pela duração variável do “washout” dos efeitos clínicos.[14]

As mudanças duradouras no comportamento dos circuitos neuronais que ocorrem na estimulação elétrica, características da neuroplasticidade, estão a tornar-se cada vez mais reconhecidos. Apesar desta ainda não ser totalmente compreendida, pode envolver uma variedade de processos, incluindo mudanças na eficácia sináptica, potenciação e depressão a longo prazo, mudanças na conectividade e possível indução da neurogênese. Estudos patológicos e ensaios clínicos em animais e humanos, assim como investigações na área da neuroimagem antes e depois da ECP, poderão ajudar a elucidar os fenómenos que ocorrem no cérebro humano.

Novas abordagens

Depressão major

É a condição psiquiátrica mais comum, com uma prevalência de cerca de 16%. [15] Apesar de ensaios de fármacos antidepressivos, psicoterapia e, ainda, de terapia electroconvulsiva, muitos pacientes diagnosticados com depressão major continuam a estar severamente incapacitados. Para estes doentes resistentes à terapia médica, a depressão não só afeta a qualidade de vida, como é uma causa major de suicídio contribuindo para aumentar a mortalidade no contexto de comorbilidades incluindo diabetes e doença cardiovascular. [16]

Apesar de uma porção significativa de pacientes beneficiar destas abordagens, um número substancial (até 35%) apresenta depressão resistente à terapia médica. [17] Diversas teorias relacionadas com os fundamentos psicológicos, sociais, biológicos e bioquímicos da depressão têm sido propostas direcionando os tratamentos no sentido de melhorar este distúrbio psiquiátrico. [18]

A depressão major é uma doença multifacetada. O quadro clínico pode incluir sintomas que afetam não só a função motora com também a função vegetativa (agitação ou lentificação psicomotora, sono e apetite), sistemas humorais, cognitivos (afeto, atenção e concentração), percetuais (culpa e julgamento) e de recompensa (anedonia). Com esta constelação de sintomas que abrangem diversos domínios, parece improvável que a doença possa ser atribuída à disfunção de apenas uma estrutura anatómica, circuito ou sistema neurotransmissor. Tornou-se, ainda, claro que este distúrbio psiquiátrico envolve uma complexa interação bio-psico-social que requer uma abordagem multidisciplinar. [19] Devido a esta diversidade de sintomas, os modelos animais são menos informativos, a patofisiologia menos conhecida, os circuitos disfuncionais pouco compreendidos, os distúrbios do humor são mais complexos de modelar que os distúrbios motores. Ainda, nesta patologia psiquiátrica, o aperfeiçoamento da compreensão do circuito neuronal do humor tem levado a

alvos terapêuticos hipotéticos para a ECP que espelham os sintomas major da doença (Tabela 1). A identificação dos substratos neuroanatômicos mediante as manifestações clínicas e a complexidade de domínios afetados subjacentes torna o tratamento e o acesso às múltiplas áreas cerebrais afetadas um verdadeiro desafio.[20]

Tabela 1 – Distúrbios dos circuitos cerebrais, disfunção postulada e alvos terapêuticos na Depressão Major

DISTÚRBIO	CIRCUITO	DISFUNÇÃO POSTULADA DO CIRCUITO	ALVO TERAPÊUTICO DA ECP
DEPRESSÃO MAJOR	Límbico Cognitivo Humoral Recompensa	Hipometabolismo do Giro cingulado subcaloso	Giro cingulado subcaloso (Área 25 de Broadman) NAcc Pedúnculo talâmico inferior Habénula lateral CV/EV
		Desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal	
		Disrupção da homeostase dos circuitos	

A neuroimagem, nomeadamente a Ressonância Magnética funcional, a Tomografia por Emissão de Positrões (PET), a Eletroencefalografia quantitativa e a Encefalografia Magnética, tem sido uma ferramenta crucial no progresso do estudo da doença psiquiátrica. As suas funções de revelar a localização das áreas cerebrais disfuncionais, perceber a natureza do distúrbio fisiológico e identificar novos alvos terapêuticos potenciais podem levar a novas abordagens experimentais e sua posterior translação clínica. Estes estudos testam se as anormalidades funcionais observadas nos pacientes podem ser recalibradas ou revertidas com a estimulação e se as mudanças induzidas podem estar correlacionadas com a melhoria clínica. Um exemplo que caracteriza este princípio é a identificação da área cingulada subcalosa, uma região cerebral ativada pela indução da

tristeza, que é hipermetabólica nos pacientes que sofrem de depressão major.[21] Este foi o primeiro alvo potencial para a ECP na terapêutica da depressão major resistente à terapia médica testado com base na imagiologia funcional, inicialmente proposto num estudo conduzido por Mayberg *et al.* em 2005.[22] Esta “descoberta” foi o ponto de partida para a realização de diversos estudos (Tabela 2).

Em 2008, Lozano *et al.* reportaram um *follow-up* de 20 pacientes com depressão major resistente à terapia médica. Estes doentes foram submetidos a uma avaliação seriada antes e depois da ECP no giro cingulado subcaloso (área 25 de Brodmann). Os resultados do *follow-up* demonstraram que cerca de 60% dos pacientes alcançaram >50% de redução na *17-item Hamilton Depression Rating Scale* (HRSD), sendo que estes benefícios foram mantidos 12 meses depois em 55% dos pacientes. Foram, também, examinadas alterações no metabolismo cerebral associado com a ECP, através da utilização da PET. A estimulação cerebral foi, deste modo, associada a mudanças específicas na atividade metabólica localizada nos circuitos corticais e límbicos implicados na patogénese da depressão. Neste estudo, o número de eventos adversos foi pouco significativo e nenhum paciente apresentou défices permanentes.[16] Em 2011, Kennedy *et al.* reportou o *follow-up* no período dos 3 aos 6 anos seguintes do ensaio anterior. Os pacientes foram vistos anualmente e, no último *follow-up*, foram avaliados a severidade da depressão, os resultados funcionais e as reações adversas. O efeito do tratamento demonstrou melhoras progressivas ao longo dos anos. A taxa média de resposta 1, 2 e 3 anos após a ECP foi de 62,5%, 46,2% e 75%, respetivamente, sendo que no último *follow-up* (entre os 3 e os 6 anos) houve resposta em 64,3% dos doentes. Nenhum efeito adverso foi registado durante o *follow-up*, embora 2 pacientes tenham falecido por suicídio durante uma recaída da doença. Estudos adicionais com amostras mais alargadas são necessárias para confirmar estas descobertas.[23] Por outro lado, com o objetivo de averiguar se as descobertas nos estudos anteriores poderiam ser reproduzidas noutros centros de

investigação, em 2012, Lozano *et al.* analisaram os resultados de ensaios efetuados em 3 centros durante 12 meses. Neste estudo piloto, foram submetidos 21 pacientes diagnosticados com depressão major resistente à terapia médica à ECP através da colocação de elétrodos bilaterais no giro cingulado subcaloso. Foram apresentados resultados menos promissores, com apenas 29% dos pacientes responsivos após 12 meses.[24]

Em paralelo com o aperfeiçoamento da caracterização dos circuitos que modelam a condição psiquiátrica, a natureza da disfunção continua, ainda, a ser investigada ativamente.

Em 2012, Palazidou observou que a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal não só reduzia o volume do hipocampo e a atividade do córtex pré-frontal em doentes com depressão major como ocorria disrupção da homeostase no neurocircuito subjacente à patologia psiquiátrica.[25]

No mesmo ano, Broadway *et al.* conduziram um estudo piloto que demonstrou a importância de identificar biomarcadores que pudessem prever a resposta ao tratamento antidepressivo antes da intervenção. Foram realizados EEG em três situações temporais, num conjunto de 12 pacientes diagnosticados com depressão resistente, pelo menos a 4 tipos diferentes de terapia médica, selecionados para a execução da ECP na região cingulada subcalosa: no pré-tratamento, às 4 e 24 semanas subsequentes ao início do tratamento. A resposta a este foca-se nos ritmos na frequência teta (4-8 Hz). No EEG, esta gama de frequências é gerada por diversas fontes no cérebro humano, incluindo o córtex prefrontal medial, córtex cingulado anterior, hipocampo, amígdala e tálamo assim como múltiplos circuitos estriato-corticais. Estes estão relacionados com a atenção, a memória, o humor que são afetadas na depressão major. Um dos métodos de EEG quantitativo que tem sido extensivamente aplicado com o intuito de prever a resposta clínica antidepressiva: chamado de *cordance*. Este método na frequência teta é amplamente interpretado como um reflexo do consumo de energia local no córtex pré-frontal medial e cingulado anterior. Nestas regiões, os

valores foram analisados e identificados como sendo potenciais preditores de resposta clínica favorável. Os resultados deste estudo piloto indicaram valores baixos na frequência teta da área frontal no pré tratamento, valores mais elevados na mesma região após as primeiras 4 semanas da ECP, o que predisse melhor resposta clínica às 24 semanas. Adicionalmente, as mudanças precoces dentro das 4 semanas na frequência na área frontal prediziam, igualmente, uma melhor resposta no final dos 6 meses subsequentes.[26]

Além de iluminar os mecanismos subjacentes da depressão, estes estudos ajudam a selecionar os pacientes com maior probabilidade de responderem positivamente ao tratamento e a personalizar a escolha do alvo terapêutico para cada paciente.

Atualmente, todos os alvos terapêuticos da ECP no tratamento deste distúrbio psiquiátrico são fonte de investigação e incluem a região cingulada subcalosa, núcleo accumbens/estriado ventral, pedúnculo talâmico inferior e a habénula lateral. Estes dois últimos alvos têm mostrado resultados promissores, embora num pequeno número de pacientes.[27,28] A estimulação do Núcleo Accumbens (NAcc) foi escolhida por Schlaepfer e os seus colegas, baseando-se no défice de processamento de recompensa cerebral. Através de um estudo duplamente cego e controlado por placebo, 3 pacientes com depressão resistente ao tratamento foram estudados. Observou-se uma redução média de 42% da HRSD ao fim de uma semana, sem reações adversas a registar.[29] Em 2010, 2 anos depois, o estudo foi alargado para 10 pacientes, obtendo-se uma descida de 50% na HRSD em 5 pacientes após 12 meses e atenuação da ansiedade em todos.[30]

A estimulação crónica da CV/EV tem, também, demonstrado melhorar a função e o humor em pacientes diagnosticados com TOC. Sendo o humor um domínio frequentemente afetado pela depressão, torna-se pertinente aplicar o tratamento de ECP nesta região. Em 2010, Malone propôs a estimulação elétrica bilateral da CV/EV em 17 pacientes com depressão resistente à terapia médica. Houve resposta ao tratamento em 53% dos doentes após

3 meses da ECP e, em 71% no último follow-up (entre os 6 meses e 4 anos). As taxas de remissão dos dois períodos foram de 35%. Os eventos adversos registrados foram temporários e incluíram parestesias, ansiedade, mudanças de humor e efeitos autonômicos.[31]

Tabela 2 – Resultados dos estudos realizados na Depressão Major

REF.	AUTOR (ANO)	ALVO DE ESTIMULAÇÃO	TAMANHO DO ESTUDO	RESULTADOS
16	Lozano <i>et al.</i> (2008)	Giro Cingulado Subcaloso (Área 25 de Brodman)	20	- 60% pacientes alcançou >50% redução na 17-HRSD; -55% pacientes manteve benefícios até 12 meses depois
29	Schlaepfer <i>et al.</i> (2008)	NAcc	3	-Redução média de 42% da HRSD em 1 semana
30	Schlaepfer <i>et al.</i> (2010)	NAcc	10 ^a	-Descida de 50% na HRSD em 5 pacientes após 12 meses; -Atenuação da ansiedade em 100%
31	Malone (2010)	CV/EV	17	-Resposta benéfica em 53% doentes após 3 meses e em 71% no último follow-up (6 meses- 4anos); -Eventos adversos temporários
23	Kennedy <i>et al.</i> (2011)	Giro Cingulado Subcaloso	20	- Melhorias significativas progressivas
24	Lozano <i>et al.</i> (2012)	Giro Cingulado Subcaloso	21	-Apenas 29% pacientes responsivos durante 12 meses
25	Broadway <i>et al.</i> (2012)	Região Cingulada Subcalosa	12	-Valores de frequência teta elevados na área frontal (melhor resposta clínica)

^aestudo alargado relativamente ao acima citado

Existem, ainda, inúmeras questões por resolver neste ramo da investigação. Permanece obscura, por exemplo, a razão de alguns pacientes responderem à ECP e outros não. As

explicações para este facto seriam, hipoteticamente, a heterogeneidade da doença, variações anatómicas individuais nos circuitos neuronais e a inexistência de uma definição absoluta de “resistência ao tratamento”. Outra peça do puzzle encontra-se na observação de que os efeitos antidepressivos da ECP não são imediatos, mas sim progressivos num período de 3 a 6 meses, sugerindo mecanismos de ação complexos e de longa latência. Atualmente estão a ser feitos estudos e ensaios clínicos em modelos animais que poderão responder a algumas destas questões.[32]

Demência (Doença de Alzheimer)

A DA foi descrita pela primeira vez por Alois Alzheimer há mais de cem anos. É a causa mais frequente de demência nas sociedades ocidentais e estima-se que afete cerca de 24 milhões de pessoas no mundo. É uma doença neurodegenerativa progressiva que apresenta, fisiopatologicamente, duas lesões cardinais características: placas senis e emaranhados neurofibrilares. Inúmeras hipóteses foram propostas para a patogénese da DA, sendo, atualmente, aceites a teoria da cascata de β -amilóide e a teoria da hiperfosforilação da proteína tau. Este distúrbio progressivo representa um importante problema de saúde pública e tem sido considerado um alvo de investigação prioritário. Clinicamente, a DA é caracterizada pela perda progressiva de memória e orientação e outros défices cognitivos que incluem afetação do julgamento e da tomada de decisões, apraxia e perturbações da linguagem.[33]

A crescente compreensão das áreas e dos circuitos cerebrais envolvidos na disfunção neuronal desta patologia degenerativa possibilitou a ampliação a novos alvos terapêuticos da ECP (Tabela 3).

Tabela 3 – Distúrbios dos circuitos cerebrais, disfunção postulada e alvos terapêuticos na Doença de Alzheimer

DISTÚRPIO	CIRCUITO	DISFUNÇÃO POSTULADA DO CIRCUITO	ALVO TERAPÊUTICO DA ECP
DOENÇA DE ALZHEIMER	Cognitivo Memória	Hipometabolismo da glicose cortical	Núcleos basais de Meynert Córtex entorrinal Hipocampo Núcleo anterior do tálamo
		Degeneração colinérgica	
		Hiperfosforilação da proteína tau	
		Atrofia nas áreas entorrinal e hipocampal	

Duas novas abordagens utilizando a técnica de ECP têm sido, atualmente, examinadas. Numa primeira fase, publicada em 1985, Turnbull *et al.* propuseram a aplicação da estimulação nos núcleos basais de Meynert, fonte principal de inervação colinérgica do córtex frontal, com o objetivo de modular a sua função.[34] Postula-se que o hipometabolismo da glicose cortical, na demência senil da DA, possa resultar, primariamente, da atividade diminuída e da perda destas células. O estudo efetuado testa a hipótese de que a estimulação elétrica dos núcleos basais poderia melhorar o quadro clínico e aumentar a atividade metabólica da glicose cortical na DA. Em Setembro de 1984, foi implantado um eletrodo no núcleo basal esquerdo de um paciente do sexo masculino de 74 anos diagnosticado com DA. Ciclos repetidos de estimulação durante 9 meses não demonstraram efeitos clínicos. No entanto, o *follow-up* da PET registou a preservação da atividade metabólica da glicose cortical nos lobos temporal e parietal ipsilaterais, enquanto noutras regiões do córtex foi reportado um declínio da mesma.[34]

Recentemente, devido ao aumento de publicações baseadas na patofisiologia da DA e ao conhecimento aprofundado destas regiões como estruturas cerebrais basais implicadas nas funções cognitivas incluindo memória, atenção, excitação e percepção, hipotetizou-se que a degeneração destas e das suas projeções corticais acompanhavam as alterações que ocorrem na demência.[35]

No ano de 2008, outro alvo terapêutico foi descoberto aquando da estimulação elétrica bilateral hipotalâmica num paciente de 50 anos, no sentido de tratar a obesidade deste. A equipa de Hamani constatou, inesperadamente, que a estimulação, a partir de uma certa voltagem, evocava memórias detalhadas autobiográficas. Tarefas associativas da memória foram conduzidas num estudo duplamente cego com o padrão “on” versus “off” que documentou que a estimulação aumentava a lembrança/recordação não baseada na familiaridade. As observações registadas no EEC reforçaram que a atividade tinha sido dirigida a estruturas no lobo temporal mesial que modulava as funções da memória.[36]

Usando o alvo homólogo, no mesmo ano, Toda *et al.* examinaram a influência da ECP na neurogênese do hipocampo em modelos de roedores adultos concluindo que a estimulação elétrica do núcleo anterior do tálamo de elevada frequência aumentava a neurogênese hipocampal e restaurava experimentalmente a supressão desta.[37]

A segunda abordagem envolve a ECP do circuito de Papez (circuito hipocampo-tálamo-cingulado-hipocampal que envolve um feixe de substância branca sob o giro do cíngulo), uma série de áreas cerebrais interconectadas, fundamentais no controlo da memória.[38]

Num ensaio clínico de fase I, realizado em 2010, 6 pacientes diagnosticados com DA de grau ligeiro receberam estimulação elétrica contínua no fórnix/hipotálamo durante 12 meses. As 3 linhas de investigação seguidas neste ensaio incluíam o mapeamento das áreas cerebrais cuja função fisiológica era modulada pela estimulação utilizando a tomografia

eletrofisiológica de baixa resolução, verificar se a ECP poderia corrigir as alterações regionais no metabolismo cerebral da glicose na DA através da PET e analisar os efeitos da técnica na função cognitiva, ao longo do tempo, usando escalas clínicas. O circuito da memória, incluindo as áreas entorrinal e hipocampal, foi estimulado eletricamente ativando a rede-padrão (*Default Mode Network*) do cérebro. Como resultado deste procedimento, a PET mostrou uma reversão precoce marcante do comprometimento da utilização da glicose nos lobos temporal e parietal mantida 12 meses após a estimulação. Também a avaliação da subescala cognitiva que se encontra incorporada na Escala de Avaliação da DA e do Mini-Exame do Estado Mental sugeriram possíveis melhorias e/ou diminuição da taxa de declínio cognitivo aos 6 e 12 meses em 2 pacientes. Não foram relatados eventos adversos significativos durante a realização deste ensaio clínico.[39]

Adicionalmente, em 2012, num estudo constituído por 5 pacientes com DA leve, Smith *et al.* demonstraram que o declínio progressivo da utilização da glicose nas áreas temporais e parietais característicos da DA poderia ser atenuado ou mesmo parcialmente revertido através da ECP no fórnix.[40] Este alvo terapêutico, sendo o principal ramo axonal que conecta o hipocampo e o hipotálamo, regiões integrantes do circuito de Papez, foi sugerido como possível estimulante da memória. A estimulação elétrica no fórnix dirigiu a atividade fisiológica e levou a mudanças sustentadas no metabolismo da glicose num local conhecido por ser disfuncional em pacientes diagnosticados com DA. Estes resultados justificam uma avaliação mais aprofundada dos possíveis benefícios terapêuticos desta estratégia nesta patologia degenerativa.

Em 2013, tendo iniciado um estudo-piloto, o grupo de Sturm propôs que a ECP dos núcleos basais de Meynert poderia melhorar ou, pelo menos, estabilizar a memória e as funções cognitivas através da facilitação das oscilações neuronais e por alcançar a síntese dos fatores de crescimento dos nervos.[41]

Existe, ainda, um estudo em curso liderado por Andres Lozano em 50 pacientes com Doença de Alzheimer ligeira. Este ensaio clínico tem, como objetivo primário, avaliar a segurança, a eficácia e a tolerabilidade da ECP no fórnix. O seu objetivo secundário é estimar o efeito da estimulação elétrica neste alvo terapêutico no *follow-up* de 12 meses. A data estimada para a abordagem final dos resultados foi proposta para Dezembro de 2015 (Tabela 4).[42]

É ainda de salientar que observações recentes, em pacientes com epilepsia fármaco-resistente mostraram que a estimulação nas áreas entorrinal e hipocampal pode melhorar certos aspetos da memória.[43] Este facto reforça que o circuito cognição/memória pode ser considerado em pacientes com DA e outros distúrbios cognitivos.

Tabela 4 – Resultados dos estudos realizados na Doença de Alzheimer

REF.	1º AUTOR (ANO)	ALVO DE ESTIMULAÇÃO	TAMANHO DO ESTUDO	RESULTADOS
34	Turnbull <i>et al.</i> (1984)	Núcleo basal esquerdo	1	- Não demonstrou efeitos clínicos; - PET: Preservação da atividade metabólica da glicose cortical nos lobos temporal e parietal ipsilaterais
36	Hamani <i>et al.</i> (2008)	Hipotálamo	1	- Evocação de memórias detalhadas autobiográficas
37	Toda <i>et al.</i> (2008)	Núcleo anterior do tálamo de elevada frequência	- *	- Aumento da neurogênese hipocampal
39	Laxton <i>et al.</i> (2010)	Circuito de Papez	6	- Reversão precoce do comprometimento da

				utilização da glicose nos lobos temporal e parietal; - Lentificação da taxa de declínio cognitivo em 2 pacientes
40	Smith <i>et al.</i> (2012)	Fórnix	5	-Atenuação/Reversão parcial do declínio progressivo da utilização de glicose nas áreas temporais e parietais
41	Sturm <i>et al.</i> (2013)	Núcleos basais de Meynert	6	- Estabilização/ Melhoria da memória ed as funções cognitivas
42	Lozano <i>et al.</i> (2015)	Fórnix	50	- Estudo em curso

*estudo experimental em roedores adultos

Atualmente, ensaios clínicos de fase II utilizando estimulação fictícia versus estimulação ativa controlada estão a ser executadas, com o intuito de testar a segurança e os benefícios clínicos desta abordagem nos pacientes diagnosticados com DA.

Existem inúmeras questões éticas que devem ser consideradas relativamente à utilização da ECP no tratamento da demência. Em primeiro lugar, os pacientes com demência poderão ter uma capacidade diminuída para providenciar consentimento informado, pelo que poderá ser apropriado incluir só os pacientes cuja disfunção cognitiva seja ligeira o suficiente para permitir o seu próprio consentimento. Deverá ser feito um esforço para assegurar a autonomia do doente aquando de um ensaio clínico. Em segundo lugar, deverá existir uma evidência razoável no que diz respeito ao potencial benefício da terapêutica proposta para justificar a exposição a potenciais riscos. Os benefícios desta estratégia alternativa, em que todas as outras terapias conservadoras falharam, deverão sobrepor claramente os riscos. Por

fim, em terceiro lugar, alguma consideração deve ser dada à probabilidade de afetação da personalidade ou da identidade do paciente por parte da ECP.[44]

A integração da análise ética no desenvolvimento e na realização de ensaios de ECP no tratamento da demência ajudam a garantir o mais alto nível de integridade científica.

Distúrbios da Consciência

Pacientes que sofrem de distúrbios da consciência constituem uma população que existe, em grande parte, fora dos padrões da atividade diária dos neurocirurgiões. Historicamente, o tratamento focou-se, principalmente, nos cuidados de enfermagem, sendo que, a neurocirurgia se encontrava limitada. No entanto, recentemente, a ECP tem sido explorada nos pacientes em Estado Vegetativo Persistente (EVP) ou Estado Minimamente Consciente (EMC), no sentido de restabelecer a função física e cognitiva destes.[45]

Com base num estudo de um subgrupo de pacientes que não se enquadravam nos critérios de diagnóstico de coma ou EVP e no possível benefício da ECP nestes, tornou-se importante fazer a distinção entre EVP e EMC. Um EVP é definido como um grau de consciência em que os pacientes demonstram vigília, com algum grau de ritmo circadiano, embora sem qualquer consciência do ambiente exterior. Os pacientes integrantes desta categoria apresentam um tronco cerebral e “ilhas dispersas” no córtex funcionais. No EMC, os pacientes mostram uma maior consciência do ambiente em redor através de provas comportamentais, ainda que estas sejam inconsistentes. Segundo a neuroimagem funcional, a função cortical cerebral encontra-se organizada, embora de forma inconsistente.[46]

A compreensão da base neuronal da consciência requer ter em conta os mecanismos neurais subjacentes ao pensamento consciente e inconsciente e a sua interação dinâmica (Tabela 5). Os núcleos centrais do tálamo são os sistemas cerebrais-chave envolvidos na

regulação da excitação. Muitos destes neurónios partilham especializações específicas anatómicas e fisiológicas que suportam o seu papel na regulação do nível de consciência durante tarefas que requerem atenção, memória e preparação motora. A estimulação elétrica nestas regiões produz despolarização de neurónios-alvo no córtex cerebral e no estriado através da libertação do neurotransmissor excitatório, glutamato, na sinapse tálamo-cortical e estriado-cortical.[47]

Tabela 5 – Distúrbios dos circuitos cerebrais, disfunção postulada e alvos terapêuticos nos Distúrbios da Consciência

DISTÚRBIO	CIRCUITO	DISFUNÇÃO POSTULADA DO CIRCUITO	ALVO TERAPÊUTICO DA ECP
DISTÚRBIOS DA CONSCIÊNCIA	Consciência Vigília	Aumento da sincronia do sinal EEG na rede fronto-parietal	Núcleo latero-polar Pálido dorsal Formação reticular mesencefálica
		Diminuição da atividade cortical	Núcleos intralaminares do tálamo (anterior e posterior)
		Diminuição da ativação da formação reticular ascendente	Clastrum Ínsula

No início da década de 1950, começaram a ser descritos relatórios relativamente à utilização da técnica da ECP no tratamento de distúrbios da consciência (Tabela 6).

Os primeiros casos publicados de estimulação elétrica como terapêutica para estes pacientes datam do final dos anos de 1960/1970. Em 1969, o grupo de Hassler foi o primeiro a relatar a estimulação repetida da porção basal do núcleo latero-polar talâmico esquerdo e do pálido dorsal num paciente em EVP há 5 meses. A estimulação reproduziu uma melhoria

clínica, com movimentação espontânea do membro inferior esquerdo e demonstração de reações afetivas a pessoas próximas através de vocalização incompreensível.[48]

Uma década depois, Sturm *et al.* reportaram que a estimulação bipolar do núcleo talâmico polar reticulado, num paciente com enfarte do mesencéfalo, resultou numa melhoria marcada da sintomatologia desde a percepção de ordens, à vigília e à capacidade de se alimentar sozinho.[49] Infelizmente, estes casos tornaram-se confusos de compreender uma vez que as intervenções foram iniciadas muito precocemente, sem aguardar o período mínimo aceitável para a recuperação espontânea (até 1 ano).

Noutros casos utilizando a ECP em pacientes com EVP ou EMC foram reportados por um grupo japonês liderado por Yamamoto *et al.*. Em 1990, estes autores intervieram, terapêuticamente, na formação reticular mesencefálica (parte do tronco cerebral envolvida nos ciclos de sono, no despertar e na filtração de estímulos sensoriais, cuja função é ativar o córtex cerebral e distinguir os estímulos relevantes dos irrelevantes) e em núcleos talâmicos não específicos em 8 pacientes num EVP, resultado de uma lesão cerebral grave (traumatismo craniano fechado, acidente cerebrovascular ou anóxia), durante 6 meses. Dos 8 pacientes, 4 mostraram melhoria na comunicação vocal.[50] Na década seguinte, o mesmo grupo expandiu o seu estudo para um total de 21 pacientes com EVP e 5 com EMC causados por diversos tipos de lesão cerebral. Estes foram avaliados neurologicamente e eletrofisiologicamente 3 meses depois da lesão e tratados com ECP. A formação reticular mesencefálica foi selecionada como alvo terapêutico em 2 casos de EVP e o núcleo intralaminar posterior do tálamo nos restantes 19 casos de EVP e nos 5 pacientes em EMC. Dos 21 doentes acima referidos, 8 emergiram do estado vegetativo e demonstraram melhoria na capacidade de obedecer a ordens verbais e dos 5 pacientes com EMC, 4 foram retirados dos cuidados médicos e puderam regressar a casa.[51]

No ano de 2007, um caso amplamente divulgado nesta área rejuvenesceu o interesse desta intervenção terapêutica. Tratou-se de um estudo duplamente cego com *crossover* no qual o grupo de Schiff estimulou bilateralmente o núcleo intralaminar anterior do tálamo num paciente do sexo masculino, de 38 anos que se encontrava em EMC, há cerca de 6 anos, após ter sofrido de um traumatismo crânio-encefálico. Enquanto, antes do procedimento, o doente era apenas capaz de movimentar os olhos segundo comandos visuais, posteriormente à intervenção, não só conseguia manter os olhos abertos e responder a estímulos auditivos, como movimentar os membros e ser alimentado oralmente. Mais tarde, o paciente tornou-se capaz de se alimentar sem ajuda externa, nomear e pegar em objetos. Estas observações não foram associadas a complicações sendo reforçadas através do registo da melhoria na *JFK Coma Revised Scale – Revised*.^[47] Ainda assim, múltiplos fatores podem contribuir ou confundir o possível sucesso do tratamento, incluindo a recuperação espontânea, o diagnóstico incorreto e a flutuação da linha-base de consciência do paciente.

No presente ano, Koubeissi *et al* descreveu uma região no cérebro humano onde a estimulação elétrica perturbava a consciência. Uma paciente do sexo feminino, de 54 anos diagnosticada com epilepsia intratável foi submetida à implantação de elétrodos e mapeamento imagiológico. O eletrodo cuja estimulação perturbava a consciência encontrava-se entre o claustro esquerdo e a ínsula dorsal anterior. A estimulação do eletrodo situado no claustro esquerdo resultou numa cessação da apatia e da amnésia sem sintomas motores negativos ou afasia. A perturbação da consciência não durou mais do que o estímulo e ocorreu sem quaisquer descargas epiléticas. Foi encontrado um aumento significativo na interação que afeta a rede parietal medial e frontal posterior durante estimulações que interromperam a consciência em comparação com aquelas que não o fizeram. Os resultados deste caso sugeriram que o claustro esquerdo / ínsula anterior são parte de uma rede fundamental que

subserve a consciência e que a sua perturbação está relacionada com o aumento da sincronia do sinal EEG dentro das redes frontal-parietal.[52]

Tabela 6 – Resultados dos estudos efetuados nos Distúrbios da Consciência

REF.	1º AUTOR (ANO)	ALVO DE ESTIMULAÇÃO	TAMANHO DO ESTUDO	RESULTADOS
48	Hassler <i>et al.</i> (1969)	Porção basal do núcleo talâmico latero-polar esquerdo e pálido dorsal	1	- Movimentação espontânea do membro inferior esquerdo; - Reações afetivas através de vocalização incompreensível
49	Sturm <i>et al.</i> (1979)	Núcleo talâmico polar reticulado	1	- Percepção de ordens; - Vigília; - Capacidade de se alimentar sozinho
50	Yamamoto <i>et al.</i> (1990)	Formação reticular mesencefálica e núcleos talâmicos não específicos	8	50% mostrou melhorias na comunicação vocal
51	Yamamoto <i>et al.</i> (2005)	Formação reticular mesencefálica e núcleo talâmico intralaminar posterior	21 em EVP 5 em EMP	- 8 emergiram do EVP: capacidade de obedecer a ordens verbais; - 4 dos 5 EMP regressaram a casa
47	Schiff <i>et al.</i> (2007)	Núcleo intralaminar anterior do tálamo	1	- Olhos abertos; - Responsividade a estímulos auditivos; - Movimentação dos membros; - Alimentação sem ajuda externa;

			Nomear e pegar em objetos
52	Koubeissi <i>et al.</i> (2014)	Claustro esquerdo e ínsula dorsal anterior	1 - Cessação da apatia e amnésia.

A neuroestimulação em pacientes com EMC é, ainda, uma área de investigação não amplamente aceita. Apesar dos avanços na neuromodulação terem a capacidade de oferecer novas intervenções terapêuticas para doentes com distúrbios de consciência, estas não foram testadas em estudos clínicos vastos e têm sido, apenas, realizadas utilizando um pequeno número de pacientes. Estes são considerados uma população vulnerável e, portanto, estão sujeitos a proteção especial no que diz respeito à inscrição em ensaios clínicos.

Existem, ainda, questões que limitam severamente a progressão dos ensaios clínicos para a Fase I em indivíduos que são incapazes dar o consentimento para o próprio procedimento. Dessa forma, alguns bioeticistas argumentam que os ensaios clínicos que atuam no sentido de restabelecer a consciência seriam eticamente adequados, mesmo com os desafios colocados pelo consentimento substituto, quando distinções e encargos impostos sobre esses pacientes e familiares são levados em consideração.[53] No contexto da criação numa ética de investigação responsável, os investigadores clínicos atuais devem tentar balançar positivamente os princípios de respeito, beneficência, não maleficência e uma substituição do consentimento dentro do quadro ético.

Embora a aplicação da técnica de ECP em pacientes com EVP e EMC seja relativamente recente, é uma opção promissora em casos que limitam as intervenções terapêuticas existentes atualmente. As estratégias médicas atuais para o tratamento desta categoria de pacientes são, em grande parte, orientadas por princípios de manutenção da vida, ao invés de melhorar a situação clínica do paciente. A perspectiva emergente de que a ECP

possa ser capaz de restaurar a função destes pacientes poderá reforçar o seu uso futuro e viabilizar cada vez mais esta tecnologia.

Distúrbios Alimentares

Obesidade

A obesidade, definida por um Índice de Massa Corporal (IMC) $> 30 \text{ kg/m}^2$, é um problema de saúde global crescente, frequentemente intratável pelas opções terapêuticas correntes, pelo que afeta mais de 300 milhões de pessoas no mundo. Trata-se de uma doença crónica que diminui substancialmente a qualidade de vida, está associado a um risco elevado de comorbilidades e a uma redução da esperança média de vida até 20 anos.[54]

Inúmeras terapias farmacológicas e técnicas comportamentais são, raramente, efetivas devido à alta taxa de recaída, o que explica o aumento de 10 vezes mais a realização de cirurgias bariátricas nos últimos 8 anos. Um estudo de *follow-up* reportou a recorrência do apetite em 46% dos pacientes submetidos a cirurgia bariátrica.[55]

Deste modo, foi proposto que este distúrbio alimentar possa ser atenuado, ou até mesmo inibido, pela modulação de circuitos neuronais centrais (Tabela 7).

Tabela 7 – Distúrbios dos circuitos cerebrais , disfunção postulada e alvos terapêuticos na Obesidade

DISTÚRBIO	CIRCUITO	DISFUNÇÃO POSTULADA DO CIRCUITO	ALVO TERAPÊUTICO DA ECP
OBESIDADE	Circuito mesolímbico da recompensa; Saciedade/Apetite	Ativação do neurocircuito da dopamina mesolímbica	Hipotálamos Lateral (HL) e Ventromedial (HVM) NAcc

Recentes evidências sugerem que a ECP possa ser segura e efetiva na abordagem de diversos distúrbios neuropsiquiátricos refratários à terapia médica, incluindo a obesidade. De referir que, os HL e HVM são os centros cerebrais do apetite e da saciedade, respetivamente. No entanto, a sensação de recompensa associada à ingestão de alimentos calóricos tem sido implicada na obesidade, e pode, em parte, explicar as taxas de insucesso do tratamento conservador e da cirurgia bariátrica. Assim, regiões do circuito de recompensa cerebral, nomeadamente o NAcc, são alvos promissores no controlo da obesidade por ECP.[56]

Em 1974, Quaade *et al.* realizou estimulação e eletrocoagulação estereotáxica no HL em pacientes obesos resultando numa supressão significativa, embora transitória, do apetite e numa leve redução de peso em 3 dos 5 pacientes submetidos à ECP.[57] Este fenómeno mostrou ser transitório aquando da estimulação unilateral desta região, o que sugeriu que a intervenção bilateral pudesse resultar em afagia total e caquexia. Dada esta evidência, foi, posteriormente proposto que a ECP bilateral do HL, a altas frequências, conseguia mimetizar os resultados dos estudos das lesões, tal como a estimulação no núcleo subtalâmico espelhava os efeitos da subtalamotomia na DP.[57]

Para testar esta hipótese, em 2007, o grupo de Sani decidiu implantar elétrodos bilaterais no HL de ratos. Metade dos ratos foram submetidos a uma estimulação profunda de elevada frequência, enquanto a outra metade não recebeu qualquer tipo de estimulação. No dia 24 após a intervenção, a ECP foi associada a uma perda de 2,3% no peso corporal dos ratos estimulados eletricamente, contrastando com um ganho de peso, rondando os 13,8%, nos ratos não estimulados. Assim, os autores concluíram que a perda de peso foi secundária à mudança de metabolismo, uma vez que não houve qualquer diferença na quantidade calórica recebida entre os dois grupos.[58]

Mais recentemente, em 2013, Whiting *et al.* apresentaram um estudo piloto aprovado pela FDA, realizado em 3 pacientes que se enquadravam nos critérios de obesidade intratável,

incluindo o insucesso da cirurgia bariátrica, tendo sido submetidos a implantação bilateral de elétrodos no HL. Não foram observados efeitos adversos graves após um *follow-up* médio de 35 meses. A tendência de perda de peso foi observada aquando da aplicação da estimulação elétrica monopolar por meio dos contactos que aumentavam o ritmo metabólico energético de repouso, medido numa câmara respiratória.[59] Os autores concluíram que a ECP do HL pode ser aplicada com segurança nos seres humanos diagnosticados com obesidade intratável. Um estudo e *follow-up* mais alargado focado na eficácia, juntamente com uma análise metabólica mais rigorosa são fundamentais para continuar a explorar os benefícios e mecanismos terapêuticos nesta área de investigação.[59]

No que diz respeito à estimulação elétrica do HVM, têm sido reportados casos de supressão da fome, em ratos, recorrendo à ECP de baixa frequência. Em parte devido à redução do comportamento alimentar abusivo, outros efeitos da estimulação foram registados incluindo medo, aversão, agitação e tentativas de escape.[60,61] O mesmo resultado tinha ocorrido num estudo efetuado em cabras na década anterior.[62] Estes efeitos podem estar relacionados com mudanças autonómicas devido à estimulação do HVM, que tem mostrado uma subida na taxa metabólica.[63]

No ano de 2003, Lado *et al.* mostraram que os efeitos da estimulação do HVM eram dependentes da frequência a que esta estava sujeita. Os estudos em ratos sugeriram que baixas frequências de estimulação ativavam o núcleo HVM enquanto altas frequências poderiam causar efeitos lesionais.[64]

Em 2012, um estudo em porcos foi conduzido por Melega e os seus colegas. A aplicação da estimulação bilateral de baixa frequência do HVM dos animais demonstrou a eficácia e a segurança comportamental da estimulação neste núcleo tornando-a numa estratégia clínica para a modulação do peso corporal.[65]

Coletivamente, os dados de estudos anteriores em animais abriram caminho para um pequeno número de ensaios clínicos em humanos. No entanto, em 2008 e 2010, nos dois casos descritos foram encontrados resultados mistos relativamente à aplicação da técnica nos núcleos hipotalâmicos, inicialmente, com o objetivo de induzir perda de peso, destacando, assim, a necessidade de uma avaliação rigorosa nas abordagens que podem alcançar a modulação do peso desejado sem efeitos adversos.[36]

Os casos referidos suportam a ideia de que a ECP no HL e HVM em diversas frequências pode ser capaz de modelar as regiões neuronais associadas com a homeostase da energia. No entanto, a modulação do comportamento alimentar, na obesidade, através da inibição da sensação de apetite pode não ser a única influência. De facto, há evidências de que este comportamento é fortemente influenciado pelo paladar da comida calórica. Um estudo, efetuado em ratos, realizado em 2007, demonstrou um aumento de cerca de 90%, na ingestão de produtos calóricos comparado com a ingestão de comida pobre em calorias.[66] O NAcc é parte integrante na modulação da sensação de recompensa mostrada como estando associada ao paladar. Os múltiplos efeitos da estimulação neste núcleo têm sido registados em ratos, incluindo excitação e agressividade, quando expostos a uma frequência de 60 Hz.[67] Estas descobertas foram reproduzidas em gatos,[68] mas os mesmos resultados não foram encontrados em macacos.[69]

O paladar é modulado pela ativação do neurocircuito de dopamina mesolímbica resultando numa libertação extracelular de dopamina do NAcc.

A desregulação deste sistema é proposta no sentido de reduzir o consumo de produtos com paladar dentro de um curto período de tempo.[70] Os modelos animais são fundamentais para o aperfeiçoamento da compreensão dos mecanismos neuronais, mas não capturam os componentes emocionais da hiperfagia. Assim, a ECP deve ser aplicada em modelos que consigam capturar aspetos fisiológicos e comportamentais da ingestão, como o acesso

limitado ao açúcar, ou modelos mais translacionais, como o acesso intermitente a alimentos com elevado paladar (Tabela 8).[71] Estes estudos mostraram, também, que a supressão do apetite e o aumento do metabolismo energético pode provar ser inadequado a longo prazo. Investigações pré-clínicas experimentais rigorosas são necessárias.

Tabela 8 – Resultados dos estudos realizados na Obesidade

REF.	1º AUTOR (ANO)	ALVO DE INVESTIGAÇÃO	TAMANHO DO ESTUDO	RESULTADOS
57	Quaade <i>et al.</i> (1974)	Eletrocoagulação estereotáxica no HL	5	- 3 apresentaram redução do peso e supressão transitória do apetite
64	Lado <i>et al.</i> (2003)	HVM	-*	- Ativação do núcleo HVM a baixas frequências
58	Sani <i>et al.</i> (2007)	HL de elevada frequência vs fictícia	-*	- Perda de peso de 2,3% ratos estimulados; - Ganho de peso de 13,8% ratos não estimulados.
65	Melega <i>et al.</i> (2012)	HVM de baixa frequência	-*	- Modulação do peso corporal
59	Whiting <i>et al.</i> (2013)	HL	3	- Redução de peso

*estudos experimentais em animais

Anorexia Nervosa

A Anorexia Nervosa (AN) é um distúrbio psiquiátrico severo com uma taxa de mortalidade de 6 – 11%.[72] Com uma prevalência estimada de 0,3-0,9%, é tipicamente diagnosticada em adolescentes do sexo feminino entre os 15 e os 19 anos sendo considerada o

distúrbio psiquiátrico mais comum nesta faixa etária.[73] A AN é caracterizada pela recusa de manter um peso corporal saudável, um medo persistente de ganhar peso, uma vontade implacável de extrema magreza e preocupações com a imagem corporal e auto-percepção. Fatores causais foram propostos como perpetuantes nesta doença crônica incluindo fatores psicológicos, nomeadamente perfeccionismo, ansiedade, desregulação afetiva e anormalidades no processamento do sistema de recompensa.[74]

Uma vez que não existe acordo consensual no tratamento refratário da AN, tornou-se fundamental investigar novas opções, com preferência no foco dos mecanismos neurobiológicos da doença. De particular interesse são as áreas do cérebro envolvidas no circuito de recompensa, localizado nos córtex pré-frontal medial e cíngulo anterior, assim como no estriado mesolímbico (Tabela 9).[74] Esta última região do córtex cerebral está envolvida na percepção da imagem corporal e nas propriedades hedônicas dos alimentos.

Tabela 9 – Distúrbios dos circuitos cerebrais, disfunção postulada e alvos terapêuticos na Anorexia Nervosa

DISTÚRBO	CIRCUITO	DISFUNÇÃO POSTULADA DO CIRCUITO	ALVO TERAPÊUTICO DA ECP
ANOREXIA NERVOSA	Humoral Recompensa	Aumento da ativação dos córtices orbito-frontal medial e cíngulo subcaloso	Córtex pré-frontal medial Córtex cíngulo subcaloso
		Diminuição da ativação do córtex pré-frontal lateral, lobo parietal inferior e cerebelo	Estriado Mesolímbico Regiões pré-frontais dorsolaterais e parietais
		Anormalidade insular	

Nesta área da investigação, também, estão envolvidas as regiões pré-frontais dorsolaterais e parietais, tendo estas um papel fundamental no controlo cognitivo do apetite.[75] Estudos imagiológicos demonstraram que, na fase aguda da AN, o volume do cérebro se encontrava reduzido e, que se registava o alargamento dos sulcos corticais e dos ventrículos.[76]

Num estudo realizado em 2004, Uher *et al.* reportaram alterações na atividade do córtex pré-frontal medial em repouso e durante a provocação de sintomas. As pacientes com transtornos alimentares mostraram uma maior ativação dos córtices orbito-frontal medial esquerdo e cingulado anterior e menor ativação do córtex pré-frontal lateral, lobo parietal inferior, e cerebelo, em relação ao grupo de mulheres saudáveis.[77] Estas alterações tradutoras de desnutrição podem ser, muitas vezes, reversíveis com a recuperação do peso corporal.

A seleção do alvo terapêutico no tratamento da AN refratária à terapia médica evoluiu com base nos resultados clínicos de procedimentos anteriores ablativos e estudos na área da neuroimagem, na técnica da ECP e no aperfeiçoamento teórico dos mecanismos subjacentes aos neurocircuitos implicados neste distúrbio.

Até à data, existem poucos dados relativamente ao efeito da ECP no tratamento da AN (Tabela 10).

No ano de 2010, Israel e os seus colegas descreveram o estudo de uma paciente de 56 anos estimulada eletricamente através da implantação de elétrodos bilaterais no córtex cingulado subcaloso, parte do córtex cingulado anterior, com o intuito de tratar a depressão grave refratária. Além da depressão resistente, esta doente apresentava AN que, após ECP nesta região mostrou remissão duradoura da doença e uma normalização do IMC ($19,1 \text{ kg/m}^2$) no follow-up de 2 anos após estimulação.[78]

Em 2012, o grupo de McLaughlin descreveu melhorias significativas nos sintomas que caracterizam a AN aquando da ECP na CV/EV num paciente diagnosticado com TOC resistente à terapia médica.[79] No mesmo ano, foi realizado um estudo por Wu *et al.*. Os resultados demonstraram um aumento médio de cerca de 65% no peso corporal em 38 meses de *follow-up* em 4 pacientes adolescentes do sexo feminino com AN resistente à terapia média. Estas doentes foram submetidas a estimulação elétrica bilateral do NAcc, mostrando ser esse um alvo terapêutico valioso para a restauração do peso corporal.[80]

Mais recentemente, em 2013, Lipsman *et al.* publicaram os resultados de um ensaio clínico em fase I em que incluíram inúmeros critérios de inclusão e exclusão. Neste estudo, 6 pacientes com AN crónica, severa e refratária à terapia médica entre 20 e 60 anos foram submetidas a ECP no núcleo cingulado subcaloso, sendo feito um seguimento rigoroso durante nove meses seguintes à estimulação. As 6 pacientes exibiam, ainda, outras patologias concomitantes: 4 apresentavam TOC, 4 depressão resistente e 2 sofriam de stress pós-traumático. A ECP foi associada a diversos eventos adversos, nomeadamente náuseas, dor e ataques de pânico, sendo que apenas um (um episódio de convulsão durante a programação), foi considerado grave. Os autores reportaram que a ECP esteve associada, não só à melhoria marcada do humor, da ansiedade, da regulação afetiva e das obsessões/compulsões relacionadas com a AN em 4 pacientes, assim como melhoria da qualidade de vida em 3 pacientes após 6 meses após estimulação. Foi, ainda, registado que 3 das 6 pacientes tinham alcançado e mantido um IMC maior do que o habitual ao fim de 9 meses da ECP. Estes benefícios clínicos foram acompanhados de alterações no metabolismo cerebral de glicose, apreciadas nos 6 meses seguintes, que mostraram ser consistentes com a reversão das anomalias existentes no córtex cingulado anterior, na ínsula e no lobo parietal neste distúrbio.[81]

Como vimos anteriormente, existe uma sobreposição considerável de neurocircuitos implicados no TOC e na AN, sugerindo uma possível relação etiológica entre os dois distúrbios. Tal como no TOC, podemos considerar a AN como um transtorno compulsivo.

Numa pesquisa realizada por Kaye *et al.*, o seu grupo relatou que cerca de 41% dos pacientes diagnosticados com AN tinham igualmente o diagnóstico de TOC. [82] Dadas as semelhanças na sintomatologia e neurocircuitos associados entre TOC e AN e a eficácia estabelecida da técnica de ECP no TOC, é possível hipotetizar que a ECP do NAcc e outras áreas associadas à recompensa, por exemplo, o córtex cingulado anterior, pode ser eficaz em pacientes com AN refratária à terapia médica, proporcionando, não só a recuperação do peso, mas também, uma melhoria significativa dos sintomas nucleares, co-morbilidades e complicações associadas.[81]

Tabela 10 – Resultados dos estudos efetuados na Anorexia Nervosa

REF.	1º AUTOR (ANO)	ALVO DE INVESTIGAÇÃO	TAMANHO DO ESTUDO	RESULTADOS
78	Israel <i>et al.</i> (2010)	Córtex cingulado subcaloso	1	- Normalização do IMC (19,1 kg/m ²)
79	McLaughlin <i>et al.</i> (2012)	CV/EV	1	- Melhoria sintomática
80	Wu <i>et al.</i> (2012)	NAcc	4	- Aumento médio de 65% peso corporal
81	Lipsman <i>et al.</i> (2013)	Núcleo cingulado subcaloso	6	- Melhoria marcada do humor, da ansiedade, da regulação afetiva e das obsessões/compulsões; - 50% IMC normal

Estudos mais alargados, no sentido de reduzir os sintomas nucleares permanentes e recuperar o peso são necessários, de preferência, estudos duplamente cegos com *crossover* de estimulação ativa versus estimulação fictícia. Além disso, os efeitos funcionais da ECP no tratamento da AN refratária devem ser exploradas através da avaliação de parâmetros neuropsicológicos e usando métodos neuroimagiológicos.[81]

A gravidade da doença e os seus substratos neurobiológicos tornam a ECP um tratamento de opção para o tratamento da AN crónica e severa. Ao seleccionar cuidadosamente o alvo terapêutico na estimulação elétrica, usando critérios de inclusão e exclusão e monitorizando rigorosamente a segurança e eficácia da ECP nos pacientes, este procedimento torna-se promissor em melhorar o quadro clínico do distúrbio alimentar e contribuir para o conhecimento dos intrigantes mecanismos fisiopatológicos da AN.[81]

Comportamento aditivo

Os distúrbios aditivos estão entre os transtornos mentais mais comuns em países desenvolvidos. Ainda que muitas dependências reitam na idade adulta, há possibilidade de se tornarem crónicas e recorrentes, sob influência de múltiplos fatores bio-psico-sociais. Na maioria das vezes, a população que mantém formas mais graves de dependência, procura ajuda quando se encontra na casa dos 30 anos. Os tratamentos psicossociais e farmacológicos podem reduzir a gravidade dos problemas, mas a abstinência a longo prazo é difícil de sustentar, o que conduz a outras complicações.[83]

A utilização da técnica de ECP como uma potencial opção no tratamento do comportamento aditivo surgiu ocasionalmente (Tabela 11).

Tabela 11 – Distúrbios dos circuitos cerebrais, disfunção postulada e alvos terapêuticos no Comportamento Aditivo

DISTÚRBIO	CIRCUITO	DISFUNÇÃO POSTULADA DO CIRCUITO	ALVO TERAPÊUTICO DA ECP
COMPORTAMENTO ADITIVO	Circuito mesolímbico da recompensa	Sensibilidade do NAcc à recompensa	NAcc Em estudo: ínsula e córtex cingulado

Em 2005, Witjas *et al.* descreveu o caso de 2 pacientes diagnosticados com DP tratados com ECP no núcleo subtalâmico. Adicionalmente ao alívio dos sintomas motores em ambos os doentes, a estimulação elétrica conseguiu reduzir marcadamente os distúrbios comportamentais e abolir completamente o uso compulsivo da terapia dopaminérgica de substituição.[84] À semelhança desta descrição, estudos em pacientes com DP que desenvolveram comportamentos aditivos em relação ao jogo por meio da terapia médica dopaminérgica relataram que estes distúrbios desapareceram após ECP no núcleo subtalâmico.[85]

Estas observações foram suportadas por uma série de casos em que a ECP mostrou ser eficaz no tratamento de comportamentos aditivos. Dois anos depois, o grupo de Kuhn estimulou bilateralmente o NAcc de uma paciente de 54 anos com agorafobia complicada secundariamente de depressão. Este procedimento demonstrou atenuação da sua dependência alcoólica, embora não ocorressem melhorias no quadro clínico primário.[86] De acordo com estes autores, os mecanismos exatos que conduzem à dependência de um paciente predisposto, isto é, em que os fatores hereditários ditam a sua influência, ainda não foram completamente identificados. Supõe-se que os efeitos a longo prazo, incluindo o desenvolvimento da tolerância, do desejo, da dependência e dos sintomas de abstinência são

induzidos a nível celular através da modificação da expressão de um gene e da redução da regulação de um recetor.

O NAcc é a área-alvo mais frequentemente usada no tratamento do comportamento aditivo refratário. Esta região apresenta um papel central no processamento da recompensa neste contexto: mostra não só mudanças na atividade relacionada com o consumo agudo de drogas mas também alterações a longo prazo na estrutura e função cerebral durante o abuso prolongado de drogas, está envolvido na transição do consumo voluntário para compulsivo e no desejo após extinção.

Os mecanismos de ação precisos estão, ainda, a ser investigados embora se possa especular sobre dois mecanismos plausíveis. O primeiro evoca a normalização da disfunção das áreas do corpo estriado em que a estimulação elétrica do NAcc representa um papel fundamental. O segundo mecanismo de ação proposto sugere que a ECP nesta região poderia ativar vias aferentes e eferentes levando a efeitos sinápticos inibitórios e excitatórios distantes o que resultaria na modulação da atividade disfuncional da rede neuronal. Esta consequência poderia levar a um aumento do auto-controlo. Estes mecanismos não são exclusivos e ambos podem contribuir para os efeitos reportados.[87]

Estas modulações podem resultar na modificação da neurotransmissão e da transdução de sinal, que conduzem, posteriormente, à modificação da arquitetura neuronal. Recentemente, as alterações provocadas pela dependência alcoólica, foram demonstradas, a nível celular, no NAcc.[88] Este apresenta um papel central na patogénese da dependência e é um elemento importante no circuito mesolímbico da recompensa. Deste modo, foi proposta a realização da técnica de ECP no NAcc focando, o seu efeito modulador na normalização da transmissão sináptica (Tabela 12).

No ano de 2008, Vassoler *et al.* demonstraram que a ECP bilateral, em modelos de roedores adultos, durante 2 horas, na frequência de 160 Hz, na parte mais periférica do NAcc,

atenuava significativamente o restabelecimento da procura de droga precipitada por maiores doses de cocaína mas não afetava a procura de produtos alimentares.[89] Estes resultados sugerem que este procedimento pode ser uma opção terapêutica potencial no tratamento da dependência grave em cocaína.

Em 2009, o mesmo grupo realizou um estudo retrospectivo de 10 pacientes fumadores submetidos a ECP no NAcc com o intuito de aliviar a sintomatologia clínica na síndrome Gilles de la Tourette, TOC e distúrbios de ansiedade e descobriram que 3 pacientes tinham parado de fumar. Estes apresentavam uma menor dependência e maior motivação do que os restantes. Foram realizados 3 *follow-ups* (após 1 ano, 2 anos e 30 meses de estimulação). Os autores registaram maior taxa de cessação do tabagismo (20, 30 e 30%) em relação à população em geral (13, 19 e 8,7%).[90] No entanto, a variabilidade desta amostra e a intenção dos pacientes de cessar o tabagismo tornam a interpretação deste estudo difícil.

No mesmo ano, Knapp *et al.* descobriram que a estimulação bilateral tanto do núcleo como da parte mais periférica do NAcc, das sub-regiões com padrões distintos de projeção, podia alcançar uma redução do consumo de álcool em aproximadamente 30 minutos. Neste estudo efetuado em ratos, os autores procuraram descobrir se as diferenças existentes entre os dois componentes do NAcc seriam funcionalmente significativas relativamente à sua resposta na presença do etanol. A partir deste ensaio clínico, o grupo de investigadores concluiu que ambas as regiões surtem os mesmos efeitos clínicos e são igualmente importantes na modulação do consumo alcoólico.[91]

Em 2010, 2 estudos animais que avaliaram o efeito da ECP em ratos submetidos a dependência alcoólica foram publicados. No primeiro estudo, Henderson e os seus colegas comprovaram a redução aguda do consumo de álcool num grupo de ratos que recebeu estimulação elétrica bilateral no NAcc comparando este com um grupo que não foi submetido a esse procedimento. No segundo ensaio clínico, foi permitido a cada animal o

estabelecimento do consumo de álcool, sendo privados deste 4-6 semanas depois. Deste modo, os investigadores demonstraram que a preferência pelo álcool se reduziu no grupo tratado com ECP durante as primeiras 24 horas de reintrodução deste após um período de abstinência forçada.[92]

Nesse ano, Mantione *et al.* referiram o caso de uma paciente com TOC, obesidade e dependência de nicotina que, após ECP do NAcc no sentido de tratar primariamente a patologia compulsiva conseguiu, de forma não intencional uma recuperação de peso saudável e a cessação do tabagismo.[93]

Estas observações e evidências são apoiadas pela resolução da dependência de heroína através da ablação neurocirúrgica aparentemente bem-sucedida do NAcc por neurocirurgiões chineses. No ano 2003, com base em experiências animais, Gao e os seus colegas realizaram cirurgia estereotáxica em 28 pacientes através de uma lesão bilateral no NAcc com um follow-up de 15 meses. Durante este estudo, foram reportados vários graus de efetividade no tratamento dos distúrbios aditivos relativamente ao consumo da droga utilizando este procedimento, não havendo registos de eventos adversos nem complicações particulares.[94]

Existem relatórios de casos em que a ECP no NAcc reduziu o desejo do consumo de álcool a longo prazo. Em 2009, Muller *et al.* registaram os resultados dos três primeiros pacientes com alcoolismo crónico estimulados eletricamente no NAcc. No *follow-up* efetuado 1 ano depois, 2 pacientes permaneceram abstinentes, enquanto 1 apresentou uma redução notável no consumo de álcool. Durante este caso, não foram reportados quaisquer efeitos adversos significativos.[95]

Em 2011, o grupo de Kuhn descreveu o sucesso no caso de um homem de 64 anos cuja dependência alcoólica tinha a duração superior a 30 anos. Neste estudo aprovado pela Comissão de Ética Institucional (CEI) foi realizado um follow-up após 12 meses de ECP

bilateral no NAcc que demonstrou uma redução no desejo e, conseqüentemente, no consumo de álcool. Não ocorreram eventos adversos major.[96]

No mesmo ano, Zhou *et al.* relataram o estudo de um indivíduo de 24 anos com uma dependência em heroína igual ou superior a um período de 5 anos, que foi igualmente sujeito a ECP bilateral no NAcc. Aprovado pela CEI, este estudo prospectivo apontou a cessação completa do seu comportamento aditivo, mantendo abstinência após um follow-up de 6 anos, ainda que a estimulação tenha sido descontinuada dois anos e meio após a implantação dos elétrodos. Foi reportada, ainda, uma melhoria significativa da memória e do Q.I, assim como uma atenuação dos sintomas depressivos e ansiosos.[97]

No ano de 2012, um grupo holandês, liderado por Valencia-Alfonso, documentou o caso prospectivo de um homem de 47 anos com dependência em heroína e refratário à terapia médica há mais de 22 anos estimulado bilateralmente no NAcc. A ECP teve como resultado a redução do uso, e, posteriormente, cessação do abuso desta droga num *follow-up* realizado 10 meses após a implantação do dispositivo. De referir que, ao longo deste estudo, houve apenas 1 episódio de recaída 14 dias depois da cessação, sem outras adversidades a apontar.[98]

Mais recentemente, em 2013, foram efetuados outros estudos dentro dos quais mais um estudo experimental, envolvendo ratos, descrito por Guo *at al.*. Os investigadores tiveram como objetivo investigar se a ECP bilateral e unilateralmente no núcleo do NAcc teria efeitos a longo prazo no restabelecimento do comportamento de procura de droga. Os ratos foram submetidos a estimulação elétrica contínua durante 1 hora diária durante 7 dias durante o período de abstinência. Os autores desta experiência concluíram que a ECP bilateral e unilateral direita do núcleo do NAcc atenuava a procura e o desejo do consumo de heroína e que a unilateralidade da estimulação não apresentava diferenças significativas nos efeitos terapêuticos relativamente à introdução de elétrodos bilaterais. Neste ensaio clínico, foi,

ainda, demonstrada a inexistência de efeitos a longo prazo na atividade locomotora dos ratos.[99]

No mesmo ano, um estudo, efetuado por Voges *et al.*, reportou a sua experiência nesta área. Cinco pacientes, com dependência alcoólica crônica, foram sujeitos ao tratamento do seu distúrbio através da ECP bilateral no NAcc durante uma média de 38 meses. Todos os pacientes apresentaram atenuação significativa do desejo de consumir droga e 2 dos 5 pacientes permaneceram completamente abstinentes num período superior a 4 anos. Durante este ensaio clínico, a estimulação elétrica foi bem tolerada e não foram registados efeitos adversos permanentes.[100]

Tabela 12 – Resultados dos estudos efetuados no Comportamento Aditivo

REF.	AUTOR (ANO)	ALVO DE ESTIMULAÇÃO	TAMANHO DO ESTUDO	RESULTADOS
84	Witjas <i>et al.</i> (2005)	Núcleo subtalâmico	2	- Alívio dos sintomas motores; - Redução dos distúrbios comportamentais; - Abolição completa do uso compulsivo da terapia dopaminérgica de substituição
86	Kuhn <i>et al.</i> (2007)	NAcc	1	- Atenuação da dependência alcoólica
89	Vassoler <i>et al.</i> (2008)	NAcc (região periférica)	_*	- Atenuação significativa do restabelecimento da procura de droga precipitada por doses maiores de cocaína
90	Vassoler <i>et al.</i> (2009)	NAcc	10	- Cessaçao do tabagismo em 3 pacientes
91	Knapp <i>et al.</i>	NAcc (núcleo e região	_*	- Redução do consumo do

	(2009)	periférica)		álcool após 30 minutos de ECP
92	Henderson <i>et al.</i> (2010)	NAcc	-*	- Redução aguda do consumo de álcool
93	Mantione <i>et al.</i> (2010)	NAcc	1	- Cessação do tabagismo
95	Muller <i>et al.</i> (2009)	NAcc	3	Após 1 ano de ECP: - 2 pacientes permaneceram abstinentes - Redução no consumo de álcool num paciente
96	Kuhn <i>et al.</i> (2011)	NAcc	1	- Redução no desejo e consumo de álcool - Cessação completa do seu comportamento aditivo;
97	Zhou <i>et al.</i> (2011)	NAcc	1	- Melhoria significativa da memória e do Q.I.; - Atenuação dos sintomas depressivos e ansiosos.
98	Valencia-Alfonso (2012)	NAcc	1	- Redução do uso e cessação do abuso de heroína; - 1 episódio de recaída 14 dias após a cessação.
99	Guo <i>et al.</i> (2013)	NAcc (núcleo)	-*	- Atenuação da procura e do desejo de consumo de heroína
100	Voges <i>et al.</i> (2013)	NAcc	5	- Atenuação significativa do desejo de consumo de droga; - 2 pacientes permaneceram abstinentes > 4 anos.

*estudo experimental em modelos animais

Existem outros alvos potencialmente terapêuticos em estudo. Foi realizado um estudo em animais com o intuito de estudar o córtex pré-frontal medial mostrando que esta região estaria, também, associada a reduções no consumo e procura de drogas sem eventos adversos.

Até à data, não existem mais ensaios clínicos pelo que a pesquisa pré-clínica é necessária para confirmar esta descoberta.

A ínsula e o córtex cingulado são 2 áreas interessantes na investigação da estimulação elétrica desta região, embora não tenham sido feitos quaisquer estudos animais ou humanos. A ínsula começou a ser reconhecida terapeuticamente após uma publicação que demonstrou que fumadores que sofreram um acidente vascular cerebral nesta região tinham uma probabilidade 100 vezes maior de cessar o consumo de tabaco.[101] Pensa-se que a ínsula poderá estar envolvida na codificação de efeitos interoceptivos nos rituais do uso de drogas, que por sua vez, poderá ter um papel na promoção do comportamento aditivo.[102] Relativamente ao córtex cingulado, anormalidades nesta área estão na base na má tomada de decisões, aumentando o risco de recaída.[103] Esta região, um dos alvos terapêuticos no tratamento da depressão refratária, onde a área de Brodmann 25 se encontra, poderá estar envolvida na resposta emocional às drogas e contribui para a ânsia pelas substâncias aditivas.[104]

Com base na “segurança” da ECP como método cirúrgico, as consequências negativas graves do tratamento do comportamento aditivo resistente à terapia médica para os adictos, para as suas famílias e para a sociedade, bem como os recentes dados clínicos sobre os efeitos positivos desta técnica, conclui-se que se justificam mais pesquisas. As evidências disponíveis resultam de observações a curto prazo sem dados suficientes ou dados de ensaios cegos randomizados.

Tendo em conta estas informações, levantam-se questões não só éticas como também relacionadas com os critérios de cada paciente submetido à ECP. É importante mencionar que

cada paciente deve concordar e ser devidamente informado relativamente ao protocolo de pesquisa clínica. Este deve ser revisto por um comité de ética ou por um conselho de revisão institucional. Os doentes devem estar cientes que, para os investigadores, o resultado do procedimento é desconhecido. Um outro assunto abordado no tratamento desta indicação clínica é a capacidade destes pacientes darem um consentimento informado competente, uma vez que o efeito tóxico agudo e contínuo de álcool ou droga. Alguns podem sofrer de um período transitório ou prolongado de desregulação da função cognitiva e não conseguirem avaliar cuidadosamente o risco-benefício do procedimento.[95]

Baseada na literatura publicada, podemos concluir que a ECP no NAcc é efetiva e segura em experiências animais e mostrou resultados encorajadores em ensaios clínicos humanos. Em última análise, a evidência para novas indicações da ECP e alvos terapêuticos têm de surgir através de estudos clínicos e, portanto, são necessários estudos-piloto cuidadosamente deliberados seguindo diretrizes éticas rigorosas.

Conclusão

O interesse da técnica neurocirúrgica está a crescer a um ritmo exponencial e os seus efeitos clínicos diversos levanta um vasto número de questões éticas relevantes, particularmente no contexto de estudos experimentais, nos quais os benefícios para o paciente e para a sociedade necessitam de ser balançados contra possíveis riscos. Deste modo, deve ser assegurado a utilização apropriada desta tecnologia em pacientes que podem não estar cognitivamente aptos. O envolvimento de uma equipa multidisciplinar com experiência neste domínio é fundamental na seleção de pacientes nos ensaios clínicos e na facilitação do follow-up pós-operatório. É imperativo que as equipas investigadoras na área da ECP estejam conscientes destes desafios éticos e sigam os princípios de beneficência e não maleficência em cada passo da técnica, desde a seleção de pacientes até à publicação dos resultados.

A ECP é, de facto, uma modalidade extremamente promissora para diferentes distúrbios. Com a extensão das indicações da estimulação elétrica além das desordens do movimento para diversas áreas da neurologia e da psiquiatria, o futuro da ECP como um conceito terapêutico e ferramenta de investigação é brilhante. A atual tecnologia está, em parte, impedida pela flexibilidade limitada e pela dificuldade em conduzir e modelar o campo elétrico com o intuito de maximizar o efeito clínico e atenuar eventos adversos. Assim, existe uma necessidade por parte das empresas no que concerne ao desenvolvimento de novo hardware que permita flexibilidade na modelação da corrente elétrica de acordo com o alvo cerebral humano.[105] Nos próximos anos, haverá avanços tecnológicos, métodos de investigação cada vez menos invasivos, incluindo a estimulação magnética transcranial, que continuarão a evoluir. Desenvolvimentos na optogenética e na nanotecnologia permitirão a modulação de circuitos específicos que providenciarão uma terapia mais individualizada.

Estas inovações irão ocorrer no contexto de avanços na compreensão dos distúrbios neurológicos e psiquiátricos, incluindo uma melhor identificação da natureza, localização e das propriedades dinâmicas da disfunção cerebral.

A convergência da tecnologia e biologia, conjugadas com a necessidade clínica levará ao desenvolvimento de novos alvos cerebrais terapêuticos, novas indicações clínicas e novos métodos de neuromodulação.

Agradecimentos

Agradeço aos meus Pais pelo apoio incondicional, pelo constante encorajamento e por todos os sacrifícios que fizeram por mim, ao longo destes anos;

Ao Professor Doutor Marcos Barbosa pela disponibilidade na elaboração e concretização deste trabalho final;

Ao Dr. Ricardo Pereira pela orientação dispensada, pela partilha do saber e pelos valiosos conselhos dados durante a realização do artigo de revisão;

E aos meus Amigos da faculdade pela amizade, companhia e espírito de entreajuda.

Referências bibliográficas

- [1] Lozano AM and Lipsman N. Probing and regulating dysfunctional circuits using deep brain stimulation. *Neuron*. 2013;77(3):406-24.
- [2] Hamani C, Richter E, Schwalb JM and Lozano AM. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a systematic review of the clinical literature. *Neurosurgery*. 2008;62(Suppl 2),863-74.
- [3] Lozano AM, Snyder BJ, Hamani C, Hutchison WD and Dostrovsky JO. Basal ganglia physiology and deep brain stimulation. *Mov Disord*. 2010;25(Suppl 1):571-5.
- [4] Horsley V. Remarks on the surgery of the Central Nervous System. *BMJ*. 1890;2:1286-92
- [5] Moniz E. *Tentatives Opératoires dans le traitement de certaines psychoses*. Paris :Masson;1936.
- [6] Spiegel EA, Wycis HT, Marks M and Lee AJ. Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *Science*. 1947;106:349-50.
- [7] Hariz MI, Blomstedt P, Zrinco L. Deep brain stimulation between 1947 and 1987: the untold story. *Neurosurg Focus*. 2010;29(2):E1.
- [8] Sarem-Aslani A, Mullett K. Industrial perspective on deep brain stimulation: history, current state, and future developments. *Front Integr Neurosci*. 2011;5-46.
- [9] Schwalb JM, Hamani C. The history and future of deep brain stimulation. *Neurotherapeutics*. 2008;5(1):3-13.
- [10] Yu H, Neimat JS. The treatment of movement disorders by deep brain stimulation. *Neurotherapeutics*. 2008;5(1):26-36.
- [11] Zhang K, Bhatia S, Oh MY, Cohen D, Angle C and Whiting D. Long-term results of thalamic deep brain stimulation for essential tremor. *J Neurosurg*. 2010;112:1271-6.
- [12] Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harns CL, Luo P, et al.. Pallidal versus subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. *N Eng J Med*. 2010;362:2077-91.

- [13] Keingelbach ML, Green AL, Owen SL, Schweder PM and Aziz TZ. Sing the mind electric principles of deep brain stimulation. *Eur J Neurosci*. 2010;32:1070-9.
- [14] McIntyre CC and Hahn PJ. Network perspectives on the mechanisms of deep brain stimulation. *Neurobiol Dis*. 2010;38:329-37.
- [15] Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R., Koretz D, Merakangas KR, et al.. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication. *JAMA*. 2003;289:3095-105.
- [16] Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, Hamani C, Craddock RC and Kennedy SH. Subcallosal cingulated gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2008;64:461-7.
- [17] Kupfer DJ, Frank E and Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet*. 21012;379:1045-55.
- [18] Keitner GI and Mansfield AK. Management of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am*. 2012;35:249-65.
- [19] Greden JF. The burden of disease for treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:26-31.
- [20] Anderson RJ, Frye MA, Abulseoud OA, Lee KH, McGillvray JA, Berk M and Tye SJ. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: efficacy, safety and mechanisms of action. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36:1920-33.
- [21] Damasio AR, Grabowski TJ, Bechara A, Damasio H, Ponto LL, Paruizi J and Hichwa RD. Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nat Neurosci*. 2000;3:1049-56.
- [22] Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowic D, Hamani C, et al.. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*. 2005;45:651-60.

- [23] Kennedy SH, Giacobbe P, Rizvi SJ, Placenza FM, Nishikawa Y, Mayberg HS and Lozano AM. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: follow-up after 3 to 6 years. *Am J Psychiatry*. 2011;68,502-10.
- [24] Lozano AM, Giacobbe P, Hamani C, Rizvi SJ, Kennedy SH, Kolivakis TT, et al.. A multicenter pilot study of subcallosal cingulate area of deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *J Neurosurg*. 2012;116,315-22.
- [25] Palazidou E. The neurology of depression. *Br Med Bull*. 2012;101:127-45.
- [26] Broadway JM, Holtzheimer PE, Hilimire MR, Parks NA, Devylder JE, Mayberg HS and Corballis PM. Frontal theta coherence predicts 6-month antidepressant response to subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a pilot study. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37:1764-72.
- [27] Jiménez F, Nicolini H, Lozano AM, Piedimonte F, Salín R, Velasco AF. Electrical stimulation of the inferior thalamic peduncle in the treatment of major depression and obsessive compulsive disorders. *World Neurosurg*. 2013;80(3-4):S30.e17-25.
- [28] Hoyer C, Kranaster L, Sartorius A, Hellweg R, and Gass P. Long-term course of brain-derived neurotrophic factor serum levels in a patient treated with deep brain stimulation of the lateral habenula. *Neuropsychobiology*. 2012;65:147-52.
- [29] Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C, Kosel M, Brodessa D, Axmacher N et al.. Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(2):368-77.
- [30] Kuhn J and Huff W. Will deep brain stimulation be as successful in major depression as it has been in Parkinson's disease? *Expert Rev Neurother*. 2010;10(9):1363-5.
- [31] Malone DA Jr. Use of deep brain stimulation in treatment-resistant depression. *Cleve Clin J Med*. 2010;(Suppl3):S77-80.

- [32] Hamani C and Temel Y. Deep brain stimulation for psychiatric disease: contributions and validity of animal models. *Sci Transl Med.* 2012;4,rv8.
- [33] Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D and Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet* 2011;377:1019-31.
- [34] Turnbull IM, McGeer PL, Beattie L, Calne D and Pate B. Stimulation of the basal nucleus of Meynert in senile dementia of Alzheimer's type. A preliminary report. *Appl Neurophysiol.* 1985;48:216-21.
- [35] Gratwicke J, Kahan J, Zrinzo L, Hariz M, Limousin P, Foltynie T, Jahanshahi M. The nucleus basalis of Meynert: a new target for deep brain stimulation in dementia? *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37:2676-88.
- [36] Hamani C, McAndrews MP, Cohn M, Oh M, Zumsteg D, Shapico CM et al.. Memory enhancement induced by hypothalamic/fornix deep brain stimulation. *Ann Neurol.* 2008;63(1):119-23.
- [37] Toda H, Hamani C, Fawcett AP, Hutchinson WD, Lozano AM. The regulation of adult rodent hippocampal neurogenesis by deep brain stimulation. *J Neurosurg.* 2008;108:132-8.
- [38] Heschem S, Lim LW, Jahanshahi A, Blokland A, Temel Y. Deep brain stimulation in dementia-related disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(10 Pt 2):2666-75.
- [39] Laxton AW, Tang-Wai DF, McAndrews MP, Zumsteg D, Wennberg R, Keren R, et al.. A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 2010;68:521-34.
- [40] Smith GS, Laxton AW, Tang-Wai DF, McAndrews MP, Diaconescu AO, Workman CI and Lozano AM. Increased cerebral metabolism after 1 year of deep brain stimulation in Alzheimer's disease. *Arch Neurol.* 2012;69:1141-8.

- [41] Hardenacke K, Kuhn J, Lenartz D, Maarouf M, Mai JK, Bartsch C, et al. Stimulate or degenerate: deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer dementia. *World Neurosurg.* 2013;80(3-4):S77.e35-43.
- [42] Banner Alzheimer's Institute. A twelve month double-blind randomized controlled feasibility study to evaluate the safety, efficacy and tolerability of deep brain stimulation (DBS-f) in Patients With Mild Probable Alzheimer's Disease [document on the Internet] [updated 2014 September 21; cited 2014 October 2] Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01608061?term=deep+brain+stimulation+fornix&rank=4>
- [43] Suthana N, Haneef Z, Stern J, Mukamel R, Behnke G, Knowlton B and Fried I. Memory enhancement and deep brain stimulation of the entorhinal area. *N Engl J Med.* 2012;366:502-10.
- [44] Laxton AW and Lozano AM. Deep brain stimulation for the treatment of alzheimer disease and dementias. *Word Neurosurg.* 2013;80,3/4:S28.e1-S28.e8.
- [45] Sen A N, Campbell P, Yadla S, Jallo J, Sharan A. Deep brain stimulation in the management of disorders of consciousness: a review of physiology, previous reports and ethical considerations. *Neurosurgical Focus.* 2010;vol. 29 /No.2 P.E14.
- [46] Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI et al.. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology.* 2002;58:349-53.
- [47] Schiff ND, Giacino JT, Kalmar K, Victor JD, Baker K, Gerber M, et al.. Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature.* 2004;448:600-03.
- [48] Hassler R, Ore GD, Dieckmann G, Bricolo A, Dolce G. Behavioural and EEG arousal induced by stimulation of unspecific projection systems in a patient with post-traumatic apallic syndrome. *Eletroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1969;27:306-10.

- [49] Sturm V, Kuhner A, Smith HP, Assmus H, Stock G. Chronic electrical stimulation of the thalamic unspecific activating system in a patient with coma due to midbrain and upper brainstem infarction. *Act Neurochir.* 1979;47:235-44.
- [50] Tsubokawa T, Yamamoto T, Hirayama T, Maejima S, Moriya T. Deep brain stimulation in a persistent vegetative state: follow-up results and criteria for selection of candidates. *Brain Inj.* 1990:315-27.
- [51] Yamamoto T, Kobayashi K, Kasai M, Oshima H, Fukaya and Katayama Y. DBS therapy for the vegetative state and minimally conscious state. *Brain Inj.* 2005;93:101-4.
- [52] Koubeissi MZ, Bartolomei F, Beltagy A, Picard F. Electrical stimulation of a small brain area reversibly disrupts consciousness. *Epilepsy & Behaviour.* 2014;37:32-5.
- [53] Finns JJ. A proposed ethical framework for international cognitive neuroscience: a consideration of deep brain stimulation in impaired consciousness. *Neurol Res.* 2000;22:273-8.
- [54] Halpern CH, Wolf JA, Bale TL, Stunkand AJ, Danish SF, Grossman M et al.. Deep brain stimulation in the treatment of obesity. *J. Neurosurg.* 109(4):625-34.
- [55] Kalarshian MA, Marcus MD, Wilson GT, Labouvie EW, Brodin RE, LaMarca LB. Binge eating among gastric bypass patients at long-term follow-up. *Obes Surg.* 2002;12:270-5.
- [56] Sankar T, Tierney T, Hamani C. Novel applications of deep brain stimulation. *Surg Neurol Int.* 2012;3(Suppl1):S26-33.
- [57] Quaade F, Vaernet K, Larsson S. Stereotaxic stimulation and electrocoagulation of the lateral hypothalamus in obese humans. *Acta Neurochir.* 1974;30:111-7.
- [58] Sani S, Jobe K, Smith A, Kodower JH, Bakay RA. Deep brain stimulation for the treatment of obesity in rats. *J Neurosurg.* 2007;107:809-13.

- [59] Whiting DM, Tomycz ND, Bailes J, de Jonge L, Lecouttre V, Wilen, B, et al. Lateral hypothalamic area deep brain stimulation for refractory obesity: a pilot study with preliminary data on safety, body weight, and energy metabolism. *J Neurosurg.* 2013;119(1):56-63.
- [60] Hoebel BG, Teitelbaum P. Hypothalamic control of feeding and self-stimulation. *Science.* 1962;135:375-7.
- [61] Krasne FB. General disruption resulting from electrical stimulus of ventromedial hypothalamus. *Science.* 1962;138:822-3.
- [62] Anderson B. The effect and localization of electrical stimulation of certain parts of the brain stem in sheep and goats. *Acta Psysiol Scand.* 1951;23:8-23.
- [63] Ruffin M, Nicolaidis S. Electrical stimulation of the ventromedial hypothalamus enhances both fat utilization and metabolic rate that precede and parallel the inhibition of feeding behavior. *Brain Res.* 1999;846:23-9.
- [64] Lado FA, Veslisek L, Moshe SL. The effect of electrical stimulation of the subthalamic nucleus on seizures is frequency dependent. *Epilepsia.* 2003;44:157-64.
- [65] Melega W, Lacan G, Gorgulho A, Behnke E, and de Salles A. Hypothalamic deep brain stimulation reduces weight gain in an obesity-animal model. *PLoS One.* 2012;7(1):e30672.
- [66] Teegarden SL, Bale TL. Decreases in dietary preference produce increased emotionality and risk for dietary relapse. *Biol Psychiatry.* 2007;61:1021-9.
- [67] Hano J, Przewlocki R, Smialowska M, Chlapowska M, RokoszPelc A. The effect of electric stimulation of caudate nucleus and nucleus accumbens spti on serotonergic neurons in the rat brain. *Pol J Pharmacol Pharm.* 1978;30:475-81.
- [68] Goldstein JM, Siegel J. Supression of attack behavior in cats by stimulation of ventral tegmental area and nucleus accumbens. *Brain Res.* 1980;183:181-92.
- [69] Wright J, Kelly DF, Mitchell-Heggs N, Frankel R. Respiratory changes induced by intracranial stimulation: anatomical localizing value and related functional effects in rhesus

monkeys, in Sweet WH, Obrador S, Martin-Rodriguez JG (eds). *Neurosurgical Treatment in Psychiatry, Pain, and Epilepsy*. Baltimore: University Park Press. 1977;751-6.

[70] Rada P, Avena NM, Hoebel BG. Daily bingeing on sugar repeatedly releases dopamine in the accumbens shell. *Neuroscience*. 2005;134(3):737-44.

[71] Martire SI, Tran D, Reichelt A. Preventing binge eating with deep brain stimulation – can compulsive eating be switched off? *Front Psychiatry*. 2013;4:168.

[72] Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J, Nielsen S. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders – a meta-analysis of 36 studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:724-31.

[73] Hoek HW. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2005;19:384-94.

[74] Keating C. Theoretical perspective on anorexia nervosa: the conflict of reward. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;34(1):73-9.

[75] Kaye WH, Wagner A, Fudge JL, Paulus M. Neurocircuitry of eating disorders. *Curr Top Behav Neurosci*. 2011;6:37-57.

[76] Herholz, K. Neuroimaging in anorexia nervosa. *Psychiatry Res*. 1996;62:105-10.

[77] Uher R, Murphy T, Brammer MJ, Dalgleish T, Phillips ML, Ng VW et al. Medial prefrontal cortex activity associated with symptom provocation in eating disorders. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1238-46.

[78] Israel M, Steiger H, Kolivakis T, McGregor L, Sadikot AF. Deep brain stimulation in the subgenual cingulate cortex for an intractable eating disorder. *Biol Psychiatry*. 2010;67:e53-e54.

[79] McLaughlin NC, Didie ER, Machado AG, Haber SN, Eskandar EN, Greenberg GB. Improvements in anorexia symptoms after deep brain stimulation for intractable obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2012;73:e29-e31.

- [80] Wu H, Van Dyck-Lippens PJ, Santegoeds R, Van Kuyck K, Gabriels L, Lin G, et al. Deep brain stimulation for anorexia nervosa. *World Neurosurg.* 2012;80:3-4.
- [81] Lipsman N, Woodside DB, Giacobbe P, Hamani C, Carter JC, Norwood SJ, et al. Subcallosal cingulated deep brain stimulation for treatment-refractory anorexia nervosa: a phase 1 pilot trial. *Lancet.* 2013;381: 1361-70.
- [82] Kaye WH, Bulik CM, Thornton L, Barbarich N, Masters K. Comorbidity of anxiety disorders with anorexia and bulimia nervosa. *Am J Psychiatry.* 2004;161:2215-21.
- [83] Hall W, Carter A. Is deep brain stimulation a prospective “cure” for addiction? *F1000 Med Rep.* 2011;3-4.
- [84] Witjas T, Baunez C, Henry JM, Delfini M, Regis J, Cherif AA, et al. Addiction in Parkinson’s disease: impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Mov Disord.* 2005;20(8):1052-5.
- [85] Ardowin C, Voon V, Worbe Y, Abouazar N, Czemecki V, Hosseini H, et al. Pathological gambling in Parkinson’s disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord.* 2006;21(11):1941-6.
- [86] Kuhn J, Lenartz D, Huff W, Lee SH, Koulousakis A, Klosterkoetter J, et al. Remission of alcohol dependency following deep brain stimulation of the nucleus accumbens: valuable therapeutic implications? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(10):1152-3.
- [87] Luigjes J, Van der Brink W, Feenstra M, Van der Munckhof P, Shuurman PR, Schippers R, et al. Deep brain stimulation in addiction: a review of potential brain targets. *Molecular Psychiatry.* 2012;17,572-83.
- [88] Flatscher-Bader T, Van der Brug M, Hwang JW, Gochee PA, Matsumoto I, Niwa S, Wilce PA. Alcohol-responsive genes in the frontal cortex and nucleus accumbens of human alcoholics. *J Neurochem.* 2005;93(2):359-70.

- [89] Vassoler FM, Schmidt HD, Gerard ME, Famous KR, Ciraulo DA, Kornetsky C, et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens shell attenuates cocaine priming-induced reinstatement of drug seeking in rats. *J Neurosci*. 2008;28(35):8735-9.
- [90] Kuhn J, Bauer R, Pohl S, Lenartz D, Huff W, Kim EH, et al. Observations on unaided smoking cessation after deep brain stimulation of the nucleus accumbens. *Eur Addict Res*. 2009;15(4):196-201.
- [91] Knapp CM, Tozier L, Pak A, Ciraulo DA, Kornetsky C. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens reduces ethanol consumption in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2009;92:474-9.
- [92] Henderson MB, Green AI, Bradford PS, Chau DT, Roberts DW, Leiter JC. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens reduces alcohol intake in alcohol-preferring rats. *Neurosurg Focus*. 2010;E12.
- [93] Mantione M, van de Brink W, Shuurmann PR, Denys D. Smoking cessation and weight loss after chronic deep brain stimulation of the nucleus accumbens: therapeutic and research implications: case report. *Neurosurg*. 2012;66(1):E218.
- [94] Gao G, Wang X, He S, Li W, Wang Q, Liang Q, et al. Clinical study for alleviating opiate drug psychological dependence by a method of ablating the nucleus accumbens with stereotaxic surgery. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2003;81(1-4):96-104.
- [95] Muller UJ, Sturm V, Voges J, Heinze HJ, Galazky I, Heldmann M, et al. Successful treatment of chronic resistant alcoholism by deep brain stimulation of nucleus accumbens: first experience with three cases. *Pharmacopsychiatry*. 2009;42(6):288-91.
- [96] Kuhn J, Grundler TO, Bauer R, Huff W, Fisher AG, Lenartz D, et al. Successful deep brain stimulation of the nucleus accumbens in severe alcohol dependence is associated with changed performance monitoring. *Addict Biol*. 2011;16(4):620-3.

- [97] Zhou H, Xu J, Jiang J. Deep brain stimulation of nucleus accumbens on heroin-seeking behaviour: a case report. *Biol Psychiatry*. 2011;69(11):e41-e42.
- [98] Valencia-Alfonso CE, Luigjes J, Smolders R, Cohen MX, Levar N, Mazaheri A, et al. Effective deep brain stimulation in heroin addiction: a case report with complementary intracranial electroencephalogram. *Biol Psychiatry*. 2012;15:71(8):e35-7.
- [99] Guo L, Zhou H, Wang R, Xu J, Zhou W, Zhang F, et al. DBS of nucleus accumbens on heroin seeking behaviours in self-administering rats. *Drug and Alcohol Dependence*. 2013;129:70-81.
- [100] Voges J, Muller U, Bogerts B, Munte T, Heinze HJ. Deep brain stimulation surgery for alcohol addiction. *World Neurosurg*. 2013;80(3-4):S28.e21-31.
- [101] Naqvi NH, Rudrauf D, Damasio D, Bechara A. Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. *Science*. 2007;315:531-4.
- [102] Naqvi NH, Bechara A. The hidden island of addiction: the insula. *Trends Neurosci*. 2009;32:56-67.
- [103] Goldstein RZ, Craig AD, Bechara A, Garavan HH, Childress AR, Paulus MP et al.. The neurocircuitry of impaired insight in drug addiction. *Trends Cognitive Sci*. 2009;13:372-80.
- [104] Volkow ND, Wang GJ, Ma Y, Fowler JS, Wong C, Ding YS et al.. Activation of orbital and medial prefrontal cortex by methylphenidate in cocaine-addicted subjects but not in controls: relevance to addiction. *J Neurosci*. 2005;25:3932-9.
- [105] Karas PJ, Mikell CB, Christian E, Liker MA and Sheth SA. Deep brain stimulation: a mechanistic and clinical update. *Neurosurg Focus*. 2013;35(5):E1.