
Carlos Gustavo Sardinha Mansú

Tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo resistente
com estimulação magnética transcraniana de repetição
(EMTr): um estudo duplo-cego controlado

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de: Psiquiatria
Orientador: Dr. Marco Antonio Marcolin

São Paulo
2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Mansú, Carlos Gustavo Sardinha

Tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo resistente com estimulação magnética transcraniana de repetição (EMTr) : um estudo duplo-cego controlado / Carlos Gustavo Sardinha Mansú. -- São Paulo, 2010.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Psiquiatria.

Orientador: Marco Antonio Marcolin.

Descritores: 1.Transtorno obsessivo-compulsivo/terapia 2.Estimulação magnética transcraniana/utilização 3.Ensaio clínico controlado aleatório 4.Transtornos de ansiedade/terapia 5.Efeito placebo 6.Qualidade de vida

USP/FM/DBD-185/10

Dedico este trabalho a **Carolina**, luz da minha vida,
e à nossa pequena filha que está a caminho.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Aos professores doutores **Valentim Gentil Filho, Wagner Farid Gattaz e Eurípedes Costantino Miguel Filho**, exemplos que fazem do Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP um pólo de ciência, ensino e assistência de primeira qualidade.

Aos meus pais **Ana Maria e Antonio Carlos**, fontes infindáveis de carinho e dedicação, por serem aqueles que me encorajam desde antes de meus primeiros passos.

Ao **Dr. Marco Antonio Marcolin**, médico e pesquisador incansável, pela confiança, pelo exemplo de dedicação ao trabalho e pela generosidade ao dividir seu conhecimento.

Aos doutores **Márcio Antonini Bernik, Antonio Carlos Lopes e Sérgio Paulo Rigonatti** pelas fundamentais contribuições realizadas no momento da qualificação, pelo cuidado com que leram e corrigiram a presente tese.

AGRADECIMENTOS

Ao psicólogo **Martin Luiz Myczkowsky** parceiro fiel desde o início desta jornada, colaborador imprescindível para a qualidade deste trabalho, e a seus colaboradores **Tatiana Luvisotto, Debora Arnaut e Gabriel Tortella**.

Aos doutores **Sérgio de Barros Cabral, Maria do Carmo Breda Sartorelli e Bianca Boura Bellini**, amigos dedicados que cederam parte de seu precioso tempo para possibilitar a realização deste trabalho.

Aos doutores **Fabio Corregiari, Felipe Fregni e Demétrio Ortega Rumi**, que abriram caminho e contribuíram muito ao dividir generosamente os frutos de sua competência e experiência.

Às queridas **Maria de Melo, Ana Lúcia e Márcia Barreto** e aos admirados doutores **Luis Altenfelder da Silva Filho e Geraldo Massaro**, por terem me ajudado a trilhar o caminho da vida durante este longo período.

Aos queridos amigos **José Gallucci Neto, Melissa Garcia Tamelini, Carolina de Melo Santos e Licia Milena de Oliveira**, por terem sido, a meu lado, fiéis aprendizes nesta escola; muito do que sei se deve a ter tido parceiros desta qualidade.

Ao grande amigo **Álvaro Dias**, por debater idéias, dar inúmeras sugestões e contribuições para a realização deste trabalho.

Ao colega **Eduardo Nakano**, por sua inestimável ajuda na análise dos dados estatísticos.

Ao psicólogo **Paulo Boggio e a seus colaboradores**, pela elaboração da bateria de testes neuropsicológicos e sua aplicação na fase inicial do estudo.

Aos(as) colegas doutores(as) **Ana Gabriela Hounie, Cilly Issler, Vera Tess, José Paulo Pinotti, Wulf Dittmar e demais psiquiatras** que gentilmente encaminharam seus pacientes para a realização deste estudo.

Às estimadas secretárias **Sandra Falcon e Barbara Bonetti**, imprescindíveis na organização dos agendamentos, e demais funções de apoio logístico.

À secretária **Eliza Fukushima** com sua eficiência exemplar, pelo auxílio nos atos burocráticos universitários relativos a este trabalho.

A toda a **equipe do laboratório de EMT**, sempre presente e interessada, guardando uma palavra encorajadora e sendo compreensiva nos meus momentos de aflição.

À **equipe do AMBAN**, que carinhosamente contribuiu com idéias e elogios nas ocasiões em que lá pude apresentar meu trabalho, e a sua secretária **Luciana**, que pacientemente redirecionou muitos pacientes a minha procura.

À **equipe do PROTOC**, especialmente a secretária **Idalina Shimoda**, por contribuir com apoio logístico, idéias e conhecimento para viabilizar este estudo.

A toda **equipe administrativa e de enfermagem do IPq HC-FMUSP** que proporciona a base da excelência da nossa instituição.

A toda a **minha querida família e aos meus bons e velhos amigos**, que muitas e muitas vezes se viram privados de minha companhia e puderam oferecer tanto apoio e compreensão.

A todos os **pacientes que participaram deste estudo**, dedicaram seu tempo e confiaram sua saúde para que este trabalho pudesse ocorrer.

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journal Editors(Vancouver)*.

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva Souza e Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo, Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviatura dos títulos de periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de siglas, símbolos, abreviaturas e termos estrangeiros	
Lista de tabelas, gráficos e figuras	
Resumo	
Summary	
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 TOC resistente e seu manejo.....	4
1.2 Estimulação Magnética Transcraniana.....	6
1.2.1 Mecanismo de ação.....	7
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	10
2.1 Justificativa do estudo.....	15
3. OBJETIVOS E HIPÓTESE.....	18
3.1 Objetivos.....	19
3.2 Hipótese.....	20
4. MÉTODOS.....	21
4.1 Aspectos éticos.....	22
4.2 Sujeitos da amostra.....	23
4.2.1 Critérios diagnósticos e de gravidade.....	23
4.2.2 Recrutamento.....	24
4.2.3 Critérios de inclusão.....	25
4.2.4 Critérios de exclusão.....	25
4.3 Grupos do estudo.....	26
4.4 Encaminhamento aleatório.....	27
4.5 Avaliações.....	28
4.5.1 Instrumentos de avaliação.....	28
4.5.2 Avaliações iniciais (autor e avaliador cego).....	30
4.5.3 Avaliações periódicas.....	32
4.5.4 Seguimento (“follow up”).....	32
4.5.5 Avaliação neuropsicológica.....	33
4.5.6 Avaliação de resposta aguda.....	33
4.5.7 Medida primaria de eficácia.....	33
4.6 Estimulação magnética transcraniana de repetição.....	34
4.6.1 Aspectos gerais.....	34

4.6.2	Avaliação de efeitos colaterais.....	34
4.7	Avaliação da integridade do estudo cego.....	35
4.8	Desenho do estudo.....	35
4.9	Fluxograma.....	37
4.10	Análise estatística.....	38
5.	RESULTADOS.....	40
5.1	Dados sócio-demográficos.....	42
5.2	Avaliação da integridade do caráter cego do estudo.....	45
5.3	Efeitos colaterais.....	46
5.4	Medida primária de eficácia.....	48
5.5	Sintomas obsessivo-compulsivos.....	48
5.6	Impressão clínica global.....	52
5.7	Avaliação global do funcionamento.....	53
5.8	Escala de Hamilton para Ansiedade (HAM-A).....	55
5.9	Escala de Sheehan para Ansiedade (PRAS).....	56
5.10	Escala de Hamilton para Depressão (HAM-D17).....	57
5.11	Questionário de qualidade de vida (SF-36).....	58
5.12	Fase Aberta do Estudo.....	61
5.13	Avaliação neuropsicológica e de resposta aguda.....	64
6.	DISCUSSÃO.....	65
6.1	Limitações do estudo.....	66
6.2	Dados Sócio-demográficos.....	69
6.3	Avaliação da integridade do caráter cego do estudo.....	70
6.4	Efeitos colaterais e tolerabilidade.....	70
6.5	Efeito sobre sintomas obsessivo-compulsivos e impressão clínica global.....	72
6.6	Efeito sobre sintomas depressivos e ansiosos.....	75
6.7	Efeito sobre avaliação global de funcionamento e qualidade de vida.....	76
6.8	Considerações Finais.....	78
7.	CONCLUSÕES.....	81
8.	ANEXOS.....	84
	ANEXO A: Modelo do Termo de Consentimento.....	85
	ANEXO B: Escala de Impressão Clínica Global (CGI).....	88
	ANEXO C: Avaliação Global do Funcionamento (AGF).....	89
	ANEXO D: Questionário SF-36.....	91

ANEXO E: Escala de Hamilton para Depressão.....	94
ANEXO F: Escala Y-BOCS para Sintomas Obsessivo-Compulsivos.....	96
ANEXO G: Escala de Hamilton para Ansiedade (HAM-A).....	99
ANEXO H: Escala de Sheehan para Ansiedade (PRAS).....	100
ANEXO I: Questionário de Segurança para EMRr.....	102
ANEXO J: Lista de sintomas Y-BOCS.....	102
ANEXO K: Descrição da técnica de EMTr empregada no estudo.....	110
ANEXO L: Questionário de Efeitos Colaterais para EMT.....	117
ANEXO M: Avaliação da Integridade do Caráter Cego do Estudo.....	119
ANEXO N: Resumo para o Congresso Mundial de Psiquiatria Biológica	120
ANEXO O: Cópia do artigo submetido ao periódico <i>Archives of General Psychiatry</i>	121
9. REFERÊNCIAS.....	140

Lista de siglas, símbolos, abreviaturas e termos estrangeiros

ABP	Abdutor breve do polegar
AGF	Escala de avaliação global do funcionamento
ANOVA	Análise de variância
CGI (S ou I)	Escala de impressão clínica global* (sub-escalas de gravidade da doença – <i>severity</i> ou melhora global – <i>improvement</i>)
CID-10	Classificação Internacional de Doenças, 10ª revisão
CPFDL	Córtex pré-frontal dorsolateral
clusters**	Palavra da língua inglesa usada para designar “grupos”, no caso deste trabalho, grupos de sintomas obsessivo-compulsivos
dropouts**	Palavra da língua inglesa usada para designar sujeitos que abandonaram o estudo.
DBS	Estimulação cerebral profunda*
DSM-IV	Manual diagnóstico e estatístico dos transtornos mentais*
DY-BOCS	Escala dimensional para avaliação de sintomas obsessivo-compulsivos
EMT	Estimulação magnética transcraniana
EMTr	Estimulação magnética transcraniana de repetição
ENMG	Eletroneuromiógrafo
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Órgão nacional de fiscalização sanitária dos EUA*
HAM-A	Escala de Hamilton para ansiedade
HAM-D17	Escala de Hamilton para depressão de 17 itens
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Hz	Hertz
IPq-HCFMUSP	Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IRS	Inibidores de recaptção de serotonina
ISRS	Inibidores seletivos de recaptção de serotonina
LM	Limiar motor
loop ou loops**	Termo em inglês que significa “volta” e designa neste caso circuitos cerebrais que funcionam com retroalimentação.
mg/d	Miligramas por dia
mV	Milivolts
NIH	Instituto nacional de saúde dos EUA*
OC	Obsessivo-compulsivos
PRAS	Escala de auto-avaliação de sintomas ansiosos de Sheehan*
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
SCID I/P	Entrevista clínica estruturada para diagnóstico psiquiátrico do DSM-IV*
sem	Semanas
SF-36	Escala de avaliação de qualidade de vida SF-36
SMA	Área motora suplementar*
TOC	Transtorno obsessivo-compulsivo
TAB	Transtorno afetivo bipolar
Y-BOCS	Escala de Yale-Brown para avaliação de sintomas obsessivo-compulsivos

* siglas em inglês **termo em inglês utilizado pela consagração na literatura

Lista de Tabelas, Gráficos e Figuras

	pg
Tabela 2.1. Estudos publicados sobre o tratamento do TOC com EMTr	14
Figura 4.8. Desenho do estudo	36
Tabela 4.9. Fluxograma das avaliações iniciais e periódicas	37
Figura 5.0. Fluxograma dos pacientes encaminhados e incluídos no estudo	42
Tabela 5.1. Dados Sócio-demográficos, dados relacionados ao TOC e seu tratamento e escores iniciais em escalas de avaliação conforme sua ocorrência nos grupos do estudo	44
Tabela 5.2.1. Grau de confiabilidade do caráter cego do estudo	46
Tabela 5.3.1. Número de ocorrências de efeitos colaterais nos grupos	47
Gráfico 5.5.1. Média de escores da Y-BOCS nos grupos ativo e placebo ao longo do tempo	49
Gráfico 5.5.2. Média de escores da Y-BOCS desmembrados em obsessões e compulsões nos grupos ao longo do tempo de estudo	50
Tabela 5.5.3. Comparação entre os valores de Y-BOCS médios brutos e ajustados para homogeneizar idade de início e tempo de doença em nos grupos ativo e placebo.	51
Gráfico 5.6.1. Média do escore de Impressão Clínica Global – sub-escala de gravidade (CGI-S) ao longo do tempo nos grupos ativo e placebo.	52
Gráfico 5.7.1. Média de valores da Avaliação Global do Funcionamento (AGF) nos grupos ativo e placebo ao longo do tempo	54
Gráfico 5.8.1. Média de escores na escala de Hamilton para ansiedade (HAM-A) nos grupos ativo e placebo ao longo do tempo	55
Gráfico 5.9.1. Média de escores na escala de Sheehan (PRAS) para os grupos ativo e placebo ao longo do tempo	56
Gráfico 5.10.1. Escores na escala de Hamilton D-17 para os grupos ativo e placebo ao longo do tempo	57

Gráfico 5.11.1.	Média dos escores em cada domínio do instrumento SF-36 para os grupos ativo e placebo nos três tempos de aferição	58
Tabela 5.11.2.	Valores de p em cada domínio do instrumento SF-36 para o efeito do tempo, diferença entre os grupos e interação	60
Gráfico 5.12.1.	Escores médios da Y-BOCS no grupo 2A ao longo do tempo	61
Gráfico 5.12.2.	Escores médios de CGI-S no grupo 2A ao longo do tempo	62
Gráfico 5.12.3.	Escores médios de HAM-A no grupo 2A ao longo do tempo.	63
Figura 1.	Paciente em posição para estimulação, com touca de Lycra® para marcação e orientação e bobona em formato de oito.	111
Figura 2.	Circulada em branco a área do CPFDL direito, alvo da EMT no estudo.	113
Figura 3.	Técnica de localização do CPFDL direito.	114
Tabela 1.	Parâmetros de estimulação da EMTr.	116

RESUMO

Mansur, CG. *Tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo resistente com estimulação magnética transcraniana de repetição (EMTr): um estudo duplo-cego controlado* [tese]. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

Introdução: O presente estudo tem como objetivo avaliar a eficácia da estimulação magnética transcraniana de repetição (EMTr) em frequência excitatória, aplicada ao córtex pré-frontal dorsolateral direito (CPFDLd), quando adicionada ao tratamento vigente de pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) resistente. **Método:** 30 pacientes com TOC resistente ao tratamento foram alocados aleatoriamente para receber EMTr ativa ou placebo, sendo que a condição de tratamento permaneceu oculta para pacientes e avaliador. O tratamento vigente permaneceu estável por ao menos 8 semanas. A EMTr foi realizada com uma bobina em formato de oito à frequência de 10Hz, com 110% do limiar motor em 30 sessões diárias de 40 séries de 5 segundos com 25 segundos de intervalo. A gravidade dos sintomas foi avaliada inicialmente, após 2 e 6 semanas de tratamento e 2 e 6 semanas de seguimento com a escala de Yale-Brown para avaliação de sintomas obsessivo-compulsivos (Y-BOCS), Escala de Impressão Clínica Global (CGI), Escala de Hamilton para ansiedade (HAM-A), Escala de Hamilton para depressão com 17 itens (HAM-D17), e inventário SF-36 de qualidade de vida. A medida primária de eficácia foi definida como redução de 30% ou mais nos escores da Y-BOCS e avaliação “melhor” ou “muito melhor” na sub-escala de melhora clínica da CGI ao término do seguimento. **Resultados:** A análise da medida primária de eficácia revelou que apenas um paciente em cada grupo preencheu critérios de resposta para o tratamento com EMTr ($P=1.00$). A análise de medidas repetidas dos escores de Y-BOCS mostrou um efeito significativo do tempo ($F=7.33$, $P=0.002$). Entretanto, não foi observada diferença entre os grupos ou interação grupo/tempo. A análise de medidas repetidas da CGI (gravidade), HAM-D17 e HAM-A também mostrou efeito significativo do tempo ($P<0.001$, $=0.001$ e <0.001 respectivamente), novamente sem diferença significativa entre os grupos ou interação. **Conclusão:** EMTr excitatória aplicada ao CPFDLd de pacientes com TOC resistente ao tratamento não foi diferente de placebo na redução de sintomas obsessivo-compulsivos ou melhora da impressão clínica global. Entretanto, ocorreu uma resposta placebo significativa.

Descritores: Transtorno obsessivo-compulsivo/ terapia, Estimulação magnética transcraniana/ utilização, Ensaio clínico controlado aleatório, Transtornos de ansiedade/ terapia, Efeito placebo, Qualidade de vida.

SUMMARY

Mansur, CG. *Treatment of resistant obsessive-compulsive disorder with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): a double-blind, placebo controlled trial* [thesis]. Faculty of Medicine, University of São Paulo (Brazil); 2010.

Introduction: The present study aims to evaluate the efficacy of added excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), applied to the right dorsolateral prefrontal cortex in patients with treatment resistant obsessive-compulsive disorder (OCD). **Methods:** 30 treatment resistant OCD outpatients were randomized to receive either active or sham rTMS, remaining both patients and rater blind to treatment condition. Baseline treatment was kept stable for at least 8 weeks, and rTMS was performed with a figure-of-eight coil at 10Hz, 110% of motor threshold at 30 daily sessions of 40 trains of 5 seconds with 25 seconds interval. Symptom severity was determined at baseline and after 2 and 6 weeks of treatment and further 2 and 6 weeks of follow-up, using the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS), Clinical Global Impression Scale (CGI), Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D17) and SF-36 quality of life inventory. The primary outcome measure was defined as 30% or more improvement in Y-BOCS scores and a “much improved” or “improved” score at the CGI-improvement subscale by the end of follow up. **Results:** The analysis of primary outcome measure revealed that only one patient on each group met response criteria for treatment with rTMS ($P=1.00$). Repeated-measures analysis of Y-BOCS scores showed a significant effect of time ($F=7.33$, $P=0.002$). However, no significant group effect or group by time interaction was observed. Repeated measures analysis of CGI (severity), HAM-D17 and HAM-A also showed a significant effect of time ($P<0.001$, $=0.001$ and <0.001 respectively) with no significant group effect or group by time interaction. **Conclusion:** Excitatory rTMS delivered to the rDLPFC of treatment resistant OCD patients was not different from placebo in reducing obsessive-compulsive symptoms or improving clinical global impression. However, a significant placebo response occurred.

Descriptors: Obsessive-compulsive disorder/therapy, Transcranial magnetic stimulation/ utilization, Randomized controlled trial, Anxiety disorders/therapy, Placebo effect, Quality of life.

“Mais do que máquinas precisamos de humanidade.
Mais do que inteligência precisamos de afeição e doçura.
Sem essas virtudes a vida será de violência e tudo estará perdido.”

Charles Chaplin

1. Introdução

O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) é um transtorno psiquiátrico crônico caracterizado pela ocorrência de pensamentos ou imagens intrusivos (obsessões) e atos repetitivos (compulsões) que em geral visam diminuir a ansiedade ou o desconforto gerado pelas obsessões (1). Pode se manifestar independentemente de sexo, raça, inteligência, estado civil, nível sócio-econômico, religião ou nacionalidade (2). Segundo o DSM-IV-TR (1), para o diagnóstico, os sintomas devem causar sofrimento ao paciente ou a seus familiares, ocupar ao menos uma hora por dia ou interferir significativamente na rotina do paciente.

Existem descrições semelhantes que datam do século XV, encontradas em documentos religiosos, além de relatos mais detalhados dos séculos XVIII e XIX, feitos por autores como Hartley, Esquirol e Krafft-Ebing (3).

Epidemiologicamente, o TOC pode ser considerado o quarto transtorno psiquiátrico mais comum, sendo superado apenas pela depressão, abuso e dependência de substâncias e fobias (4). Acomete cerca de 1,5 a 2% da população ao longo da vida, com igual proporção entre os sexos de forma geral (3-6). A idade de início pode variar desde a idade pré-escolar até a idade adulta. O diagnóstico é frequentemente atrasado em anos, devido à demora para que os pacientes busquem tratamento (7), provavelmente devido ao temor de estigmatização. Observa-se comprometimento na função psicossocial e tendência a cronificação dos sintomas nos casos não tratados (8).

O tratamento de primeira escolha hoje são os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) e a clomipramina além de abordagens psicoterápicas comportamentais (9-11). Contudo, estes tratamentos não trazem melhora satisfatória para 40 a 60% dos pacientes acometidos (10).

Existe uma grande variação fenotípica entre os pacientes portadores de TOC (3, 12). Praticamente, não há limites para a variedade possível das obsessões e compulsões. Entretanto, alguns temas são reconhecidos como proeminentes: medo de contaminação e rituais de limpeza, medo ou preocupação de se ferir ou ferir outras pessoas, necessidade de organizar objetos ou dispô-los de forma simétrica, rituais de verificação, entre outros. Estes subgrupos de sintomas compõem os chamados *clusters* ou dimensões dos sintomas obsessivo-compulsivos (OC). Diversas formas de agrupamento são propostas, com 4, 5 ou 6 categorias (13). O embasamento desta abordagem através de achados genéticos e de neuroimagem deu origem à elaboração e validação da Escala Dimensional para Avaliação da Gravidade dos Sintomas Obsessivo-Compulsivos DY-BOCS (14).

Alguns outros transtornos psiquiátricos guardam semelhança com o TOC em termos de sintomatologia clínica, dados demográficos, história familiar, comorbidade e resposta ao tratamento, constituindo os transtornos do “espectro obsessivo-compulsivo”. São estes: transtorno dismórfico corporal, hipocondria, transtornos somatoformes, transtornos de tiques e Síndrome de Tourette, tricotilomania, jogo patológico e cleptomania (15). O estudo destes transtornos pode também contribuir para uma melhor compreensão da fisiopatologia do TOC.

O diagnóstico de TOC é descrito com grande semelhança pelo DSM-IV-TR (1) e pelo CID-10 (16), sendo aceito ao redor do globo como entidade nosológica bem estabelecida. Entretanto, existe uma ampla discussão entre os especialistas da área sobre o quanto há de heterogeneidade entre os pacientes quanto a uma série de quesitos, a saber: crítica, presença de egossintonia em relação aos sintomas (16), *clusters* de sintomas (14), grau de empobrecimento afetivo, fenômenos sensoriais (3), comorbidades (notadamente tiques e síndrome de Tourette), entre outros. Especula-se o

quanto estes múltiplos subgrupos podem encerrar também origens neurobiológicas diferentes (10), o que tornaria impróprio seu agrupamento em uma única categoria para estudo desta natureza. Entretanto, esta é uma pergunta que permanece sem resposta até o momento, mas que levanta novas questões para futuros estudos.

Atualmente, os modelos mais aceitos para explicar a fisiopatologia do TOC postulam uma disfunção de circuitos (“*loops*”) fronto-estriatais, que ligam estruturas límbicas do córtex pré-frontal (giro cingulado anterior e córtex orbito-frontal) aos gânglios da base, notadamente o núcleo caudado (17). Estes modelos, baseados principalmente em estudos neuropsicológicos, neuroanatômicos e de neuroimagem funcional, apesar de bastante teóricos, sugerem que esta disfunção de circuitos possa comprometer processos de detecção de erro (giro cingulado anterior), bem como de percepção de recompensa (córtex órbito-frontal). Este comprometimento poderia explicar boa parte da sintomatologia do TOC, que envolve a percepção recorrente de que “há algo errado”, dificuldade para administrar estes conflitos e ausência de alívio duradouro com potenciais reforçadores comportamentais, que são repetidos indefinidamente sob a forma de compulsões.

1.1. TOC resistente e seu manejo

Alguns pacientes tornam-se incapacitados pelo TOC, evoluindo crônica e insatisfatoriamente apesar do emprego de medicações e terapia comportamental.

Ausência de resposta ao tratamento no TOC é relativamente comum, associada com dificuldades substanciais para o paciente, sendo muito pouco estudada. Os achados

dos estudos envolvendo pacientes resistentes não podem ser facilmente comparados, devido à falta de uma padronização da definição para “não resposta” (18).

Jenike e cols. (19) definem como resistência ao tratamento a redução de 20% ou menos em relação aos escores na escala Y-BOCS (20, 21) para avaliação de sintomas OC, apesar do tratamento exaustivo com medicações por dose e tempo adequado e a realização de terapia cognitivo-comportamental. Este é o critério mais comumente empregado na literatura, sendo posteriormente mais detalhado e subdividido em graus de resistência (22)

Pacientes nestas condições, com elevado grau de comprometimento funcional, já submetidos a potencializações medicamentosas com lítio e anti-psicóticos, são denominados refratários e elegíveis para tratamento invasivo (22). Entre estes figuram as termolesões por radiofrequência, a radiocirurgia por *gamma knife* (que utiliza colimador radioativo) e a estimulação cerebral profunda (*deep brain stimulation* - DBS), que implanta eletrodos profundos ligados ao um estimulador externo (10, 19, 23). Estas técnicas têm por objetivo modular as conexões fronto-estriatais através de lesões irreversíveis ou da ação de estímulo elétrico de alta frequência (reversível, no caso da DBS) em regiões específicas como o braço anterior da cápsula interna ou a *substantia innominata* (10).

Todas vêm apresentando resultados positivos, mas carecem de maior embasamento através de estudos controlados para ter seu emprego clínico aprovado em larga escala (24, 25). Entretanto, efeitos colaterais como apatia, mudanças do humor e hemiparesia transitória, além dos riscos inerentes ao procedimento cirúrgico, apesar de pouco frequentes, são potenciais desvantagens dos procedimentos invasivos (24, 26, 27).

A estimulação magnética transcraniana vem sendo estudada também como modalidade terapêutica para o TOC, necessitando de estudos controlados para definir seu papel (23, 28). Como uma técnica não invasiva e reversível, poderia figurar como alternativa intermediária aplicada antes que métodos invasivos fossem indicados (10).

1.2. Estimulação Magnética Transcraniana

O córtex humano pode ser estimulado por uma técnica não invasiva e praticamente indolor usando-se um campo magnético pulsante. Essa técnica, chamada de Estimulação Magnética Transcraniana (EMT ou *Transcranial Magnetic Stimulation - TMS*), é baseada na geração de um campo magnético variável. Uma bobina que recebe uma corrente elétrica alternada extremamente potente é colocada sobre o crânio humano sobre a região do córtex cerebral (29). A mudança constante da orientação da corrente elétrica dentro da bobina é capaz de gerar um campo magnético que atravessa materiais isolantes como a pele e os ossos, gerando uma corrente elétrica dentro do crânio, onde é capaz de ser focalizada e restrita a pequenas áreas dependendo da geometria e forma da bobina (30).

Quando esta corrente atinge o córtex motor, ela pode produzir uma resposta muscular no membro contra-lateral (31). Quando a EMT é aplicada sobre outras regiões do córtex cerebral, os resultados irão depender da função da área escolhida. Logo, efeitos cognitivos e emocionais são possíveis.

A EMT com pulsos repetitivos (EMTr) é usada como uma ferramenta segura para a modulação não invasiva de regiões corticais (32). Através de consenso de

segurança publicado em 1996 (33), afasta-se a possibilidade de ocorrência de convulsões, esporadicamente observadas anteriormente. Os efeitos sobre a cognição, ao contrário da eletroconvulsoterapia (ECT), não se mostram prejudiciais (34). Ao contrário, tendem a ser positivos, ao menos em pacientes tratados para depressão (35).

Atualmente, o uso terapêutico em potencial da EMTr para o tratamento de transtornos psiquiátricos é alvo de ampla investigação científica, com destaque para a depressão maior (34, 36-38) e alucinações auditivas refratárias a clozapina (39). Os resultados são particularmente encorajadores para o tratamento da depressão unipolar não-psicótica (40, 41). Com isto, seu uso clínico para esta finalidade é atualmente praticado em diversos países, como a Austrália, o Canadá, os EUA e diversos países da Europa.

Para o tratamento de alucinações auditivas refratárias, é aplicado estímulo inibitório sobre o córtex temporal, mais precisamente sobre o giro temporal superior à esquerda (39). Trata-se de uma área de associação auditiva, com hiperfunção documentada em estudos de neuroimagem funcional para este transtorno (39). A mesma abordagem é proposta atualmente para o tratamento de zumbido. Contudo, o uso em larga escala da EMT para o tratamento destas condições ainda carece de evidências mais sólidas.

1.2.1 Mecanismo de ação

Diversos estudos demonstram a influência da frequência de pulsos utilizada sobre o efeito obtido no tecido nervoso. Frequências de 1 Hz ou inferiores - baixa frequência - têm potencial inibitório, diminuindo a atividade do sistema neuronal em questão. O oposto ocorre com frequência mais elevadas - acima de 2 Hz, ou estímulos

de alta frequência (42). Supostamente, a EMTr pode modular direta ou trans-sinápticamente os circuitos neuronais tidos como disfuncionais nos transtornos psiquiátricos (42, 43).

No caso do tratamento da depressão, as aplicações são feitas sobre o CPFDL. A escolha deste sítio se deu provavelmente devido a seu envolvimento direto e a suas conexões com diversas áreas cerebrais (corticais e subcorticais) também supostamente envolvidas na fisiopatologia da síndrome depressiva. Utiliza-se frequência excitatória à esquerda ou inibitória à direita, ambas com bons resultados (44). O mecanismo de ação da EMTr nestes casos ainda é alvo de especulação, mas sabe-se que mudanças em termos de fluxo sanguíneo cerebral ocorrem no próprio CPFDL e em outras regiões como córtex pré-frontal ventro-medial, giro cingulado anterior, córtex órbito-frontal, ínsula e *striatum* (45-47).

Os efeitos da EMT são, portanto, observados tanto localmente, na própria região alvo da aplicação, como a distância, como provável efeito trans-sináptico, a exemplo do que ocorre também na estimulação do córtex motor (48). Outros estudos demonstram através de técnicas de neuroimagem que EMTr aplicada ao CPFDL esquerdo pode também modular a liberação de neurotransmissores em estruturas subcorticais (49, 50)

Estas observações são de extrema importância para o presente estudo, uma vez que se pressupõe também a possibilidade de ação indireta da EMTr sobre as áreas cerebrais profundas (córtex órbito-frontal, núcleo caudado e cíngulo anterior) envolvidas na fisiopatologia do TOC.

2. Revisão da Literatura

O primeiro estudo realizado para investigar o efeito da EMTr em pacientes com TOC foi conduzido em 1997 por Greenberg e cols.(51). Os autores estudaram o efeito de uma única aplicação de EMTr de alta frequência (20 Hz) ao córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL) esquerdo, direito e córtex occipital (controle), em estudo aberto com 12 pacientes portadores de TOC. A intensidade das obsessões e compulsões foi medida antes, durante, após 30 minutos e após 8 horas de cada uma das aplicações, feitas em dias diferentes para cada sujeito. Não foi encontrado efeito marcante quanto às obsessões, mas houve melhora importante na intensidade das compulsões, somente para o tratamento realizado no CPF DL esquerdo. Contudo, os autores ressaltam a necessidade de estudos controlados para resultados mais conclusivos, considerando a possibilidade de efeito placebo, já que avaliação dos sintomas restringiu-se a um período de curta duração e tratou-se de estudo aberto.

Sachdev e cols (52) realizaram outro estudo aberto preliminar verificando o efeito terapêutico da EMTr em 12 pacientes portadores de TOC, desta vez resistente, realizando 30 sessões de alta frequência (10 Hz) aplicadas ao CPF DL esquerdo ou direito. Observou-se resposta clínica significativa e sustentada em cerca de um quarto dos pacientes estudados, com redução superior a 40% na escala Y-BOCS. Ambos os grupos mostraram redução significativa quanto a obsessões e compulsões, mas não houve diferença significativa entre estímulo à esquerda ou à direita. Observou-se também tendência a melhora dos sintomas até a quarta semana de seguimento. A principal limitação deste estudo, contudo, é a ausência de grupo controle, mantendo novamente a possibilidade de efeito placebo apesar da resposta contundente em pacientes resistentes.

O primeiro estudo controlado com placebo foi realizado por Alonso e colaboradores (53) em 2001. Eles utilizaram EMTr de baixa frequência, ao contrário dos estudos anteriores, aplicada ao CPFDL direito de pacientes com TOC. Seus resultados sugerem que a EMTr nestas condições não produza efeito terapêutico significativo. Entretanto, outra importante diferença técnica em relação aos estudos anteriores foi o emprego de bobina circular, que poderia também estar relacionada à falha terapêutica devido ao campo mais difuso que produz. Sendo o único ensaio controlado realizado até o início do presente estudo e tendo como alvo também o CPFDL direito, apesar dos resultados negativos, empregou frequências inibitórias de EMT. Veremos a seguir que o presente estudo utilizou técnica diferente, com estímulo de alta frequência.

As técnicas utilizadas nos três estudos descritos diferem muito, impedindo assim uma comparação crítica entre eles. De qualquer maneira, foi realizada uma revisão sistemática sobre os efeitos da EMTr no tratamento do TOC (28), com resultados inconclusivos.

Outros cinco estudos foram publicados após esta revisão:

Mantovani e cols. (54), embasados pela hipótese de normalização da excitabilidade cortical (55), realizaram em 2006 estudo preliminar com 8 pacientes visando a área motora suplementar (SMA) de pacientes com TOC resistente e síndrome de Tourette, uma abordagem completamente diferente, mas que produziu resultados promissores. Utilizando frequências inibitórias, observou-se redução significativa de sintomas OC e melhora na impressão clínica global que perdurou por pelo menos 3 meses de seguimento em 3 dos 5 pacientes com TOC. Mais uma vez, o desenho aberto figura como importante limitação.

Prasko e cols. (56) trataram 33 pacientes com TOC resistente utilizando frequência inibitória (1Hz) aplicada ao CPFDL esquerdo por 10 sessões, em estudo duplo cego controlado com placebo. Observaram melhora de ambos os grupos, mas não houve diferença entre eles, sugerindo efeito placebo. O número reduzido de sessões figura como importante limitação deste estudo.

Sachdev e cols. (57) publicaram em 2007 um estudo controlado em que focaram seus esforços terapêuticos sobre o CPFDL esquerdo de 18 pacientes com TOC resistente. Observaram que após as 10 sessões da fase cega, não houve diferença entre os grupos ativo e placebo quanto a redução de sintomas OC. Após 20 sessões em fase aberta, a redução de sintomas OC observada perdeu significância estatística ao ser corrigida para os escores de sintomas depressivos.

Mantovani e cols. (58) publicaram em 2009 um estudo duplo-cego controlado com placebo utilizado os mesmos parâmetros e o mesmo local de estimulação empregados para o estudo de 2005, tratando pacientes com TOC resistente (n=21). Seu critério de resistência foi, contudo, bem menos rígido que o do presente estudo (1 IRS e 8 horas de TCC) conforme veremos a seguir. Observou-se uma redução dos sintomas OC de aproximadamente 25% nos pacientes que receberam tratamento ativo por 20 sessões. Esta redução foi estatisticamente significativa e diferente do placebo. Mais uma vez, a melhora persistiu e até se tornou mais robusta com a fase aberta de mais 20 sessões e o seguimento de 3 meses, chegando a uma média de 50% da sintomatologia para 7 dos pacientes que atingiram a fase aberta do estudo. Os autores ressaltam a observação de que o limiar motor (ver sessão 4.6.2 – limiar motor) do hemisfério direito aumentou ao longo do tratamento ativo, normalizando a assimetria direita/esquerda observada inicialmente.

Entretanto, a medida primária de eficácia utilizada pelos pesquisadores não se mostrou diferente entre os grupos após a fase cega do estudo, que novamente durou apenas 10 sessões, apesar da amostra menos grave em termos de sintomatologia OC. Observa-se também excessiva manipulação dos dados estatísticos e um possível viés de seleção em relação a propriedades neurofisiológicas dos pacientes do grupo ativo e respondedores. Os dados deste estudo, que segundo os autores foi negativo em sua medida primária devido ao tamanho amostral (apenas 18 pacientes concluíram) devem sem dúvida ser interpretados com muita cautela.

Como veremos a seguir, a metodologia empregada por Mantovani e cols. difere completamente daquela utilizada no presente estudo: tanto a área cerebral (área motora suplementar) quanto a frequência empregada (1Hz) denotam uma abordagem completamente diferente. Seus resultados são, portanto, pouco comparáveis em termos de mecanismo de ação.

Kang e cols.(59) realizaram o estudo mais recente, tratando 20 sujeitos com TOC resistente, combinando estímulos inibitórios em CPFDL direito e área motora suplementar em 10 sessões. Trata-se de um estudo com avaliador cego e controlado com placebo, que obteve mais uma vez redução significativa dos escores de Y-BOCS em ambos os grupos sem diferença entre eles. Os próprios autores ressaltam a importante limitação na técnica placebo empregada, com a bobina ativa posicionada a angulação vertical de 45 graus do escalpe e potencial efeito neurobiológico (não inerte). Por esta razão, não valorizam a possibilidade de ocorrência de efeito placebo em sua amostra. Contudo, a análise de seus dados não permite descartar esta hipótese, conforme veremos ao comparar seus resultados com os do presente estudo.

Lançando mão da mesma estratégia de aplicação seqüencial já utilizada para o tratamento da depressão (44), o estudo de Kang e cols também utiliza técnica bastante

diversa daquela utilizada no presente estudo. Um de seus alvos é o CPFDL direito, mas com frequências inibitórias, o que torna seus dados também pouco comparáveis aos do presente estudo em termos de mecanismo de ação.

Os estudos publicados existentes sobre o tratamento do TOC com EMTr são sumarizados na tabela 2.1.

Tabela 2.1. Estudos publicados sobre o tratamento do TOC com EMTr

	Controle placebo	Número de sujeitos	Local de aplicação	Hz	Número de sessões	Resultados
Greenberg, 1997 (51)	não	12	CPF DL D e E	10	1	Redução das compulsões após 8h (sessão única)
Sachdev, 2001 (52)	não	12	CPF DL D e E	10	10	Melhora em obsessões e compulsões em ambos os grupos (E e D)
Alonso, 2001 (53)	sim	18	CPF DL D	1	18	Sem mudança significativa em ambos os grupos.
Mantovani, 2006 (54)	não	10	SMA bilateral	1	10	Melhora significativa com duração de até 3 meses.
Prasko, 2006 (56)	sim	33	CPF DL E	1	10	Ambos melhoraram, sem diferença entre os grupos
Sachdev, 2007 (57)	sim	10	CPF DL E	10	10	Ambos melhoraram, sem diferença entre os grupos
Mantovani, 2009 (58)	sim	21	SMA bilateral	1	20 a 40	Melhora mais acentuada no grupo ativo.
Kang, 2009 (59)	sim	20	CPF DL D e SMA	1	10	Ambos melhoraram, sem diferença entre os grupos

Hz: frequência em Hertz; CPF DL: córtex dorsolateral pré-frontal, SMA: área motora suplementar, D: direito, E: esquerdo.

Ainda existe grande controvérsia na literatura quanto à eficácia da EMTr no tratamento de casos resistentes de TOC (10). Os estudos apresentados têm uma

heterogeneidade marcante quanto à estratégia terapêutica empregada. Isto é compreensível, uma vez que apenas o estudo mais recente de Mantovani e cols.(58) se destaca pelo discreto efeito terapêutico positivo em estudo controlado. É possível que, como o que ocorreu com o tratamento da depressão, as pesquisas passem agora a se focar mais sobre a SMA e a hipótese da normalização do limiar motor.

Um relato de dois casos publicado por Mantovani e cols. (60) com a mesma técnica associada a ressonância magnética funcional para otimização da localização do ponto de estimulação aponta para esta tendência e traz também resultados positivos. Contudo conforme veremos a seguir, estudos abertos com TMS devem também ser interpretados com cautela.

Analisando o corpo de publicações disponíveis até o momento, chama a atenção o pequeno número de sessões que a grande maioria dos estudos utilizou para tratar pacientes gravemente acometidos, e com uma condição sabidamente resistente a outros tratamentos em muitos deles.

2.1 Justificativa do Estudo

O grande número de pacientes com TOC e resposta insatisfatória aos tratamentos convencionais aliado à escassez de alternativas terapêuticas pouco invasivas com eficácia comprovada são as principais motivações do presente estudo.

A EMT pode representar esta alternativa. Seu emprego faz sentido clinicamente apenas para pacientes que apresentam resistência ao tratamento medicamentoso e psicoterápico, uma vez que a disponibilidade e o custo da EMT dificilmente serão melhores que os dos tratamentos convencionais em prazo razoável.

A experiência no ambulatório do IPq-HCFMUSP demonstrou que a motivação dos pacientes portadores de TOC resistente para participar do estudo, com descrição de risco mínimo, foi enorme. Alguns pacientes foram encaminhados inclusive por se recusarem a realizar procedimentos invasivos.

O modelo fisiopatológico proposto por Baxter para o TOC (17) sugere que o funcionamento deficitário do circuito (*loop*) dorsolateral-prefrontal-subcortical possa promover desequilíbrio entre os três *loops* que conectam áreas límbicas do córtex prefrontal aos gânglios da base, levando a uma hiperatividade dos outros dois circuitos (orbitofrontal-subcortical e cíngulo anterior-subcortical) e conseqüentemente produzir “preocupação, dúvida e culpa excessivos” e comportamento de rotina repetitivo. O estímulo excitatório proposto pelo presente estudo pode teoricamente estimular o *loop* dorsolateral-prefrontal-subcortical, reequilibrando o sistema.

É possível também que a EMTr aplicada ao CPFDL possa influenciar indiretamente o córtex órbito-frontal (48) e o cíngulo anterior (47). A ação observada por Onishi e cols. com frequência inibitória, se invertida com o emprego de frequência excitatória no presente estudo, pode promover redução da atividade do cíngulo anterior ipsilateral, inibindo um dos *loops* supostamente hiperativos conforme proposto na literatura (17).

A escolha da lateralidade direita se justifica pela ausência de evidência sólida para lateralidade na fisiopatologia do TOC e pela necessidade de evitar o tratamento da depressão (10Hz, CPLDL esquerdo) como variável de confusão, que teria potencial para anular um eventual resultado positivo como já observado anteriormente (56).

A fim de obter uma resposta definitiva sobre a utilidade da EMT aplicada conforme a técnica proposta propõe-se um estudo duplo-cego, randomizado e controlado com placebo, utilizando um número de sessões e total de pulsos muito

superior aos estudos anteriores, mas respeitando os parâmetros internacionais de segurança.

3. Objetivos e hipótese

3.1. Objetivos

O presente estudo tem por objetivo avaliar a eficácia e a tolerabilidade da EMTr de alta frequência aplicada ao CPFDL direito de seres humanos para o tratamento do TOC resistente.

É, portanto objetivo primário do estudo:

1. Desenvolver ensaio clínico duplo-cego randomizado e controlado com placebo para comparar a resposta terapêutica de pacientes portadores de TOC resistente à EMTr de alta frequência aplicada ao CPFDL direito, adicionada ao tratamento vigente.

Além disto, figuram como objetivos complementares:

2. Determinar a tolerabilidade da técnica pesquisando a qualidade e a frequência dos efeitos colaterais que possam ocorrer com sua aplicação e comparando-os aos observados com placebo.
3. Determinar o efeito da técnica de EMT aplicada sobre a intensidade dos sintomas depressivos e ansiosos dos pacientes, através de comparação com placebo.
4. Determinar o efeito da técnica de EMT aplicada sobre a qualidade de vida dos pacientes, através de comparação com placebo.
5. Avaliar a duração do efeito terapêutico quanto aos sintomas OC, caso ocorra.

6. Realizar análise exploratória complementar com pacientes que desejem receber o tratamento com EMTr ativa em caráter aberto caso tenham participado do grupo placebo (ver itens 4.3 e 4.8).

3.2. Hipótese

É hipótese nula para o presente estudo:

1. EMTr de alta frequência aplicada ao CPFDL direito, adicionada ao tratamento vigente não produz maior taxa de resposta terapêutica que placebo sobre sintomas OC e impressão clínica global de pacientes com TOC resistente.

Será considerada resposta a redução de 30% nos escores de Y-BOCS e a proporção significativa de indivíduos com gradação 1 (muito melhor) ou 2 (melhor) no item de melhora clínica da CGI (ver item 4.5.1 e anexo B) ao término do seguimento na fase cega (ver item 4.8).

4. Métodos

Este foi um estudo prospectivo, unicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado com placebo que visou avaliar a EMTr como possibilidade terapêutica em pacientes com TOC resistente, realizado no IPq-HCFMUSP.

4.1. Aspectos Éticos

Este projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HC-FMUSP em 23/10/2003, sob registro número 834/03. O estudo foi conduzido de acordo com os requerimentos do Comitê de Ética do HC-FMUSP. Todos os pacientes tiveram pleno conhecimento prévio dos objetivos e métodos do experimento e deram seu consentimento por escrito (termo de consentimento livre e esclarecido - ver anexo A). Os pacientes foram também devidamente avisados de que todas as informações fornecidas seriam estritamente sigilosas.

Durante o estudo, os pacientes tinham acesso telefônico contínuo a profissionais médicos implicados no estudo, a fim de esclarecer dúvidas quanto ao tratamento e seus efeitos. Além disso, o acompanhamento psiquiátrico regular com seu médico permaneceu inalterado, obedecendo à periodicidade estipulada pelo profissional encaminhador. Ao final do estudo, os pacientes tiveram garantida a continuidade de seu tratamento psiquiátrico em seu ambulatório de origem ou com o profissional que os encaminhara.

Este estudo foi também inscrito no site *clinicaltrials.gov* para registro de protocolos de pesquisa com seres humanos (número de registro NCT01043900).

4.2. Sujeitos da Amostra

4.2.1 Critérios diagnósticos e de gravidade

Foram incluídos no estudo pacientes portadores de formas graves de TOC, resistentes a tratamento. O diagnóstico foi confirmado pelo pesquisador executante segundo os critérios do DSM-IV-TR (1).

Os critérios utilizados no presente estudo para determinar resistência ao tratamento foram baseados nos critérios utilizados por Baer e cols.(27) para selecionar pacientes elegíveis para cingulotomia anterior após resposta insatisfatória com tratamentos medicamentosos e psicoterápicos. Basearam-se nestes critérios também os estudos de Corregiari e cols.(61) e Lopes (62) realizados nesta instituição. Para o presente estudo, os critérios de resistência são detalhados nos itens 3, 4 e 5 dos critérios de inclusão (item 4.2.3).

Foram considerados resistentes os pacientes com redução inferior a 30% nos valores da escala Y-BOCS apesar dos tratamentos descritos acima. Esta avaliação de resistência foi feita retrospectivamente. Optamos por ampliar a margem de inclusão de no máximo 20% de melhora, empregada em séries neurocirúrgicas, para 30%. Muitos pacientes encaixam-se neste intervalo entre 20 e 30%, estando ainda gravemente comprometidos em termos de qualidade de vida. Isto se expressou na prática pelos apelos de pacientes e médicos assistentes chamando nossa atenção para a extrema

rigidez do nível de corte de 20%. Julgamos possível esta ampliação, pois a EMTr além de reversível, é um método menos invasivo que a cingulotomia investigada por Baer e cols.(27).

Para comprovar o comprometimento em termos de qualidade de vida, empregamos uma avaliação com o questionário SF-36, instrumento abrangente já empregado anteriormente para avaliar pacientes com TOC (8, 63, 64).

4.2.2 Recrutamento

Foram recrutados para o estudo pacientes em tratamento no Ambulatório de Ansiedade (Amban) do IPq-HCFMUSP, no ambulatório do Projeto Transtorno Obsessivo-Compulsivo (PROTOC) do IPq-HCFMUSP ou encaminhados por outros psiquiatras informados sobre a realização do protocolo.

Seus tratamentos medicamentosos e psicoterápicos em vigência durante a fase de recrutamento foram mantidos, sem quaisquer alterações por pelo menos oito semanas antes do início do estudo, bem como ao longo de todo o estudo. Conforme descrito na literatura, o tempo de oito semanas pode ser considerado o mínimo necessário para avaliar corretamente o efeito das alterações da medicação sobre a sintomatologia do TOC (11, 65, 66). O respeito a este prazo teve por objetivo descartar o tratamento vigente como fator de confusão para a medida do impacto da EMTr sobre os sintomas dos pacientes estudados.

Fez-se necessária manutenção do tratamento medicamentoso pela gravidade dos casos, supondo-se que sua suspensão, ou mesmo um esforço de padronização destes poderia ter conseqüências negativas para os sujeitos.

4.2.3 Critérios de inclusão

Como critérios de inclusão, foram considerados:

1. Ambos os sexos
2. Idade entre 18 e 65 anos
3. Portadores de TOC resistente: Máximo de 30% de redução da Y-BOCS apesar dos tratamentos descritos em 4 e 5.
4. No mínimo três tratamentos com dose e tempo adequados utilizando inibidores da recaptação de serotonina (IRS), dos quais um obrigatoriamente é a clomipramina (tempo mínimo 10 semanas; doses: clomipramina 250 mg/d, fluoxetina 80 mg/d, sertralina 200 mg/d, paroxetina 80 mg/d, ou a dose máxima tolerada).
5. No mínimo 20 horas documentadas de tratamento com terapia comportamental de exposição e prevenção de resposta, ou documentação formal por parte do terapeuta de intolerância à ansiedade gerada por este tratamento.
6. Outorgar por escrito em participar espontaneamente do estudo, através do preenchimento do “Termo de consentimento livre e esclarecido” (ver anexo A).
7. Disponibilidade para estar presente às sessões de aplicação de EMT, bem como às avaliações posteriores

4.2.4 Critérios de exclusão

Foram considerados critérios de exclusão:

1. Próteses metálicas móveis, como cliques de aneurisma

2. Portadores de marcapasso cardíaco
3. Doença cerebral orgânica
4. História de trauma cranioencefálico grave ou lesão encefálica
5. Suspeita de síndromes demenciais
6. Neurocirurgia prévia
7. História de dependência química
8. Esquizofrenia ou transtorno psicótico crônico
9. Sintomas maniformes atuais
10. Patologia médico-sistêmica grave não controlada que possa interferir na condução do estudo, como neoplasias, cardiopatias ou diabetes melito tipo I ou tipo II.
11. Qualquer outra condição que na opinião do investigador responsável torne problemática a inclusão do paciente em um ensaio dessa natureza.

4.3 Grupos do Estudo

Os pacientes selecionados após avaliação dos critérios diagnósticos e critérios de inclusão e exclusão deste estudo foram designados através de encaminhamento aleatório a um dos dois grupos descritos a seguir:

- **Grupo 1: EMTr Ativa:** Pacientes que receberam 30 sessões de EMTr conforme o procedimento descrito a seguir (item 4.6), feito com bobina **ativa**, e foram avaliados conforme descrito nos itens 4.5.2 a 4.5.6.
- **Grupo 2: EMTr Placebo:** Pacientes que receberam 30 sessões de EMTr conforme o procedimento descrito a seguir (item 4.6), feito com bobina

placebo, e foram avaliados conforme descrito nos itens 4.5.2 a 4.5.6. Estes pacientes puderam receber o tratamento ativo na fase aberta do estudo, caso desejassem. Esta foi realizada logo após o encerramento do seguimento, em procedimento idêntico ao descrito para o grupo 1, conforme explicitado no item 4.8.

4.4. Encaminhamento aleatório

O autor do presente estudo realizou o encaminhamento aleatório dos pacientes a um dos dois grupos da pesquisa. Este foi realizado através de lista contendo a ordem de entrada do paciente no protocolo e o respectivo tratamento a ser recebido (ativo ou placebo). A elaboração da lista foi feita com o software Microsoft Excel[®] 2003, através do emprego da função “ALEAT”, gerando valores decimais entre 0 e 1. Na lista, valores acima de 0,5 corresponderam a alocação para aplicação ativa. Caso a lista gerasse diferença maior ou igual a quatro indivíduos (17 x 13) entre os grupos, seria descartada e gerada nova lista.

O autor do estudo foi o único que teve acesso à lista de encaminhamento aleatório. Desta forma, a ordem de entrada no estudo determinou o grupo a que o paciente pertencia. Os demais pesquisadores envolvidos na aplicação da EMT foram informados pelo autor do estudo sobre o grupo a que cada paciente fora encaminhado e devidamente orientados a guardar esta informação em sigilo absoluto.

4.5. Avaliações

4.5.1. Instrumentos de Avaliação

A avaliação diagnóstica definitiva baseou-se na aplicação da Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV, transtornos do eixo I, edição para pacientes, SCID-1/P(67). Visou-se assim abordar de forma sistematizada o diagnóstico, confirmando a existência do TOC e possibilitando a exclusão de pacientes com comorbidades listadas entre os critérios de exclusão. O emprego do questionário de segurança para EMT (68) sistematizou a pesquisa de contra-indicações formais ao procedimento.

A gravidade dos sintomas de cada paciente foi avaliada através das escalas específicas para quantificar a intensidade de sintomas obsessivo-compulsivos, ansiosos e depressivos antes, durante e após o tratamento com EMTr. Foram também empregadas escalas para avaliação específica do funcionamento global e qualidade de vida dos pacientes, bem como escalas para efeitos colaterais secundários ao tratamento.

As escalas utilizadas para a realização do estudo foram as seguintes:

Avaliação de funcionamento global e qualidade de vida:

- Impressão Clínica Global (CGI)(69)(anexo B). Esta escala é amplamente empregada em estudos clínicos em psiquiatria devido a sua extrema simplicidade e sua confiabilidade amplamente testada. Compõe-se de duas sub-escalas: gravidade da doença (CGI-S) e melhora global (CGI-I), avaliadas com escore de 1 a 7 (valores mais altos significam maior gravidade ou piora clínica).

- Escala de Avaliação Global do Funcionamento (AGF)(1)(anexo C). Figura como parte do diagnóstico multiaxial do DSM-IV e consiste em uma avaliação subjetiva por avaliador qualificado com escore único de 1 a 100, crescente de acordo com o grau geral de funcionamento do indivíduo.
- Questionário SF-36: “*Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form Health Survey*” (70)(anexo D). Questionário multidimensional formado por 36 itens, englobados em oito domínios: capacidade funcional (10 itens), limitação por aspectos físicos (4 itens), dor (2 itens), estado geral da saúde (5 itens), vitalidade (4 itens), aspectos sociais (2 itens), aspectos emocionais (3 itens), saúde mental (5 itens). O escore é obtido através de cálculo com base nas respostas, e varia de 0 a 100 para cada domínio.

Sintomas depressivos:

- Escala de Hamilton para depressão com 17 itens (HAM-D17)(71) (anexo E): Escala amplamente consagrada pela literatura para quantificar sintomas depressivos. A opção pela variante de 17 itens se justifica pelo caráter secundário da avaliação da depressão no presente estudo. A variante de 21 itens não acrescentaria informações relevantes para o estudo ao detalhar sintomas ou subtipos.

Sintomas obsessivo-compulsivos:

- Escala de Yale-Brown para Sintomas Obsessivo-Compulsivos (Y-BOCS)(20, 21). (anexo F): Sem dúvida escala mais empregada na literatura para quantificação de sintomas OC, enfocando tempo gasto, interferência, sofrimento, resistência e grau de controle relacionados aos sintomas obsessivos e compulsivos.

Sintomas ansiosos:

- Escala para avaliação de ansiedade de Hamilton (HAM-A)(71)(anexo G): Escala de 14 itens, bastante usada na literatura, que enfoca a ansiedade de forma inespecífica, tanto em aspectos psicológicos como físicos.
- Escala de auto-avaliação para ansiedade de Sheehan ("Patient-Rated Anxiety-Scale" (PRAS)(72)(anexo H): A única escala de auto-avaliação utilizada no presente estudo, composta por 35 itens de avaliação inespecífica da ansiedade.

Segurança:

- Questionário de segurança para Estimulação Magnética Transcraniana (*Transcranial Magnetic Stimulation Adult Safety Screen*). (68)(Anexo I): Questionário simples que auxilia na sistematização da avaliação de risco para a realização de EMTr, incluindo grande parte dos critérios de exclusão do presente estudo.

4.5.2. Avaliações Iniciais (Autor e Avaliador cego)

Antes do início do procedimento de EMT, os pacientes passaram por avaliação inicial conduzida pelo autor do presente estudo que consistiu em questionário detalhado para obtenção das seguintes informações:

- Dados demográficos: sexo, idade, estado civil, religião, escolaridade, situação profissional e renda familiar
- Dados relacionados ao TOC: idade de início, histórico familiar, curso da doença, antecedentes pessoais (incluindo história de tiques, síndrome de Tourette, febre reumática ou coréia)

- Dados relacionados ao tratamento: medicamentos empregados com dose e tempo de uso, realização de terapia comportamental. Estes dados foram complementados com os obtidos junto aos profissionais responsáveis
- Questionário de segurança para EMT (anexo I).

Também nesta primeira avaliação foi realizada a Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV, transtornos do eixo I, edição para pacientes, SCID-1/P(67).

Todos os pacientes foram então submetidos à avaliação inicial conduzida pelo avaliador cego (MLM), neuropsicólogo treinado pelo Grupo de Doenças Afetivas (GRUDA) do Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP. Este avaliador possui alto grau de qualificação já que colaborou, na mesma função, com outros cinco trabalhos reconhecidos em nível de pós-graduação nesta instituição (36, 37, 39, 40), inclusive sua própria dissertação de mestrado (73).

Nesta ocasião, foram aplicadas as escalas para avaliação de funcionamento global e qualidade de vida, sintomas depressivos, sintomas ansiosos e sintomas OC descritas no item anterior, com o objetivo de determinar escores pré-tratamento com EMTr. Foi também preenchida a lista de sintomas da Y-BOCS (ver anexo J), que permitiu a identificação dos *clusters* de sintomas OC de cada paciente. Para o agrupamento dos *clusters*, foram adotados os critérios da escala DY-BOCS (“Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale”)(14). Finalmente, a aplicação retrospectiva da escala Y-BOCS referente ao pior momento em termos de sintomas que o paciente pôde se recordar permitiu o cálculo da taxa de melhora do paciente com os tratamentos anteriores, conforme descrito no item 4.2.1.

4.5.3. Avaliações Periódicas

Após a décima aplicação (segunda semana) e também após a trigésima e última aplicação (sexta semana) de EMTr, avaliações periódicas foram conduzidas pelo avaliador cego (MLM) para quantificação da sintomatologia.

Nestas ocasiões, foram empregadas novamente as escalas para avaliação de funcionamento global e qualidade de vida, sintomas depressivos, sintomas ansiosos e sintomas OC, conforme descrito no fluxograma do item 4.9.

Atenção especial foi dada aos escores da escala HAM-D17, associadas à impressão clínica subjetiva por parte do autor do presente estudo, uma vez que havia a suspeita teórica de que o tratamento proposto pudesse piorar os sintomas depressivos dos pacientes. Esta suspeita se deve ao fato de aplicarmos técnica contrária àquela tradicionalmente proposta para o tratamento da depressão, com importante influência do hemisfério e frequência escolhidos (36, 37, 44, 74). Tal suspeita mostrou-se infundada como veremos a seguir.

4.5.4. Seguimento (“Follow-up”)

Os pacientes foram avaliados em mais duas ocasiões por MLM: duas e seis semanas após o término das aplicações, conforme descrito no fluxograma do item 4.9.

Este procedimento teve por objetivo avaliar eventuais efeitos do procedimento de EMTr sobre os sintomas, funcionamento global e qualidade de vida dos pacientes mesmo após o término das aplicações, uma vez que os efeitos terapêuticos podem surgir semanas após a introdução do tratamento, ao menos no caso dos IRS (11, 65, 66).

4.5.5. Avaliação neuropsicológica

Os potenciais efeitos cognitivos das aplicações de EMTr foram avaliados com uma bateria de testes neuropsicológicos aplicados também durante os tempos de avaliação periódica e *follow-up*. Esta bateria incluiu os seguintes testes: RAVLT - Teste de Aprendizagem Verbal Auditiva de Rey; Stroop - Teste de Stroop versão Victória; Teste de dígitos – símbolos; Trail Making A/B - Teste de Trilhas A e B; Teste de Fluência Verbal de Palavras FAS (letras) e categoria Animal; Five Points Test - Teste dos Cinco Pontos de Regard; Subteste Dígitos (WAIS III)

4.5.6. Avaliação da resposta aguda.

Os pacientes foram avaliados após 30 minutos, 2 horas e 8 horas da primeira aplicação quanto à intensidade de seus sintomas OC pela psicóloga ACK, que comparou estes dados a medida inicial obtida antes do início do tratamento. Para tal, foi empregada escala analógica visual e protocolo de exposição por imaginação. Este protocolo consistiu na identificação da situação mais ansiogênica para cada paciente e sua rememoração com o auxílio da psicóloga em ambiente neutro. Supôs-se que o fenômeno de habituação, caso ocorresse, seria equivalente para ambos os grupos.

Esta metodologia e os resultados obtidos originaram a tese de doutorado da aplicadora, disponível para consulta (75).

4.5.6. Medida primária de eficácia

Foram consideradas medidas primárias de eficácia para este estudo os valores obtidos com a CGI e a escala Y-BOCS, visando abranger aspectos clínicos globais e também específicos da sintomatologia OC. Os instrumentos selecionados são aqueles de maior representatividade na literatura segundo estes aspectos.

Para tanto, serão considerados respondedores indivíduos que apresentarem redução de 30% nos escores de Y-BOCS e gradação 1 (muito melhor) ou 2 (melhor) no item de melhora clínica da CGI (ver anexo B) ao término do seguimento na fase cega (ver item 4.8).

4.6. Estimulação Magnética Transcraniana de Repetição

4.6.1. Aspectos gerais

Os aspectos técnicos a respeito da aplicação de EMTr são descritos em detalhe no anexo K.

Utilizou-se bobina em formato de oito, ativa ou placebo, para a realização de 30 sessões de EMTr, de 2^a a 6^a feira. Cada sessão consistiu em 40 séries de estímulos a 10Hz durante 5 segundos, com 25 segundos de intervalo, a 110% do limiar motor.

Conforme discutido anteriormente, utilizou-se uma dose total de EMTr muito superior à dos estudos anteriores (até 4 vezes maior), tendo o CPFDL direito como alvo.

4.6.2. Avaliação dos efeitos colaterais

Os possíveis efeitos colaterais das aplicações de EMTr foram constantemente avaliados informalmente pelo aplicador durante as sessões, com o objetivo de garantir o conforto dos pacientes.

Além disto, foram acessados de forma estruturada com o questionário para avaliação de efeitos colaterais em aplicações de EMTr (anexo L), realizado após a primeira, a quinta, a décima e a trigésima aplicações de EMTr em ambos os grupos.

4.7. Avaliação da integridade do estudo cego

Para garantir o caráter cego das avaliações, o avaliador cego foi instruído a não freqüentar a sala de estimulação durante as aplicações. Além disto, o contato entre os pacientes na sala de espera foi limitado com espaçamento temporal entre os agendamentos.

A confiabilidade do caráter duplo-cego do estudo foi aferida objetivamente com um questionário simples (anexo M) em que o paciente e o avaliador informaram separadamente, após o encerramento da participação na fase cega, seus respectivos palpites quanto ao tratamento empregado (ativo ou placebo), e o grau de certeza deste palpite em escala de 1 (incerteza total) a 6 (confiança absoluta).

4.8. Desenho do estudo

O desenho prospectivo, duplo-cego, randomizado e controlado com placebo visou obter a informação mais precisa possível quanto à eficácia e segurança da EMTr,

aplicada segundo os parâmetros descritos no item 4.6 e anexo K, para o tratamento do TOC resistente.

Devido ao caráter eminentemente clínico do estudo, optou-se por adicionar a EMT como modalidade terapêutica às medicações em uso (estudo *add-on*). Na prática clínica, esta seria também a abordagem mais plausível, uma vez que boa parte da amostra apresentou sintomas depressivos importantes e outras comorbidades, que não poderiam permanecer sem tratamento, conforme veremos a seguir.

Por aspectos éticos, o tratamento ativo foi oferecido também aos pacientes do grupo 2 após o término de sua participação na primeira fase com a avaliação da integridade do estudo cego, descrita no item anterior. Este desenho do estudo é representado abaixo na figura 4.8.

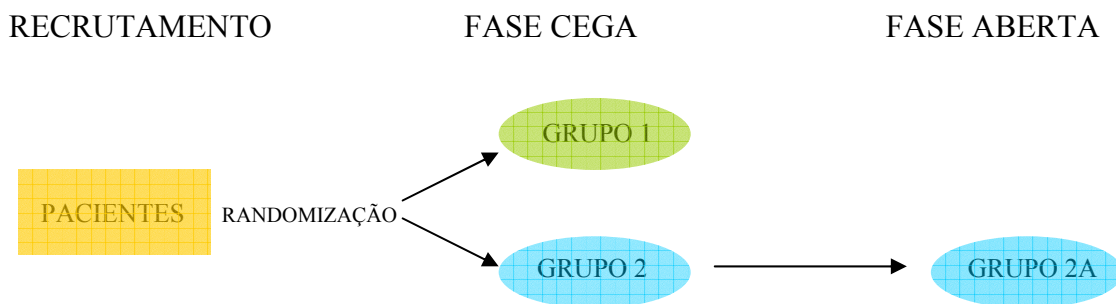


Figura 4.8: Desenho do estudo

A parcela dos pacientes que desejou receber o tratamento ativo logo após o término da fase cega constituiu o grupo 2A. Este grupo foi submetido então a procedimento idêntico ao descrito para o grupo 1, excetuando-se as avaliações iniciais, já realizadas anteriormente.

4.9. Fluxograma

O fluxograma abaixo sumariza os tempos de avaliação e os instrumentos de avaliação empregados ou dados obtidos em cada um deles.

Tabela 4.9: Fluxograma das avaliações iniciais e periódicas

	Avaliações Iniciais	1ª aplicação EMTr	2 semanas EMTr	6 semanas EMTr	8 semanas (seguimento)	12 semanas (seguimento)
Consentimento/randomização	X					
História/ dados demográficos	X					
Crítérios inclusão/exclusão	X					
Questionário de segurança EMTr	X					
SCID 1.0/P	X					
Lista de Sintomas Y-BOCS	X					
Y-BOCS	X		X	X	X	X
HAM-D17/ CGI	X		X	X	X	X
HAM-A/ Sheehan	X		X	X	X	X
Avaliação de Efeitos Colaterais		X	X	X		
Avaliação do Efeito Agudo		X*				
Av. de integridade do estudo cego						X

* feita 30 minutos, 2 horas e 8 horas após a 1ª aplicação.

4.10. Análise Estatística

Dada a complexidade dos pacientes estudados e a carência de dados anteriores na literatura, não foi realizada análise do tamanho da amostra necessária para o estudo. Foram recrutados todos os pacientes que preencheram critérios para este estudo, até que fosse atingido um total de 30 sujeitos. Este tamanho amostral é superior à média dos estudos controlados da área realizados até a atualidade, e possivelmente seria obtido em tempo razoável pela equipe envolvida no estudo.

Os dados sócio-demográficos (descritivos) da amostra foram apresentados com separação dos pacientes nos grupos ativo e placebo. As variáveis categóricas foram apresentadas em frequências e percentuais, e a verificação da homogeneidade entre os grupos foi verificada através do teste qui-quadrado de Pearson, via Monte Carlo ou ainda do teste Exato de Fisher, dependendo do número de observações nas células. As variáveis contínuas foram apresentadas em médias e desvios-padrão e comparadas entre os grupos pelo teste t de Student. Para as variáveis contínuas, a normalidade dos dados foi verificada através do teste de Kolmogorov-Smirnov.

Para avaliar a eficiência do duplo cego foi utilizado um teste de proporções para verificar se o percentual de acerto foi diferente de 50%. O grau de certeza entre os pacientes que acertaram ou erram foi comparado através do teste de Mann-Whitney.

A frequência total de efeitos colaterais nos três tempos de aferição considerados foi comparada entre os grupos com o emprego do teste qui-quadrado de Pearson.

A análise dos dados provenientes das escalas de avaliação em cinco tempos foi feita através de análise de variância (ANOVA) de medidas repetidas. Foi utilizada análise de covariância (ANCOVA) de medidas repetidas para estimativa da influência

de variáveis sócio-demográficas díspares (idade de início e tempo de doença) entre os grupos, sobre os resultados em sintomas OC e impressão clínica global.

A análise estatística foi feita com auxílio do software SPSS for Windows[®] versão 15.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, EUA). Foi assumido nível de significância de $p < 0,05$. Todos os testes foram bicaudados.

5. Resultados

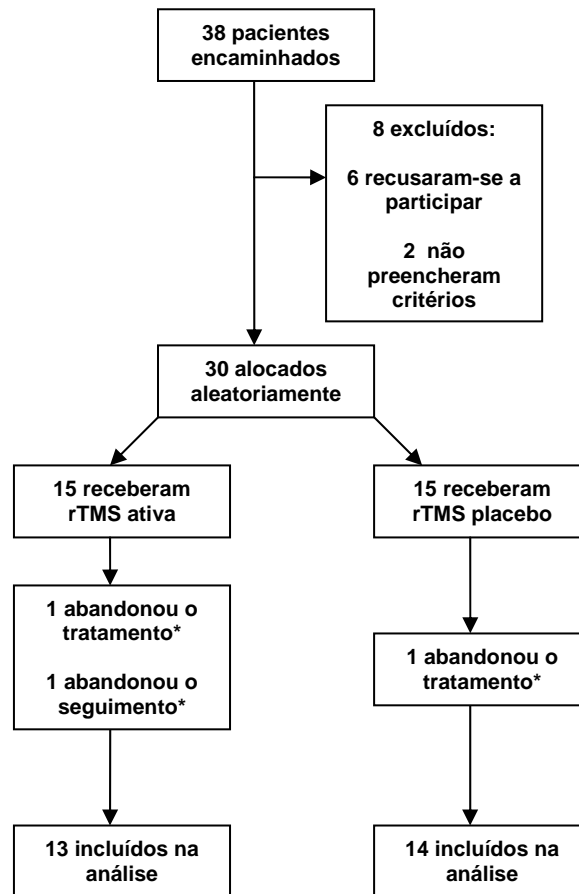
Foram encaminhados para avaliação 38 pacientes, já tidos por seus médicos como amplamente resistentes ao tratamento. Os profissionais encaminhadores estavam, em sua maioria, já cientes dos critérios de seleção do estudo. Alguns destes pacientes foram ainda re-encaminhados para completar os protocolos de tratamento com medicação ou TCC, e posteriormente incluídos no estudo. Entretanto, seis pacientes não desejaram participar do protocolo, principalmente devido a dificuldades de acesso diário ao IPq- HCFMUSP, e foram excluídos.

Outros dois pacientes foram excluídos devido aos critérios de seleção: um deles tinha histórico de dependência de álcool, e outro era portador de transtorno psicótico crônico.

Selecionou-se para encaminhamento aleatório, portanto, trinta pacientes que se adequaram aos critérios de inclusão e exclusão, tinham disponibilidade para frequentar as seções diárias de EMT e consentiram espontaneamente, por escrito, em participar da pesquisa.

Duas pacientes abandonaram o tratamento com EMTr, após a sétima e a décima sétima aplicação respectivamente, e foram excluídas da análise. O abandono de ambas ocorreu devido à dificuldade em frequentar diariamente o hospital, dada a intensidade de seus sintomas OC. Uma delas pertencia ao grupo ativo, e a outra ao grupo placebo. Outro paciente foi excluído da análise por ter faltado a uma das avaliações, deixando dados incompletos.

Foram incluídos na análise, portanto, 27 pacientes, 13 do grupo ativo e 14 do grupo placebo. Os dados descritos acima são sumarizados na **Figura 5.0**.

Figura 5.0. Fluxograma dos pacientes encaminhados e incluídos no estudo

* sintomas OC severos limitaram a frequência

5.1. Dados Sócio-demográficos

A amostra total de pacientes revelou média de idade de 39,7 ($\pm 12,8$) anos, com uma proporção de 52% do sexo feminino e 69% sem união marital atual. A escolaridade foi em média de 11,5 ($\pm 3,13$) anos, mas apenas 13,8% da amostra desempenhava alguma atividade laborativa no momento do estudo.

Trinta e sete por cento da amostra tinha história familiar positiva para TOC, ou seja, ao menos um familiar de primeiro ou segundo grau supostamente acometido. A idade de início da doença foi em média 20,0 ($\pm 10,79$) anos de idade, sendo o tempo de doença em média 19,27 ($\pm 13,57$) anos. Os pacientes receberam ainda em média 4,68 ($\pm 1,46$) antidepressivos diferentes em seus tratamentos progressos, e foram diagnosticados com 1,56 ($\pm 0,77$) transtorno psiquiátrico em média, além do TOC.

O escore inicial médio da Y-BOCS para a amostra foi de 30,23 ($\pm 4,7$) pontos, e o escore retrospectivo do pior momento da doença foi de 37,17 ($\pm 3,56$) pontos, revelando uma taxa de melhora média de 20,3% com os tratamentos anteriores.

Pode-se observar abaixo, na **Tabela 5.1**, os dados sócio-demográficos, dados relacionados ao TOC, dados relacionados ao tratamento e escores iniciais em escalas de avaliação conforme sua ocorrência nos grupos ativo e placebo.

Tabela 5.1. Dados Sócio-demográficos, dados relacionados ao TOC, dados relacionados ao tratamento e escores iniciais em escalas de avaliação conforme sua ocorrência nos grupos ativo e placebo¹.

Característica	Grupo Ativo (n=13)	Grupo Placebo (n=14)
Sexo, n (%)		
Masculino	7 (54)	6 (43)
Feminino	6 (46)	8 (57)
Idade (anos)	42.1 ± 11.9	39.3 ± 13.9
Escolaridade (anos)	10.2 ± 3.7	12.1 ± 2.3
Idade de início do TOC (anos)*	15.1 ± 6.2*	23.7 ± 12.3*
Tempo de doença (anos)**	26.2 ± 14.0**	15.6 ± 11.5**
Número de AD utilizados	4.2 ± 1.1	4.9 ± 1.7
Medicação em uso, n (%)		
Antidepressivos	11 (85)	12 (86)
Estabilizadores de humor	4 (31)	8 (57)
Antipsicóticos	5 (38)	8 (57)
Benzodiazepínicos	4 (31)	9 (64)
Comorbidades, n (%)		
Depressão unipolar	11 (85)	12 (86)
Transtorno bipolar	1 (8)	2 (14)
Fobia social	2 (15)	1 (7)
Transtorno de pânico	0 (0)	2 (14)
TAG	0 (0)	2 (14)
Abuso de álcool	1 (8)	1 (7)
Historia de tiques	3 (23)	2 (14)
Clusters DY-BOCS, n (%)		
1. agressão/violência	10 (77)	14 (100)
2. sexual/ religious	11 (85)	12 (86)
3. simetria/ ordem/contagem	13 (100)	14 (100)
4. limpeza/ contaminação	12 (92)	14 (100)
5. colecionismo	10 (77)	7 (50)
6. outros	13 (100)	13 (92)
Escores		
Y-BOCS retrospectivo	37.6 ± 3,0	36,5 ± 4,0
Y-BOCS inicial	30.0 ± 3.7	29.0 ± 4.9
Taxa de melhora Y-BOCS (%)	20,2 ± 10,5	20,5 ± 10,4
CGI – S inicial	5.8 ± 0.6	5.6 ± 0.7
HAM-D17 inicial	25.2 ± 9.3	22.8 ± 7.4
HAM-A inicial	25.3 ± 9.2	23.1 ± 7.3
SF-36 (1º domínio) inicial	57.5 ± 17.0	51.0 ± 18.5

¹Dados apresentados em termos de média ± desvio padrão, exceto quando especificado de outra forma. * Diferença estatisticamente significativa, teste t de Student, p= 0,035. ** Diferença estatisticamente significativa, teste t de Student, p= 0,037. Abreviações: n: número; AD: antidepressivos; TAG: transtorno

de ansiedade generalizada; DY-BOCS: Escala Dimensional de Yale-Brown para sintomas OC. Y-BOCS: Escala de Yale-Brown para sintomas OC. CGI-S: Impressão Clínica Global – Gravidade. HAM-D17: Escala de Hamilton para depressão– 17 itens. HAM-A: Escala de Hamilton para ansiedade. SF-36: questionário de qualidade de vida.

Ao separar os indivíduos nos grupos ativo e placebo, verificou-se que são estatisticamente semelhantes em todas as variáveis sócio-demográficas estudadas, exceto quanto à idade de início e ao tempo de doença. A semelhança entre os grupos incluiu também o perfil de comorbidades e as medicações em uso por ocasião do estudo, além de idade, sexo, raça, religião, presença de história familiar, curso da doença e os escores iniciais de todas as escalas empregadas. Verificou-se ainda que todos os pacientes da amostra apresentavam sintomas do *cluster* 3, com obsessões de simetria, ordem, contagem e compulsões de arranjo.

5.2. Avaliação da integridade do caráter cego do estudo

O teste de proporções realizado demonstrou que as respostas certas dadas nos palpites, tanto do avaliador (53,8%) como dos pacientes (60,0%), não foram estatisticamente diferentes de 50%, o que seria esperado caso ocorressem ao acaso (ver tabela 5.2.1).

Além disto, pode-se observar que em média, o grau de certeza do conjunto de respostas certas e erradas, tanto dos pacientes como do avaliador, situou-se em torno dos itens 2 (quase incerteza total) e 3 (média incerteza). Finalmente, o grau de certeza entre respostas certas e erradas não apresenta diferença estatística, tanto para o avaliador ($p=0,118$) como para os pacientes ($p=0,144$).

Tabela 5.2.1. Grau de confiabilidade do caráter cego do estudo.

	Avaliador		Pacientes	
	%	p*	%	p*
Respostas certas	53,8	0,703	60,0	0,327

	Respostas			
	certas	erradas	certas	erradas
Grau de certeza (1-6) (média)	3,00	2,42	3,40	2,20
p **	0,118		0,144	

*teste de proporções, contra 50%. **teste de Mann-Whitney

5.3. Efeitos Colaterais

O número de ocorrências de efeitos colaterais após a primeira, a quinta e a décima aplicações é sumarizada para cada grupo do estudo e tipo de efeito colateral na tabela 5.3.1.

Tabela 5.3.1. Número de ocorrências de efeitos colaterais nos grupos

Efeito Colateral	1ª aplicação		5ª aplicação		10ª aplicação	
	Ativo	Placebo	Ativo	Placebo	Ativo	Placebo
Cefaléia	3	3	3	5	1	4
Dor cervical	0	2	2	3	0	1
Dor / parestesia no couro cabeludo	7	0	2	0	3	3
Dificuldade de concentração	0	2	1	1	2	1
Mudança de humor	0	2	1	1	2	2
Sonolência	0	1	0	0	0	1
Tontura	1	0	0	0	0	0
Dificuldade auditiva	0	0	1	0	0	0
Total*	12	12	10	10	8	13

*p=0,667 (teste qui-quadrado)

Observa-se que quanto ao total de queixas, não houve diferença significativa entre os grupos, tendo o grupo placebo um número total de queixas maior que o grupo ativo.

A única queixa que teve maior prevalência no grupo ativo é a de dor, queimação ou parestesia no couro cabeludo.

Os dados referentes à última aplicação do instrumento de avaliação de efeitos colaterais, que deveria ocorrer após a trigésima e última aplicação, foram deixados incompletos em mais da metade dos pacientes e foram, portanto, excluídos da análise

5.4. Medida primária de eficácia

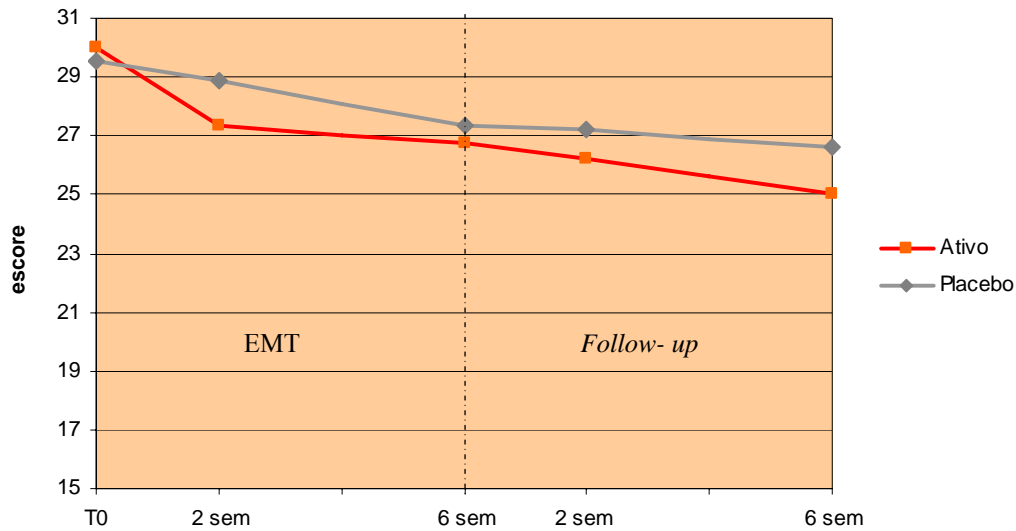
Apenas um paciente do grupo ativo (1/13) e um paciente do grupo placebo (1/14) preencheram critério de resposta segundo a medida primária de eficácia adotada para o presente estudo, ao término do seguimento da fase cega ($p=1,00$, teste exato de Fisher).

Desmembrando o critério em seus dois componentes, observou-se que 4 pacientes do grupo ativo (4/13) e 3 pacientes do grupo placebo (3/14) apresentaram redução de 30% nos escores de Y-BOCS ao término do seguimento ($p=0,662$, teste exato de Fisher), mas apenas um destes pacientes em cada grupo apresentou score 1 ou 2 no sub-item melhora clínica da CGI.

5.5. Sintomas Obsessivo-compulsivos

Os resultados obtidos através da aplicação da escala Y-BOCS são sumarizados no gráfico 5.5.1.

Gráfico 5.5.1. Média de escores Y-BOCS nos grupos ativo e placebo ao longo do tempo (valores expressos como média \pm desvio padrão).



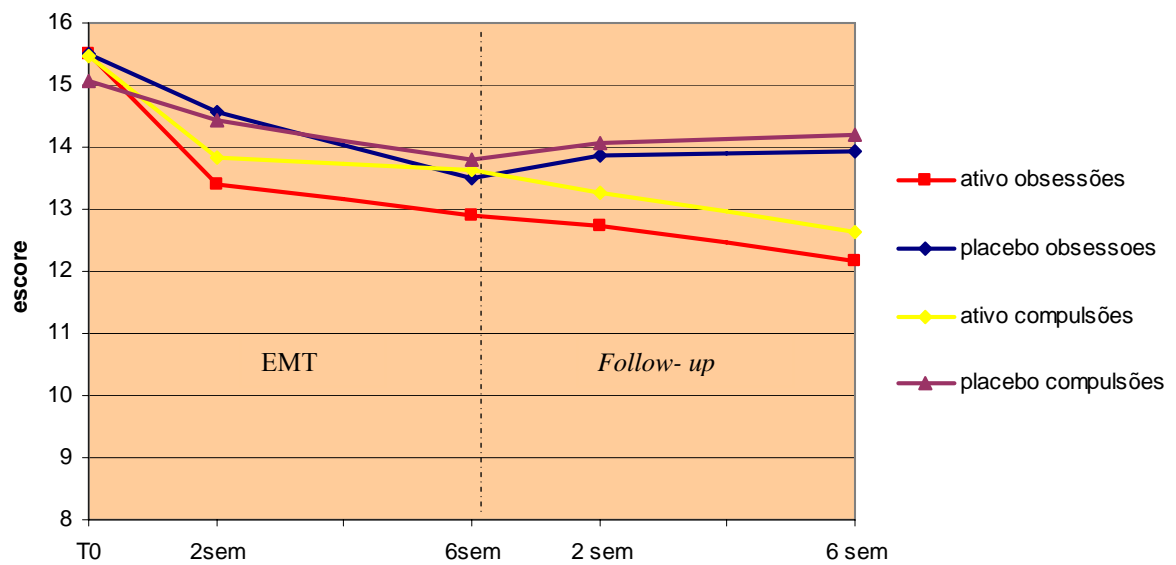
		Ativo	Placebo
EMT	T0	30,0 \pm 3,8	29,5 \pm 5,0
	2 sem	27,3 \pm 5,7	28,9 \pm 6,3
	6 sem	26,7 \pm 6,2	27,3 \pm 7,2
Follow up	2 sem	26,2 \pm 7,4	27,2 \pm 6,7
	6 sem	25,0 \pm 8,3	26,6 \pm 7,5

Houve uma redução significativa dos escores totais da Y-BOCS ao longo do tempo ($p=0,002$). Contudo, a diferença entre os grupos não foi significativa ($p=0,710$), com tamanho do efeito de 0,006 e poder (β) de 0,065. A interação tempo/grupo também não foi significativa ($p=0,853$).

Ao desmembrar o escore da Y-BOCS em obsessões e compulsões, verificou-se também uma redução significativa ao longo do tempo para obsessões e compulsões, como pode ser observado no gráfico 5.5.2. Para o efeito do tempo temos

respectivamente $p < 0,001$ e $p = 0,005$. Já a diferença entre os grupos revelou-se mais uma vez não significativa, sem interação entre grupo e tempo.

Gráfico 5.5.2. Média de escores de Y-BOCS desmembrados em obsessões e compulsões nos grupos ativo e placebo ao longo do tempo de estudo (valores expressos em média \pm desvio padrão).



		Obsessões		Compulsões	
		Ativo	Placebo	Ativo	Placebo
EMT	T0	15,5 ± 2,2	15,5 ± 2,3	15,4 ± 2,0	15,1 ± 2,6
	2 sem	13,4 ± 2,7	14,6 ± 3,0	13,8 ± 2,3	14,4 ± 3,1
	6 sem	12,9 ± 3,3	13,5 ± 3,8	13,6 ± 2,6	13,8 ± 3,4
Follow up	2 sem	12,7 ± 3,8	13,9 ± 3,3	13,3 ± 3,2	14,1 ± 4,1
	6 sem	12,2 ± 4,3	13,9 ± 3,1	12,6 ± 4,0	14,2 ± 3,9

Ao analisarmos os resultados da Y-BOCS apenas nos pacientes com sintomas de cada um dos seis *clusters*, observou-se que a mesma tendência se mantém: existe diferença entre os escores ao longo do tempo, contudo, não existe diferença estatística entre os grupos, e a interação grupo-tempo não é significativa.

A diferença observada entre os grupos quanto à idade de início e tempo de doença, variáveis sócio-demográficas potencialmente associadas a diferenças fisiopatológicas e prognósticas para os pacientes com TOC (76, 77) motivou a realização de análise de covariância (ANCOVA) de medidas repetidas para verificar a influência destas sobre os resultados quanto aos sintomas OC.

Observou-se que não houve significância estatística para o efeito do tempo tanto para idade de início como co-variável ($p=0,324$), como para tempo de doença como co-variável ($p=0,921$). Não houve tampouco diferença entre os grupos ou interação grupo-tempo.

É importante ressaltar que os valores de Y-BOCS médios ajustados tanto para idade de início como para tempo de doença foram bastante semelhantes aos valores brutos em cada tempo e em ambos os grupos do estudo, como pode ser visualizado na tabela 5.5.3.

Tabela 5.5.3. Comparação entre os valores de Y-BOCS médios brutos e ajustados para homogeneizar idade de início e tempo de doença nos grupos ativo e placebo.

		Ativo			Placebo		
		Valor bruto	Idade de início*	Tempo de doença*	Valor bruto	Idade de início*	Tempo de doença*
EMT	T0	30,0	29,9	28,7	29,5	29,4	30,3
	2 sem	27,3	27,4	26,4	28,9	28,4	29,2
	6 sem	26,7	26,9	26,0	27,3	27,1	27,8
Follow up	2 sem	26,2	26,3	25,5	27,2	27	27,6
	6 sem	25,0	24,9	24,5	26,6	26,3	26,6

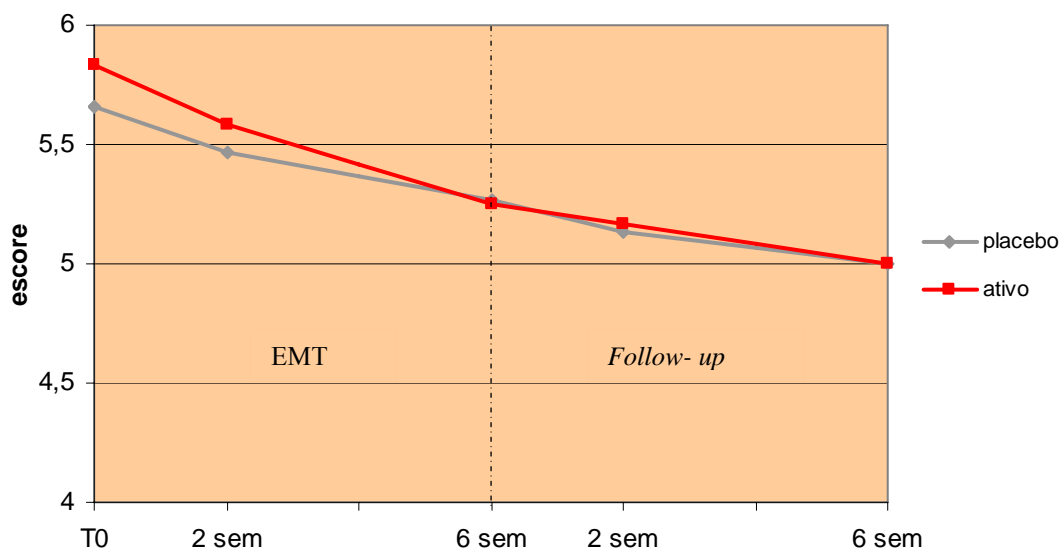
*valores médios ajustados em ANCOVA

A análise procedida com a separação da amostra por sexo ou por idade de início (menor ou igual a 15 anos) também não demonstrou diferença entre os grupos.

5.6. Impressão Clínica Global

Os resultados obtidos através da aplicação da escala CGI (sub-escala de gravidade) são sumarizados no gráfico 5.6.1.

Gráfico 5.6.1. Média do escore de Impressão Clínica Global – sub-escala de gravidade (CGI-S) ao longo do tempo nos grupos ativo e placebo (valores expressos como média \pm desvio padrão).



		Ativo	Placebo
EMT	6 sem	5,0 \pm 1,4	5,0 \pm 1,2
	2 sem	5,6 \pm 0,9	5,5 \pm 1,1
	6 sem	5,3 \pm 1,0	5,3 \pm 1,2
	Follow	2 sem	5,2 \pm 1,4

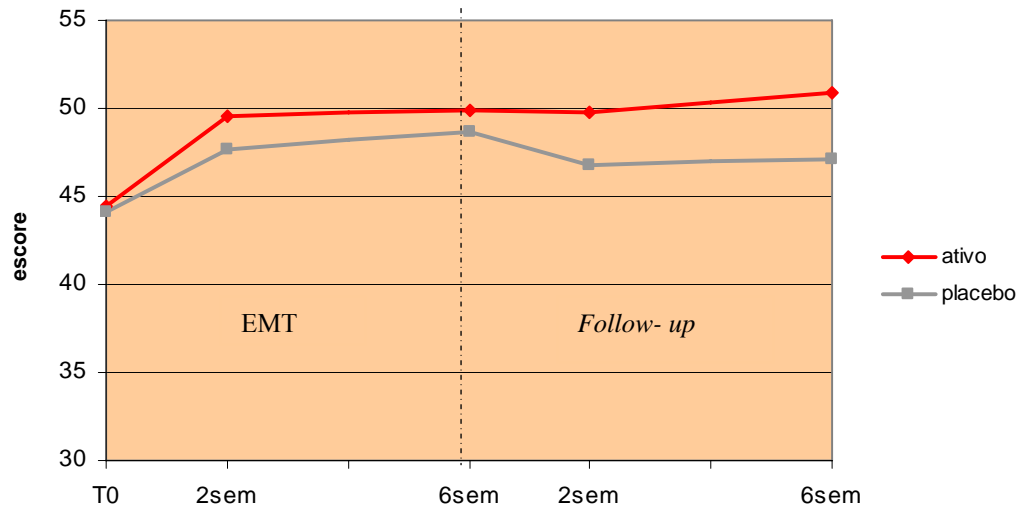
Observou-se que houve redução significativa dos escores ao longo do tempo ($p < 0,001$), contudo, não houve diferença entre os grupos ou interação

Feita mais uma vez ANCOVA a fim de verificar o efeito das variáveis “idade de início” e “tempo de doença” sobre os escores de CGI, observou-se novamente ausência de efeito do tempo, grupo ou interação, com escores ajustados praticamente idênticos aos brutos.

5.7. Avaliação Global do Funcionamento

Os resultados obtidos através da aplicação da escala AGF são sumarizados no gráfico 5.7.1.

Gráfico 5.7.1: Média de valores da Avaliação Global do Funcionamento (AGF) para os grupos ativo e placebo ao longo do tempo (valores expressos como média \pm desvio padrão).



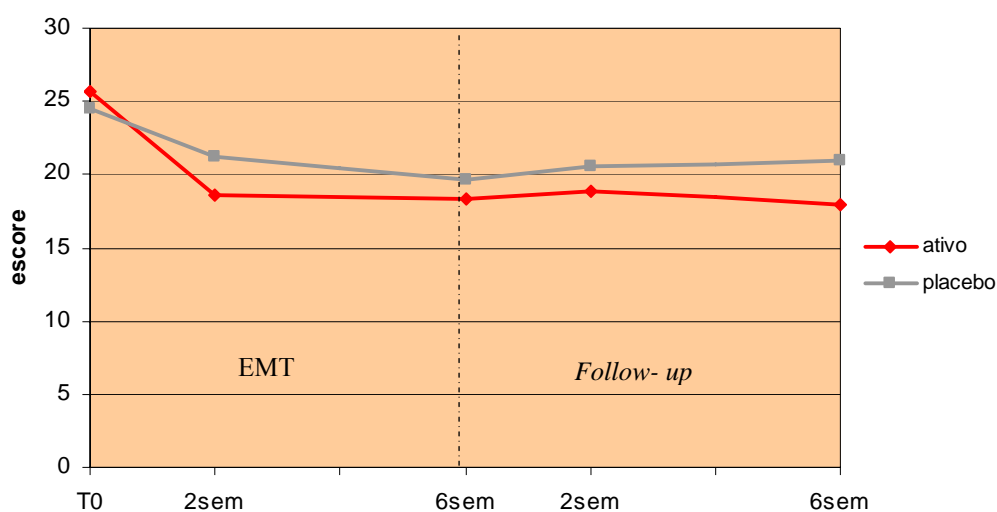
		Ativo	Placebo
EMT	T0	44,4 \pm 6,9	44,1 \pm 11,4
	2 sem	49,5 \pm 8,4	47,5 \pm 12,9
	6 sem	50,0 \pm 9,6	48,6 \pm 15,2
Follow-up	2 sem	49,8 \pm 11,5	46,8 \pm 14,2
	6 sem	50,9 \pm 11,3	47,1 \pm 15,1

Neste caso, observou-se mais uma vez efeito significativo do tempo ($p=0,001$), mas sem diferença entre os grupos ou interação

5.8. Escala de Hamilton para Ansiedade (HAM-A)

Os dados obtidos são sumarizados no Gráfico 5.8.1.

Gráfico 5.8.1. Média de escores na escala de Hamilton para ansiedade (HAM-A) nos grupos ativo e placebo ao longo do tempo (dados expressos como média \pm desvio padrão) .



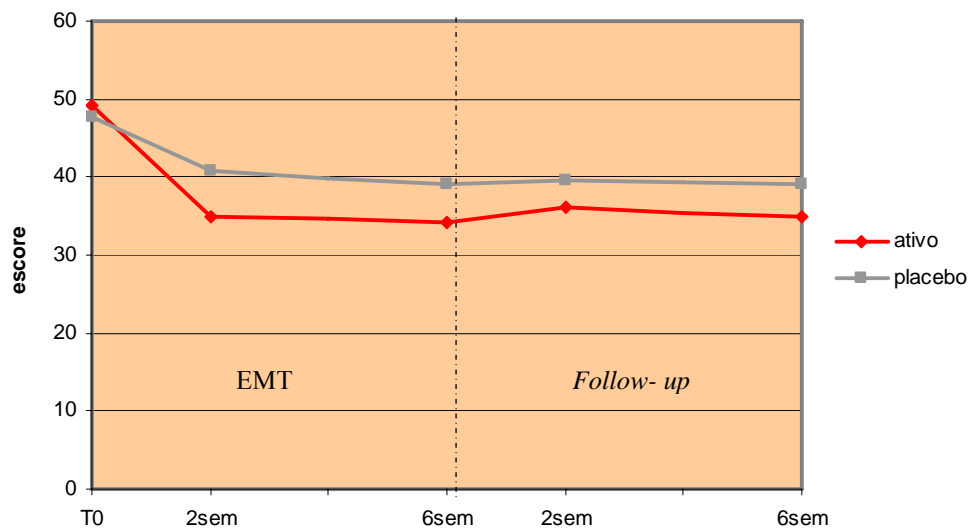
		Ativo	Placebo
T0		25,7 \pm 9,4	24,5 \pm 7,2
EMT	2 sem	18,6 \pm 6,4	21,2 \pm 8,0
	6 sem	18,3 \pm 9,2	19,7 \pm 9,3
Follow up	2 sem	18,9 \pm 11,7	20,6 \pm 10,8
	6 sem	18,0 \pm 9,7	21,0 \pm 10,5

Observou-se mais uma vez que houve variação significativa dos escores ao longo do tempo ($p < 0,001$), mas sem diferença significativa entre os grupos ou interação.

5.9. Escala de Sheehan para Ansiedade (PRAS)

Os dados obtidos com a PRAS são sumarizados no gráfico 5.9.1.

Gráfico 5.9.1. Média de escores na escala de Sheehan (PRAS) para os grupos ativo e placebo ao longo do tempo (dados expressos como média \pm desvio padrão).



		Ativo	Placebo
T0		49,2 \pm 19,7	47,6 \pm 16,4
EMT	2 sem	35,0 \pm 13,9	40,7 \pm 15,0
	6 sem	34,2 \pm 17,4	39,3 \pm 18,7
Follow up	2 sem	36,2 \pm 25,5	39,7 \pm 19,2
	6 sem	34,9 \pm 20,0	39,3 \pm 19,0

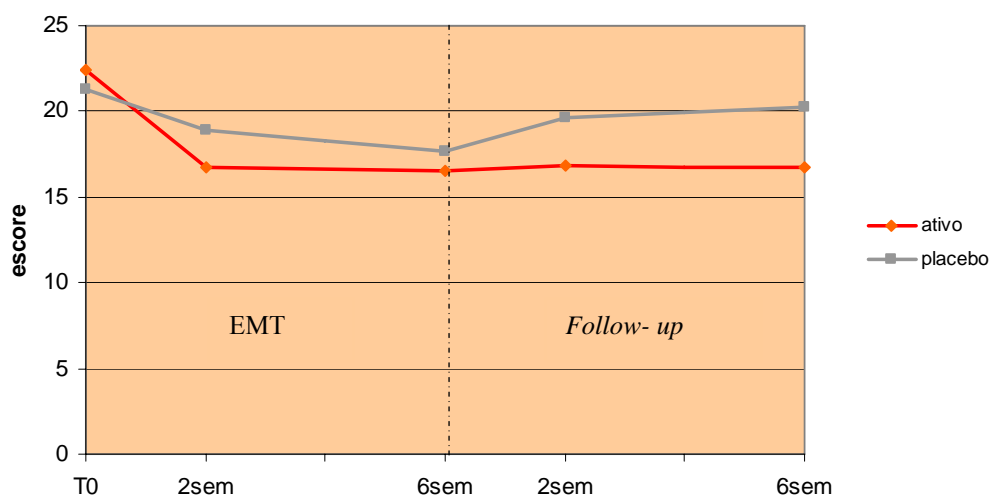
Observou-se que mais uma vez houve redução dos escores ao longo do tempo para os sujeitos ($p=0,001$), sem interação entre tempo e grupo. Contudo, não houve diferença significativa entre os sujeitos dos grupos 1 e 2.

5.10. Escala de Hamilton para Depressão (HAM-D17)

Os dados obtidos com a aplicação da HAM-D17 são sumarizados no gráfico

5.10.1.

Gráfico 5.10.1. Escores na escala de Hamilton D-17 para os grupos ativo e placebo ao longo do tempo (dados expressos como média \pm desvio padrão).



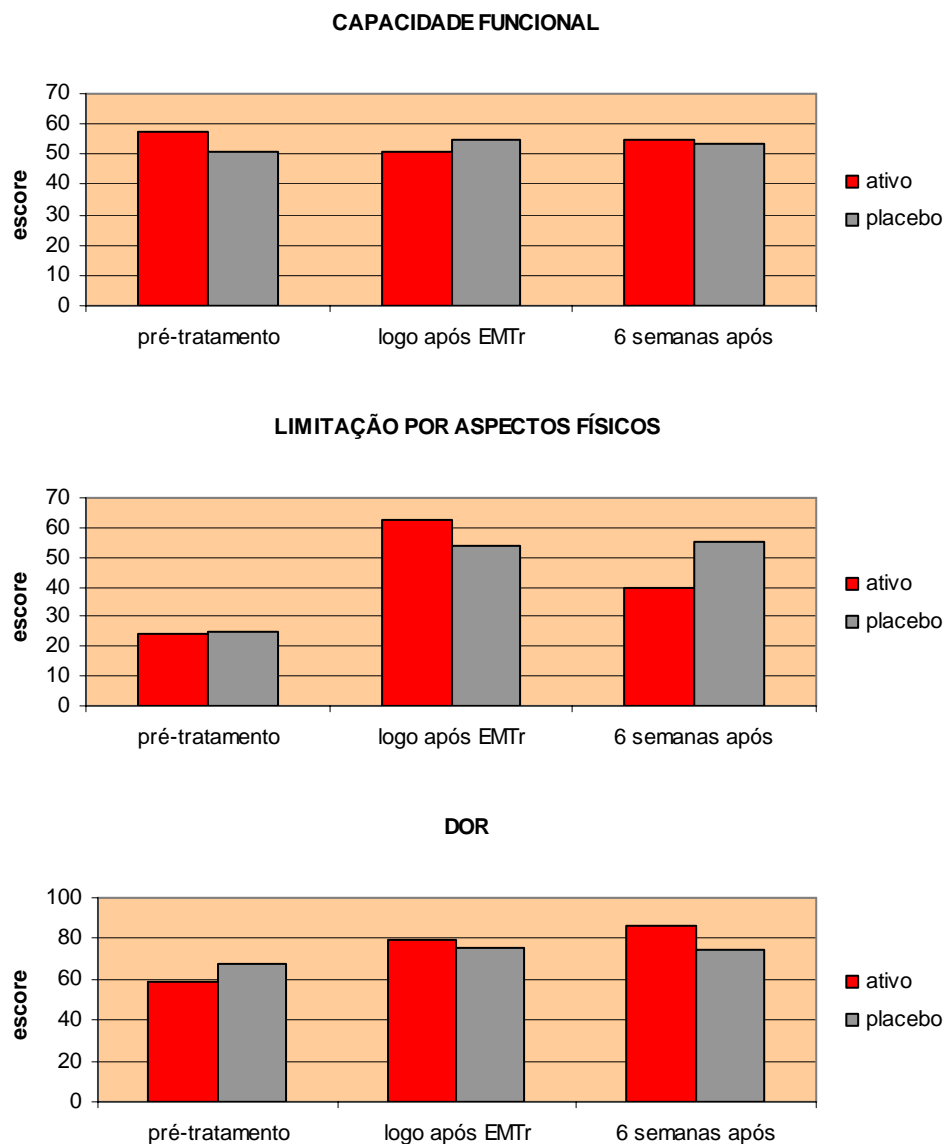
		Ativo	Placebo
EMT	T0	22,4 \pm 7,9	21,2 \pm 6,6
	2 sem	16,7 \pm 5,7	18,9 \pm 6,4
	6 sem	16,5 \pm 7,0	17,7 \pm 6,8
Follow up	2 sem	16,8 \pm 8,7	19,6 \pm 10,5
	6 sem	16,7 \pm 7,7	20,2 \pm 10,1

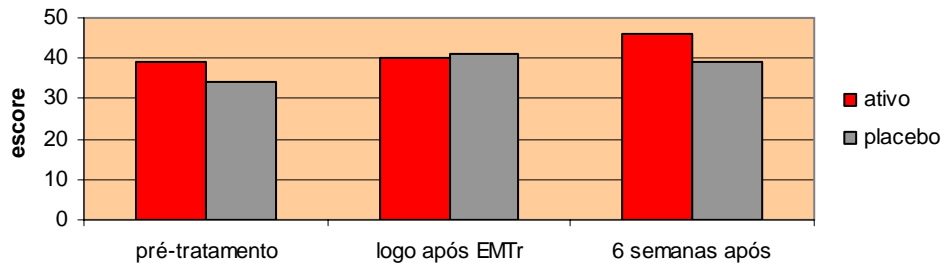
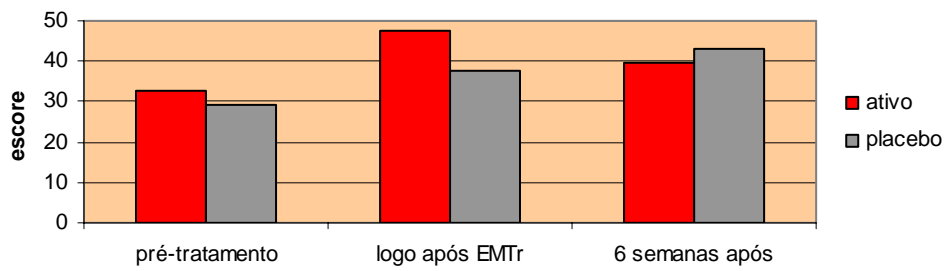
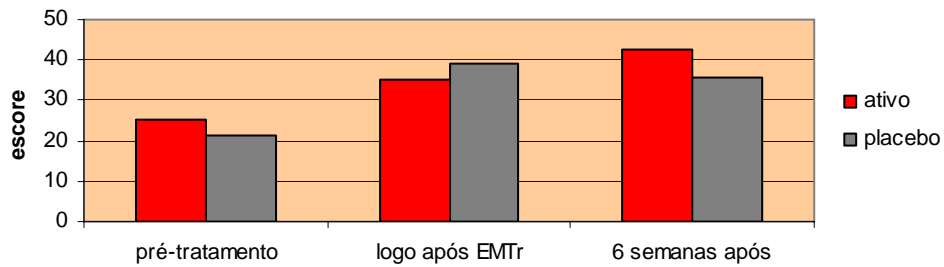
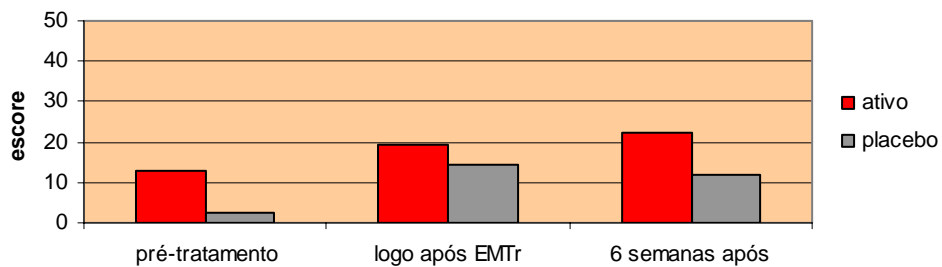
Observou-se novamente que houve diminuição dos escores ao longo do tempo para os sujeitos ($p=0,001$), sem interação entre tempo e grupo. Contudo, mais uma vez não houve diferença significativa entre os sujeitos dos grupos 1 e 2.

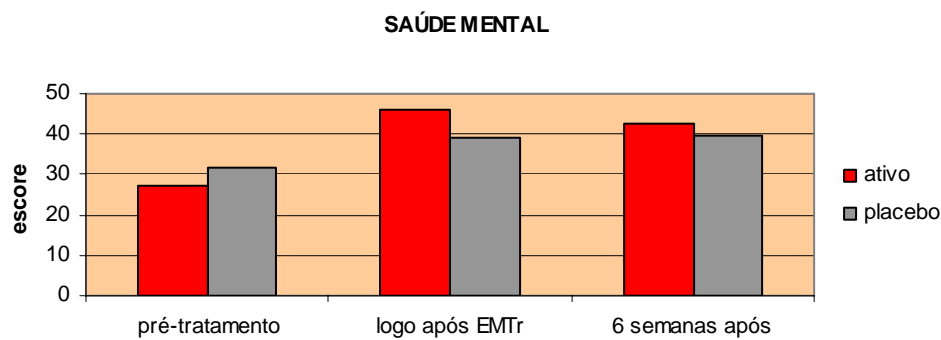
5.11. Questionário de qualidade de vida (SF-36)

Os dados obtidos são sumarizados no gráfico 5.11.1.

Gráfico 5.11.1. Média dos escores em cada domínio do instrumento SF-36 para os grupos ativo e placebo nos três tempos de aferição.



ESTADO GERAL DE SAÚDE**VITALIDADE****ASPECTOS SOCIAIS****ASPECTOS EMOCIONAIS**



Houve variação ao longo do tempo para 5 dos domínios: limitação por aspectos físicos, dor, vitalidade, aspectos sociais e saúde mental ($p=0,011$; $0,011$; $0,041$; $0,001$ e $0,002$ respectivamente). Quanto aos demais domínios, não foi observada variação ao longo do tempo, como pode ser visto pelos valores de P na tabela 5.11.2.

Tabela 5.11.2: Valores de p em cada domínio do instrumento SF-36 para o efeito do tempo, diferença entre os grupos e interação.

DOMÍNIOS SF-36	p (tempo)*	p (grupo)*	p (interação)*
CAPACIDADE FUNCIONAL	0,932	0,705	0,198
LIMITAÇÃO POR ASPECTOS FÍSICOS	0,011	0,844	0,524
DOR	0,011	0,247	0,902
ESTADO GERAL DE SAÚDE	0,349	0,625	0,433
VITALIDADE	0,041	0,401	0,601
ASPECTOS SOCIAIS	0,001	0,466	0,699
ASPECTOS EMOCIONAIS	0,243	0,879	0,176
SAÚDE MENTAL	0,002	0,321	0,731

* ANOVA de medidas repetidas

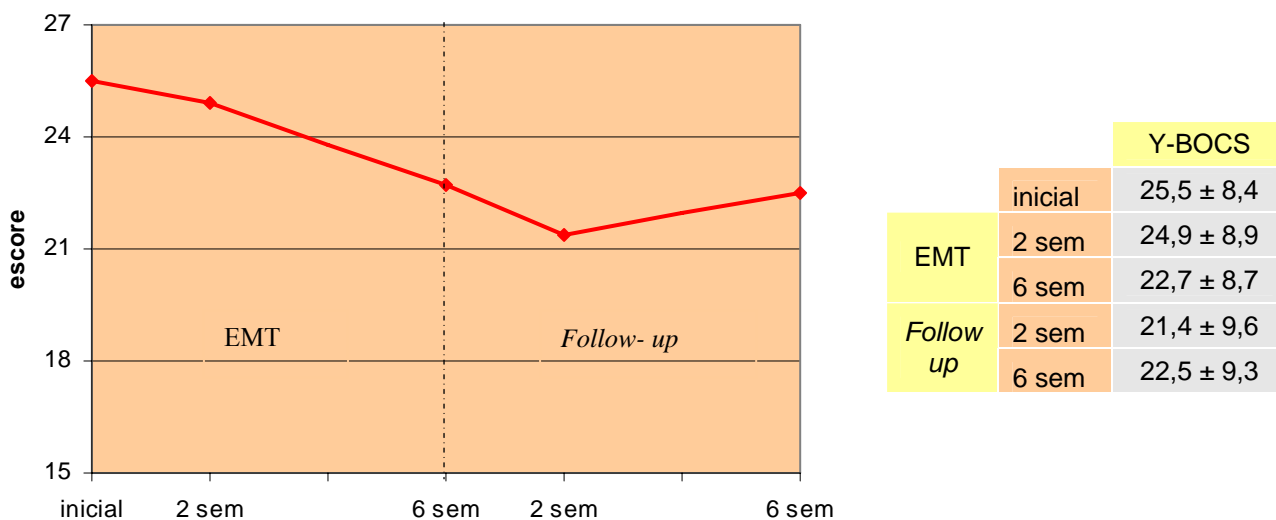
Não foi observada diferença entre os grupos em nenhum dos 8 domínios do instrumento. Tampouco se observou interação grupo/tempo em quaisquer destes.

5.12. Fase Aberta do Estudo

Treze pacientes do grupo 2 desejaram realizar o tratamento ativo logo após o encerramento em sua participação na fase cega do estudo, compondo o grupo 2A. Todos concluíram as aplicações, contudo, três pacientes não concluíram o seguimento e foram, portanto, excluídos da análise. A principal razão para o abandono destes pacientes foi a perda de interesse na participação, uma vez que o estudo já se alongava por 4 meses, e todos eles já haviam recebido o tratamento ativo.

Os dados obtidos com a análise dos escores de Y-BOCS são apresentados abaixo no gráfico 5.12.1.

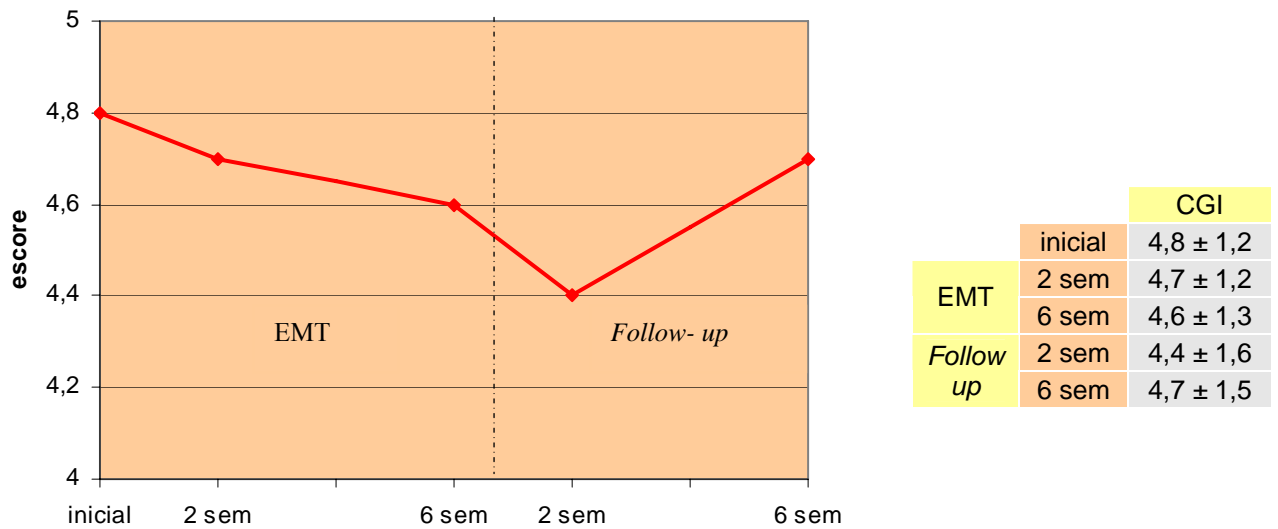
Gráfico e tabela 5.12.1: Escores médios de Y-BOCS no grupo 2A ao longo do tempo (dados expressos em termos de média \pm desvio padrão).



Observou-se diferença significativa ao longo do tempo para a média dos escores de Y-BOCS ($p=0,023$).

Os dados obtidos com a análise dos escores de CGI-S nos 10 pacientes do grupo 2A são apresentados no gráfico 5.11.2.

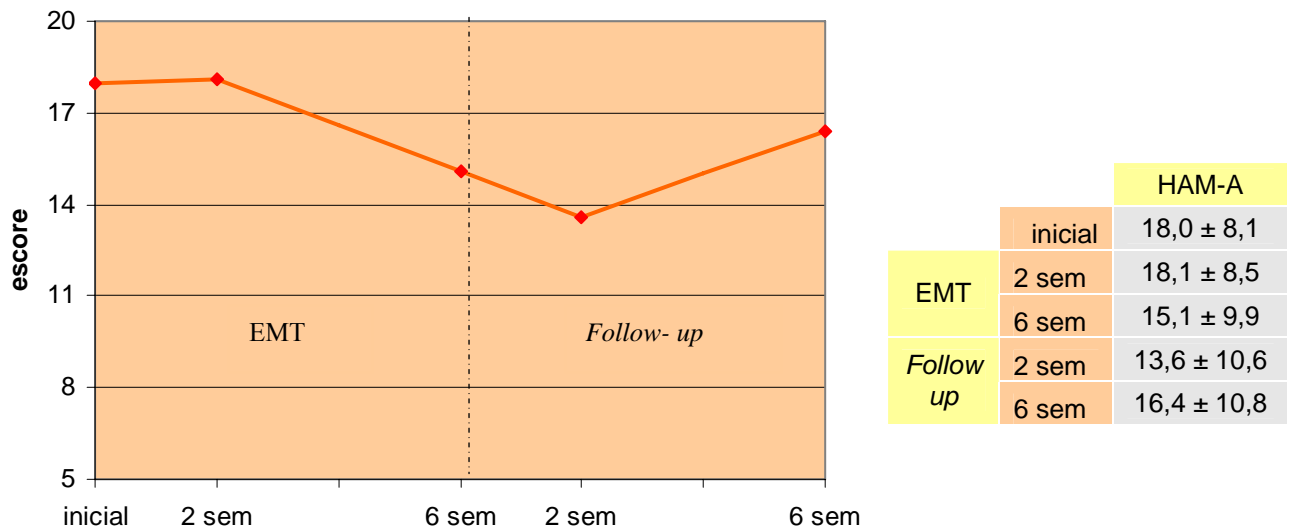
Gráfico 5.12.2: Escores médios de CGI-S no grupo 2A ao longo do tempo (dados expressos em termos de média \pm desvio padrão).



Observou-se que não houve diferença significativa ao longo do tempo ($p=0,444$) para os escores de CGI.

Os dados referentes aos escores de HAM-A na fase aberta são apresentados no gráfico 5.12.3.

Gráfico 5.12.3: Escores médios de HAM-A no grupo 2A ao longo do tempo (Dados expressos em termos de média \pm desvio padrão).



Não foi observada diferença significativa ao longo do tempo para os escores de HAM-A ($p=0,065$).

É perceptível a concordância entre os formatos das curvas produzidas para as 3 escalas, apesar da discordância estatística quanto ao efeito do tempo. Em todas elas, há queda progressiva dos escores até o tempo de 2 semanas de seguimento, seguida de aumento dos escores às 6 semanas de seguimento.

5.13. Avaliação neuropsicológica e de resposta aguda

A análise dos escores referentes à bateria de testes neuropsicológicos aplicada demonstrou, em linhas gerais, que não houve diferença ao longo do tempo, entre os grupos ou interação para quaisquer deles. Estes dados serão apresentados em maior detalhe em trabalho subsequente a ser apresentado pela equipe de psicólogos do Serviço de EMTr do HC-FMUSP.

A avaliação de resposta aguda resultou em dados conflitantes, de difícil interpretação. Contudo, aparentemente houve redução da ansiedade em ambos os grupos em diferentes tempos de avaliação. Para maiores detalhes, ver o trabalho de Karanauskas, 2009 (75).

6. Discussão

O estudo com pacientes resistentes ao tratamento obviamente impõe um grande desafio: obter resultados em casos que sabidamente não responderam a abordagens consagradas. Os dados do presente estudo não podem, portanto, ser generalizados para todos os pacientes com diagnóstico de TOC: Pacientes com menor gravidade ou boa resposta ao tratamento poderiam teoricamente apresentar uma evolução diferente caso fossem submetidos a este mesmo protocolo. Por outro lado, a utilidade do tratamento com EMTr nestes casos seria questionável.

6.1 Limitações do estudo

O critério estabelecido para determinação de resistência ao tratamento na população estudada utilizou uma avaliação retrospectiva, comparando apenas o escore da Y-BOCS ao tempo da inclusão no estudo com o escore retrospectivo no pior momento da doença, segundo avaliação subjetiva do paciente. Esta metodologia não descarta a possibilidade de o paciente ter respondido ao tratamento em algum tempo entre as duas medidas. Entretanto, todos os pacientes incluídos no estudo, além de preencherem os critérios de inclusão, foram considerados resistentes por seus médicos e tiveram seus tratamentos anteriores revisados pelo autor do presente estudo. Considera-se então que um suposto período intermediário de resposta não invalida a condição de resistência ao tratamento para o momento da realização do estudo.

A necessidade de manter estáveis as medicações da população estudada também consiste em potencial limitação do estudo, apesar de ser verificada a semelhança em termos de frequência do emprego de cada classe de medicamentos entre os grupos 1 e 2. Sabe-se que os medicamentos podem influenciar de maneira diferente a propagação do

estímulo da EMT (78, 79), fator que pode alterar o efeito da mesma para cada paciente. Entretanto, pode-se considerar também que um estudo como o presente aproxima-se mais do contexto clínico, em que pacientes e médicos poderiam julgar como desvantajoso suspender um tratamento parcialmente bem sucedido, especialmente no tratamento de comorbidades como depressão e TAB.

Além disto, vale ressaltar que a técnica de placebo empregada não reproduz com total fidelidade a sensação do tratamento ativo no que diz respeito à sensação tátil no escalpe. Esta foi uma das principais razões que impuseram a necessidade de uma avaliação estruturada da eficácia do caráter cego do estudo. Uma vez demonstrado eficaz o caráter cego do estudo, a técnica imperfeita do placebo perdeu sua importância prática.

Adicionalmente, por razões técnicas (troca de bobina), não foi possível manter o aplicador de EMT cego para a condição de tratamento (ativa ou placebo) dos pacientes. Entretanto, pela mesma razão descrita acima, foi possível avaliar que isto não influenciou de maneira relevante o caráter cego do estudo.

Além disto, a localização do CPFDL direito está teoricamente sujeita a maior imprecisão sem o emprego da técnica de neuronavegação. Esta consiste em um sistema óptico que acopla a imagem de RNM estrutural do paciente e sua reconstituição tridimensional em tempo real ao posicionamento da bobina. Um estudo recente sugere que uma maior precisão na localização pode afetar positivamente o impacto da EMTr no tratamento da depressão (41). Entretanto, este sistema não estava disponível em nenhum centro da América do Sul até o final de 2008, impossibilitando sua utilização. O trabalho de Fregni em 2004 (80) comparou o método manual e a neuronavegação em alguns dos pacientes, e não encontrou diferenças. Além disto, outros estudos importantes foram publicados com o emprego de mesma técnica descrita para o presente

estudo (56, 59). Finalmente, a extensa experiência pregressa dos aplicadores pode ter tido algum impacto para minimizar eventuais imprecisões. Apesar de todas as ressalvas, esta deve ser considerada uma das principais limitações do estudo, devido a sua inevitabilidade e imensurabilidade.

Optou-se também por não realizar controle de neuroimagem funcional para os efeitos da EMT sobre as estruturas corticais e subcorticais no estudo. Esta abordagem permitiria estabelecer com maior propriedade novas hipóteses para compreender os resultados observados. Contudo, promoveria também um incremento exagerado em termos de custo, aparelhagem, recursos humanos e complexidade para o estudo.

A duração do seguimento realizado constitui outra limitação. Os pacientes foram acompanhados por 12 semanas, sendo 6 delas após o término do tratamento ativo. É possível que os efeitos da EMT pudessem ser observados com maior latência, já que é descrita na literatura a resposta com latência de 8 a 14 semanas no tratamento com antidepressivos (11). Contudo, o prolongamento adicional do estudo, que durou 24 semanas no caso de pacientes do grupo 2 e 2A, constituiria limitação ainda maior para o recrutamento e adesão dos pacientes.

A impossibilidade de realização de cálculo amostral deveu-se à inexistência de estudos anteriores que utilizassem a mesma técnica. A literatura pode ser considerada ainda bastante escassa no tema, e o esforço foi concentrado em utilizar um tamanho amostral acima da média das publicações na área. Conforme veremos a seguir, o poder e o tamanho do efeito calculados na análise da evolução dos sintomas OC podem também dar informações, mesmo que a posteriori, sobre o significado do resultado encontrado com o tamanho amostral utilizado.

A análise dos dados foi realizada apenas com os pacientes que completaram o estudo. Esta abordagem tem a desvantagem de supostamente selecionar pacientes

respondedores e, portanto, superestimar as diferenças entre os grupos e a tolerabilidade do método, já que os *dropouts* (normalmente pacientes não-respondedores e com mais efeitos colaterais) são desconsiderados. Entretanto, o presente estudo teve uma taxa de abandono bastante reduzida e semelhante entre os grupos, o que praticamente anula este efeito. A análise com os pacientes que completaram o estudo teve a vantagem de incluir apenas dados reais (e não presumidos, como no caso de por *intenção de tratar*), com o ônus de uma discreta redução no tamanho amostral (1 paciente em cada grupo).

6.2. Dados Sócio-demográficos

A população estudada apresentou uma distribuição equilibrada entre os sexos, e caracterizou-se também por alto grau de escolaridade e baixa taxa de ocupação profissional, como esperado para pacientes com TOC resistente (12). O tempo de doença prolongado reflete também o caráter crônico de acometimento da população.

A frequência de história familiar de TOC mostrou-se mais elevada do que normalmente se encontra na literatura (10-18%) (2, 6). Isto se deve provavelmente à investigação pouco estruturada, em que os sujeitos podem ter atribuído diagnóstico a familiares que apresentassem apenas sintomas semelhantes ou personalidade anancástica.

Observou-se diferença estatística entre os grupos 1 e 2 quanto à idade de início e tempo de doença. A influência destas variáveis sobre o prognóstico do TOC ainda é alvo de controvérsia (81, 82), mas alguns estudos sugerem que idade de início precoce e tempo de doença maior são fatores de pior prognóstico (76, 77). Assim sendo, os

pacientes do grupo ativo teoricamente apresentavam uma tendência a evoluir mais desfavoravelmente. Entretanto, observou-se que a gravidade dos sintomas OC e o grau de resistência ao tratamento, em termos de melhora com os tratamentos anteriores, eram semelhantes entre os grupos. Este dado, aliado à extrema semelhança dos escores de Y-BOCS ajustados ao covariar idade de início e tempo de doença sugerem influência limitada da citada diferença demográfica entre os grupos. Avalia-se que o fato descrito se tratou de um evento ao acaso, inevitável em situações de alocação aleatória não estratificada.

6.3. Avaliação da integridade do caráter cego do estudo

Os dados apresentados sugerem que o caráter cego do estudo foi preservado apesar das limitações apresentadas. Este fato adiciona credibilidade aos resultados observados.

6.4. Efeitos colaterais e tolerabilidade

A EMT foi segura e bem tolerada, não tendo seus efeitos colaterais como promotores de descontinuação em nenhum dos casos estudados. Além disto, os efeitos colaterais ocorreram em frequência total semelhante nos grupos ativo e placebo. Nota-se diferença ao examiná-los qualitativamente apenas quanto à ocorrência de dor, queimação ou parestesia no couro cabeludo. Este fato é previsível, devido à própria

diferença da técnica empregada para estimulação com bobina placebo. Estão sendo desenvolvidos aparelhos capazes de simular até mesmo esta sensação tátil, mas não seriam necessários para a manutenção do caráter cego deste estudo, como pudemos verificar. Sua aplicação ganharia importância na hipótese de um estudo *cross-over*, como no desenho original do presente estudo, que foi modificado principalmente devido a esta limitação.

Não foi observado nenhum efeito colateral grave, como convulsão, virada maníaca ou piora marcante dos sintomas depressivos, reforçando a excelente tolerabilidade descrita em praticamente todos os estudos que utilizaram o método. Além das sensações de couro cabeludo descritas acima, alguns estudos sugerem também a ocorrência de cefaléia como efeito colateral comum (83). Esta foi observada também no presente estudo, mas em ocorrência semelhante ao placebo, não sustentado, portanto, que tenha ocorrido devido às aplicações de EMTr. Tampouco ocorreu qualquer efeito colateral de ordem cognitiva segundo observado com as testagens neuropsicológicas do presente estudo, em consonância com o que é descrito pela literatura (42, 83).

Os dados referentes à última aplicação do instrumento de avaliação de efeitos colaterais, que deveria ocorrer após a trigésima e última aplicação, foram deixados incompletos em mais da metade dos pacientes e foram, portanto, excluídos da análise. Isto se deu provavelmente devido à irrelevância dos efeitos colaterais observados ao longo do estudo e ao grande intervalo deixado entre as duas últimas aplicações (20 sessões).

6.5. Efeito sobre os sintomas obsessivo-compulsivos e impressão clínica global

A análise dos resultados referentes à medida primária de eficácia revelou semelhança entre os grupos ativo e placebo quanto à taxa de resposta. Pode-se considerar que o critério de resposta adotado foi particularmente rígido, uma vez que nenhum dos estudos anteriores com TOC e EMTr associou a melhora na CGI-I à comumente adotada taxa de redução dos escores de Y-BOCS. Além disto, a taxa de resposta observada no presente estudo foi extremamente baixa em ambos os grupos (1/13 e 1/14).

A semelhança entre os grupos mostrou-se contundente, uma vez que permaneceu mesmo com a análise isolada da taxa de redução dos escores de Y-BOCS. Entretanto, a razão de respondedores cresce significativamente sob esta perspectiva, tendo sido de 30% no grupo ativo e 20% no grupo placebo. Trata-se de um número bastante interessante de pacientes resistentes ao tratamento com importante redução de sua sintomatologia.

Mantovani e cols.(58) (2009) também não atingiram diferença estatística entre os grupos ativo e placebo ao analisar sua medida primária de eficácia, mesmo tratando pacientes com melhor prognóstico. Seu tamanho amostral era menor, mas obtiveram resposta, definida como 25% ou mais de redução nos escores de Y-BOCS, em 54% (6/11) de pacientes do grupo ativo e de 20% (2/10) dos pacientes do grupo placebo ($p=0,294$), tratando os pacientes com EMTr inibitória aplicada à área motora suplementar. Apesar de não significativos, estes dados parecem mais encorajadores,

especialmente se analisados em conjunto com as medidas complementares de eficácia como veremos a seguir.

No presente estudo, houve redução significativa da média dos escores de Y-BOCS e CGI-S ao longo do tempo, para ambos os grupos do estudo. A principal interpretação para este dado é a ocorrência de efeito placebo. Devido a sua ocorrência em taxas inexpressivas no TOC (84), especialmente quando comparado a outros transtornos psiquiátricos (85), a possibilidade de ocorrência de efeito placebo é freqüentemente negligenciada, como ocorreu no estudo de Kang e cols (2009)(59) Contudo, naturalmente pode ocorrer mesmo em pacientes com TOC, fato que mantém a importância de executar estudos controlados com placebo nesta população.

Há duas razões importantes que podem ter provocado este efeito. A primeira delas é o intenso apelo tecnológico invocado pela EMT. Os pacientes, ao participar de um estudo experimental com uma técnica moderna e de alto custo, podem ter sido sugestionados em favor da melhora. Em segundo lugar, pacientes com TOC resistente têm suas vidas bastante restritas socialmente (63). A quebra desta rotina limitada pode ter tido um efeito bastante benéfico, especialmente com visitas diárias ao hospital e contato com uma equipe estável e treinada, que visava entender e tratar o problema crônico dos pacientes. Vale lembrar que estes mesmos fatores estão presentes em todos os estudos que empregam a EMTr. Conclui-se assim que é suma importância que estudos com EMTr sejam controlados com placebo para que produzam evidência mais confiável.

Por outro lado, observa-se que a queda dos escores mantém uma tendência descendente até o último tempo de avaliação da fase cega, tanto para Y-BOCS como para CGI-I. Não é possível avaliar se esta tendência poderia se manter ou mesmo divergir entre os grupos ativo e placebo caso o tempo de seguimento fosse mais longo.

O único elemento que temos contra esta possibilidade é a observação da evolução do grupo 2A. Neste caso, os dados mostraram, nos principais parâmetros de avaliação, uma tendência clara de subida dos escores apenas no último tempo de avaliação. Isto se deu mesmo com os pacientes recebendo tratamento ativo em caráter aberto. Esta curva sugere um rebote, esperado no caso de efeito placebo, que caracteristicamente não se sustenta ao longo do tempo (86). Este rebote foi suficiente para tornar não significativa a variação ao longo do tempo de CGI-S e HAM-A.

Pode-se aventar secundariamente a possibilidade de um tamanho amostral insuficiente para a observação do efeito. Contudo, o poder do teste (β) e o tamanho do efeito observados na análise entre os grupos para os escores de Y-BOCS revela valores extremamente pequenos. A chance de estarmos aceitando indevidamente a hipótese nula (erro tipo 2) quanto à diferença entre os grupos é de 6,5% apenas.

Segundo a ANCOVA realizada para ajustar as diferenças entre os grupos ativo e placebo quanto à idade de início e ao tempo de doença, não houve diferença ao longo do tempo para os escores de Y-BOCS. Porém, os escores ajustados praticamente idênticos apontam para a possibilidade de ter a manipulação estatística como provável causa deste efeito, diferente do observado na ANOVA de medidas repetidas. Este tipo de análise é desencorajado na literatura científica (87) devido a sua validade discutível, possivelmente por este entre outros motivos.

O estudo de Mantovani e cols (2009)(58) apresentou também uma variação significativa a longo do tempo para a maioria das medidas secundárias de efeito. Não foi observada diferença entre os grupos para os escores de Y-BOCS. Entretanto, tanto para CGI-S como para Y-BOCS-SR (versão de auto-avaliação), houve diferença significativa entre os grupos. Estes dados, associados à maior diferença percentual observada na taxa de resposta entre os grupos ativo e placebo quando comparada à do

presente estudo, tornam seus resultados mais encorajadores. Vale ressaltar, contudo, que técnica semelhante (rTMS inibitória em SMA) aplicada a uma população de pacientes com perfil de gravidade semelhante ao do presente estudo já revelou resultados negativos no estudo de Kang e cols (2009)(59).

6.6. Efeito sobre sintomas depressivos e ansiosos

A melhora dos sintomas depressivos, quantificada através da redução ao longo do tempo nos escores de HAM-D17, não era um efeito esperado.

O tratamento da depressão maior, condição comórbida de praticamente toda a amostra do presente estudo, é feito com a aplicação de frequências excitatórias ao CPFDL esquerdo. Entretanto, há boas evidências de que o emprego de frequências inibitórias ao CPFDL direito é uma alternativa igualmente eficaz (46, 88-90). Apesar de não haver evidências diretas, é natural, portanto, imaginar que aplicar frequências excitatórias ao CPFDL direito como no presente estudo pudesse ter efeito inverso: piora de sintomas depressivos. Esta é provavelmente uma das razões pelas quais não se pesquisou esta abordagem em outros centros anteriormente, apesar de sua proposição na literatura (51, 52).

Ao contrário do esperado, os sintomas depressivos melhoraram ao logo do tempo, sem que houvesse diferença entre os grupos ou interação.

A ausência de diferença estatística entre os grupos ativo e placebo sugere mais uma vez a ocorrência de efeito placebo. Isto se deveu provavelmente às mesmas razões apresentadas para justificar o efeito placebo quanto aos sintomas OC. Segundo esta interpretação, portanto, a melhora de sintomas depressivos não se deveu a uma ação

direta da EMT sobre o córtex, mas devido a fatores complexos como a expectativa e confiança dos sujeitos, relacionados à ocorrência do efeito placebo. De qualquer maneira, é um dado bastante relevante ao refutar a crença de que a EMTr excitatória aplicada ao CPFDL direito teria efeitos deletérios quanto a sintomas de humor.

Os sintomas ansiosos, quantificados com a HAM-A e a PRAS, apresentaram comportamento semelhante aos sintomas OC e depressivos, com melhora ao longo do tempo, sem diferença entre os grupos. A interpretação deste resultado alinha-se às análises feitas anteriormente, dando-lhes maior consistência. Os sintomas ansiosos comportaram-se de forma semelhante quando aferidos pelo avaliador (HAM-A) ou auto-avaliados (PRAS), o que confere credibilidade adicional. Tendo o efeito placebo como única justificativa plausível, a melhora da ansiedade pode ter sido secundária a melhora de sintomas OC, à melhora de sintomas depressivos ou até mesmo um efeito primário e potencialmente causal sobre os anteriores. Esta distinção é impossível com os dados coletados. Uma avaliação sintomatológica mais freqüente talvez pudesse auxiliar nesta diferenciação.

6.7. Efeito sobre avaliação global de funcionamento e qualidade de vida

Os pacientes melhoraram também ao longo do tempo em termos de funcionamento global, segundo a análise dos dados coletados com a AGF. Uma vez observados os efeitos já descritos, este não é um dado surpreendente. Pacientes com TOC resistente que obtiveram melhora significativa em sintomas OC, sintomas

depressivos e sintomas ansiosos naturalmente teriam boas chances de apresentar melhora de seu funcionamento global. Este dado confirma apenas que a melhora sintomatológica teve algum impacto em seu comportamento. É importante ressaltar que em termos relativos, trata-se de uma melhora bastante discreta, da ordem de 5 pontos na escala, o que representa muito pouco clinicamente. Este dado, associado à semelhança estatística entre os grupos ativo e placebo, suporta também a hipótese de ocorrência de efeito placebo.

A interpretação dos dados coletados com a SF-36 representa um desafio devido a sua composição em 8 sub-escalas. A variação ao longo do tempo para 5 dos domínios (limitação por aspectos físicos, dor, vitalidade, aspectos sociais e saúde mental), sem diferença entre os grupos, tem como mais plausível uma interpretação semelhante à apresentada para os dados da AGF: o efeito indireto de melhora sintomatológica devido ao efeito placebo.

Quanto aos demais domínios (capacidade funcional, estado geral de saúde e aspectos emocionais) em que não foi observada variação ao longo do tempo, é interessante observar que constam entre aqueles com maior número de questões de avaliação para constituição do escore. É possível que uma avaliação mais aprofundada tenha minimizado o efeito indireto pequeno da melhora sintomatológica observado sobre aspectos funcionais. Esta é uma hipótese frágil, que dá margem também à possibilidade de uma simples ocorrência ao acaso.

Chama à atenção a melhora em escores da SF-36 que tratam de aspectos físicos e não só psicológicos ou sociais. Este fato não pode ser explicado propriamente pela aplicação da EMT, até mesmo pelo fato de ter ocorrido também no grupo placebo. É possível que esteja relacionado à melhora dos sintomas depressivos.

De qualquer maneira, a melhora observada ao longo do tempo sobre aspectos funcionais parece menos óbvia do que aquela observada sobre os sintomas propriamente ditos (OC, depressivos e ansiosos). Isto revela que o impacto funcional da melhora sintomatológica observada por efeito placebo foi restrito.

6.8. Considerações finais

O presente estudo agrega informações ao conhecimento científico sobre EMTr no tratamento do TOC por responder de forma clara uma questão que permanecia não resolvida: estímulo excitatório aplicado ao CPFDL direito de pacientes resistentes não é superior ao placebo. A qualidade desta informação se destaca pelo tamanho amostral acima da média, pela técnica de placebo e acobertamento adequada e pela longa duração do tratamento oferecido. Fornece também uma contribuição relevante por demonstrar que ao menos para esta população, não intensifica a sintomatologia depressiva. Outro fato importante se relaciona à ocorrência de efeito placebo: geralmente menos expressivo em pacientes com TOC, sua ocorrência no presente estudo alerta para o fato de que o apelo tecnológico da EMTr e o contato freqüente com a equipe possivelmente contribuem para sua intensificação.

Uma possível explicação para o insucesso da EMTr aplicada ao CPFDL direito diz respeito especificamente ao sítio escolhido. Sabe-se que os neurocircuitos fronto-estriatais tidos como envolvidos diretamente na fisiopatologia do TOC (órbito-frontal e cíngulo anterior) são estruturas profundas, inacessíveis atualmente à EMT. Esta abordagem direta talvez tivesse uma probabilidade maior de sucesso, como tem sido

observado com a DBS e outras técnicas invasivas (25). Entretanto, depende do desenvolvimento tecnológico de bobinas de ação profunda, atualmente em andamento.

O presente estudo propõe uma abordagem indireta. É possível que a modulação do neurocircuito pré-frontal dorsolateral não tenha tido a influência esperada sobre as demais áreas (circuitos orbitofrontal-subcortical e cíngulo anterior-subcortical). Não se pode também deixar de observar que esta abordagem leva em conta apenas um dos pelo menos três principais modelos propostos para compreender a fisiopatologia do TOC (17). A imprecisão ou inadequação do modelo de Baxter pode também explicar o insucesso da abordagem.

Tratando-se pacientes resistentes, logicamente não é possível afirmar que o modelo de Baxter seja incorreto ou que a modulação do neurocircuito prefrontal dorsolateral-subcortical não tenha ocorrido, já que não foi feito controle através de neuroimagem funcional. Pode-se afirmar apenas que a técnica descrita não foi diferente de placebo na redução de sintomas para esta população.

Para fins de elucidação destes mecanismos, a realização de estudo nos mesmos moldes com pacientes menos graves ou até virgens de tratamento seria de grande utilidade. Neste caso, o interesse de compreensão da fisiopatologia suplanta o interesse clínico, já que estes pacientes não se beneficiariam mais da EMT do que dos IRS ou da TCC. Assim sendo, o controle com técnica de neuroimagem funcional ganharia importância adicional.

Estudos posteriores devem certamente considerar também a utilização de técnica de neuronavegação, a fim de eliminar definitivamente as dúvidas quanto à imprecisão na localização do local de estimulação. É também aconselhável a realização de um tempo de seguimento mais longo, com 12 semanas ao menos, visando avaliar com maior propriedade a duração do efeito da EMTr.

A resposta definitiva quanto à eficácia da EMTr inibitória aplicada à SMA para o tratamento do TOC permanece ainda em aberto: é de suma importância a replicação do estudo de Mantovani e cols. (2009)(58), se possível com ampliação do tamanho amostral, para que possamos ter dados mais sólidos quanto a esta que, no momento, parece a abordagem mais promissora.

É possível ainda que o estabelecimento de sub-populações de pacientes com TOC, segundo propriedades neurofisiológicas por exemplo, possa representar uma promissora frente de pesquisa. Mantovani e cols. basearam-se na hipótese de normalização do desequilíbrio inter-hemisférico quanto à excitabilidade cortical (55). Será que algum subgrupo de pacientes com TOC (com início precoce, histórico familiar, história de tiques ou fenômenos sensoriais, por exemplo) apresenta um desequilíbrio mais importante neste aspecto? Em caso afirmativo, poderiam apresentar um benefício maior com a inibição da SMA? São questões que certamente serão abordadas e quem sabe, respondidas em breve.

7. Conclusões

Com base nos resultados apresentados e na literatura sobre o tema, é possível concluir que:

1. A EMTr de alta frequência aplicada ao CPFDL direito de pacientes portadores de TOC resistente promoveu redução significativa dos sintomas OC e escores de impressão clínica global. Entretanto, esta ocorreu de forma semelhante ao placebo, o que sugere fortemente a ocorrência de efeito placebo.
2. A EMTr é técnica segura para uso em pacientes portadores de TOC resistente, sendo bem tolerada e promovendo ocorrência de efeitos colaterais em número semelhante ao placebo.
3. A EMTr de alta frequência aplicada ao CPFDL direito promoveu redução dos sintomas depressivos e ansiosos dos pacientes, também de forma semelhante ao placebo.
4. A EMTr alta frequência aplicada ao CPFDL direito promoveu melhora de alguns aspectos da qualidade de vida dos pacientes portadores de TOC resistente, também de forma semelhante ao placebo.
5. A duração deste efeito, para todos os itens de avaliação, permaneceu até o fim do seguimento de 6 semanas após o término das aplicações.

Confirma-se verdadeira, portanto, a hipótese nula do presente estudo: EMTr de alta frequência aplicada ao CPFDL direito, adicionada ao tratamento vigente não produz maior taxa de resposta terapêutica que placebo sobre sintomas OC e impressão clínica global de pacientes com TOC resistente.

8. Anexos

ANEXO A: Modelo do Termo de Consentimento

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO:CIDADE
CEP:.....TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M F
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO:Nº..... APTO:
BAIRRO:.....CIDADE:
CEP:.....TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. **TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:** “Tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo resistente com a Estimulação Magnética Transcraniana de Repetição: um estudo duplo cego controlado.”
2. **PESQUISADOR:** Dr. Carlos Gustavo Mansur
CARGO/FUNÇÃO: médico residente do departamento de Psiquiatria do HC-FMUSP.
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 100.664.
UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto de Psiquiatria
3. **AValiação DO RISCO DA PESQUISA:**
- | | | | |
|-------------|--------------|----------|-------------|
| SEM RISCO | RISCO MÍNIMO | X | RISCO MÉDIO |
| RISCO BAIXO | RISCO MAIOR | | |
- (probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)
3. **DURAÇÃO DA PESQUISA :** 1 (um) ano.

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

Você está sendo convidado para participar de uma pesquisa com um novo aparelho que existe para tratar o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) . Ao assinar este papel, você estará concordando em se submeter a uma pesquisa que vai investigar a eficácia de uma nova forma de tratamento para pacientes com TOC, que não melhoraram com as formas de tratamento já conhecidas. Por este motivo, leia atentamente o que se segue e esclareça todas as suas dúvidas com o seu médico psiquiatra.

O TOC é uma doença que se apresenta com uma freqüência importante em nosso meio, sendo capaz de causar grande sofrimento e comprometimento no convívio social e nas atividades do dia a dia, da pessoa afetada por este problema..

Apesar de, nos últimos anos, ter aumentado muito o conhecimento do TOC e de seu tratamento, infelizmente vários pacientes (cerca de 20%) respondem de maneira muito insatisfatória, apesar de todos os esforços em se tratarem..

Com o objetivo de aumentar nosso conhecimento sobre o tratamento do TOC, foi realizado este projeto de pesquisa, que estudará pacientes portadores de TOC, através de entrevistas, escalas de avaliações, e a aplicação de estimulação magnética transcraniana repetitiva.

A estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) é um método relativamente novo e seguro que está sendo empregado em diversos países, ainda em fase de pesquisa, para o tratamento da depressão, da esquizofrenia e do TOC, com alguns bons resultados.

Este aparelho tem uma espécie de imã que é colocado próximo da cabeça por um período curto de tempo. Você não sentirá nada, a não ser um pouco de formigamento no couro cabeludo. Durante a estimulação, você ficará acordado por todo o tempo, acompanhando tudo o que for feito. O estudo vai verificar se essa estimulação é eficaz para o tratamento.

Você não é obrigado a participar deste estudo e sua recusa não o impedirá de receber o tratamento adequado para seu problema no Hospital das Clínicas da FMUSP. Concordando em participar, você estará colaborando para aumentar nosso conhecimento sobre o transtorno obsessivo-compulsivo , podendo se retirar deste estudo a qualquer momento que julgar.

Se você for sorteado para o grupo que vai receber a estimulação magnética transcraniana, você vai receber a aplicação diariamente. Você pode também ser sorteado para receber aplicação de estimulação magnética transcraniana placebo. Neste caso a estimulação magnética parece real, porém não faz nenhum efeito, e é usada para que se possa estudar o que acontece com o paciente que não recebe a estimulação magnética transcraniana, e melhor compará-los com os que receberam a estimulação real. Ao final do estudo, todos os pacientes serão tratados, pois os pacientes que receberem estimulação placebo passarão a receber estimulação efetiva, se desejarem.

Além disso, é necessário fazer alguns exames de sangue para garantir a sua total segurança. Para avaliar a sua melhora, você vai responder a algumas perguntas de um questionário que foi feito para ver a melhora do TOC. Você responderá a estas perguntas no começo, no meio e no fim do estudo.

Este procedimento já é utilizado há algum tempo para vários transtornos psiquiátricos. A maior parte das pesquisas é para tratamento da depressão. As queixas mais frequentes dos pacientes que já utilizaram este tratamento são dores de cabeça (mais ou menos um em cada dez pacientes sente isto). A dor de cabeça costuma ser leve, e melhora com analgésicos simples (por exemplo, AAS, paracetamol, dipirona) que podem resolver o problema. No passado, ocorreram crises convulsivas (parecidas com ataques epiléticos) com a aplicação da estimulação magnética transcraniana. Contudo

ANEXO B: Escala de Impressão Clínica Global (CGI)

ESCALA DE IMPRESSÕES CLÍNICAS GLOBAIS (CGI)

GRAVIDADE DA DOENÇA

Considerando a sua experiência com esta doença (TOC), quão mentalmente doente está o paciente neste momento? (Marque apenas uma).

1. Normal, não doente
2. Limítrofe para a doença mental.
3. Levemente doente.
4. Moderadamente doente.
5. Marcadamente doente.
6. Gravemente doente.
7. Doença mental extremamente grave.

MELHORA GLOBAL

Comparando à condição do paciente no início do tratamento, qual o grau de alteração que ocorreu?

1. Muito melhor.
2. Melhor.
3. Ligeiramente melhor.
4. Sem alteração.
5. Ligeiramente pior.
6. Pior.
7. Muito pior.

ANEXO C: Avaliação Global do Funcionamento (AGF)

DSM-IV Eixo V: Escala de Avaliação Global do Funcionamento (AGF)

Considerar o funcionamento psicológico, social e ocupacional em um continuum hipotético de saúde-doença mental. Não incluir prejuízo no funcionamento devido a limitações físicas

Indicar o código apropriado para o nível mais baixo de funcionamento durante a semana de pior funcionamento no último mês. (Usar códigos intermediários quando apropriado, p. ex. 45, 68)

- 100 Funcionamento superior em uma ampla faixa de atividades, problemas de vida jamais vistos fora de seu controle, é procurado por outros em vista de suas muitas qualidades positivas.
- 91 Não apresenta sintomas.
- 90 Sintomas ausentes ou mínimos (p.ex. leve ansiedade antes de um exame), bom funcionamento em todas as áreas, interessado e envolvido em uma ampla faixa de atividades, efetivo socialmente, em geral satisfeito com a vida, nada além de problemas
- 81 ou preocupações cotidianas (p. ex. uma discussão ocasional com membros da família).
- 80 Se sintomas estão presentes, eles são temporários e consistem de reações previsíveis a estressores psicossociais (p. ex., dificuldade para concentrar-se após discussão em família); não mais do que leve prejuízo no funcionamento social, ocupacional ou escolar
- 71 (p. ex., apresenta declínio temporário na escola).
- 70 Alguns sintomas leves (p. ex., humor depressivo ou insônia leve) OU alguma dificuldade no funcionamento social, ocupacional ou escolar (p. ex., faltas injustificadas à escola ocasionalmente, ou furto dentro de casa), mas geralmente funcionando muito bem;
- 61 possui alguns relacionamentos interpessoais significativos..
- 60 Sintomas moderados (p.ex., afeto embotado e fala circunstancial, ataques de pânico ocasionais) OU dificuldade moderada no funcionamento social, ocupacional ou escolar
- 51 (p. ex., poucos amigos, conflitos com companheiros ou colegas de trabalho).

- 50 Sintomas sérios (p. ex. ideação suicida, rituais obsessivos graves, freqüentes furtos em lojas) OU qualquer prejuízo sério no funcionamento social, ocupacional ou escolar
- 41 (p.ex., nenhum amigo, incapaz de manter um emprego).
- 40 Algum prejuízo no teste da realidade ou comunicação (p. ex., fala às vezes ilógica, obscura ou irrelevante) ou prejuízo importante em diversas áreas, tais como tais como emprego ou escola, relações familiares, julgamento, pensamennto ou humor (p. ex., homem deprimido evita amigos, negligencia a família e é incapaz de trabalhar, criança
- 31 freqüentemente bate em crianças mais jovens, é desafiadora e está indo mal na escola).
- 30 Comportamento é consideravelmente influenciado por delírios ou alucinações OU sério prejuízo na comunicação ou julgamento (p.ex., ocasionalmente incoerente, age de forma grosseiramente inapropriada, preocupação suicida) OU inabilidade para funcionar na maioria das áreas (p.ex., permanece na cama o dia inteiro, sem emprego,
- 21 casa ou amigos).
- 20 Algum perigo de ferir a si mesmo ou a outros (p.ex., tentativas de suicídio sem clara expectativa de morte, frequentemente violento; excitação maníaca) OU ocasionalmente falha ao manter higiene pessoal mínima (p.ex., suja-se de fezes) OU prejuízo grosseiro
- 11 na comunicação (p. ex., amplamente incoerente ou mudo).
- 10 Perigo persistente de ferir gravemente a si mesmo ou a outros (p.ex., violência recorrente) OU inabilidade persistente para manter higiene pessoal mínima ou sério
- 1 ato suicida com clara expectativa de morte.

ANEXO D: Questionário SF-36

SF-36

Versão Brasileira do questionário
de qualidade de vida SF-36

Instruções:

Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde.

Estas informações manter-nos-ão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer suas atividades da vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como o indicado. Caso você esteja inseguro ou em dúvida em como responder, por favor, tente responder o melhor que puder.

1. Em geral, você diria que sua saúde é:
(circule uma)

<i>Excelente</i>	<i>Muito boa</i>	<i>Boa</i>	Ruim	<i>Muito ruim</i>
1	2	3	4	5

2. Comparada com há um ano atrás, como você classificaria sua saúde em geral, **agora**?
(circule uma)

<i>Muito melhor</i>	Um pouco melhor	<i>Quase a mesma</i>	<i>Um pouco pior</i>	<i>Muito pior</i>
1	2	3	4	5

3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. **Devido à sua saúde**, você teria dificuldade para fazer essas atividades? Nesse caso, quanto?
(circule um número em cada linha)

<i>Atividades</i>	Sim. Dificulta muito.	Sim. Dificulta um pouco	Não. Não dificulta de modo algum.
a. Atividades vigorosas , que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar de esportes áduos.	1	2	3
b. Atividades moderadas , tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c. Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d. Subir vários lances de escada.	1	2	3
e. Subir um lance de escada.	1	2	3

f. Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se.	1	2	3
g. Andar mais de 1 quilômetro .	1	2	3
h. Andar vários quarteirões .	1	2	3
i. Andar um quarteirão.	1	2	3

4. Durante **as últimas 4 semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, **como consequência de sua saúde física?**

(circule em cada linha)

	<i>Sim</i>	<i>Não</i>
a. Você diminuiu a quantidade de tempo que dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b. Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c. Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades.	1	2
d. Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (por ex: necessitou de um esforço extra)?	1	2

5. Durante **as últimas 4 semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, **como consequência de algum problema emocional** (como sentir-se deprimido ou ansioso)?

(circule em cada linha)

	<i>Sim</i>	<i>Não</i>
a. Você diminuiu a quantidade de tempo em que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b. Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c. Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6. Durante **as últimas 4 semanas**, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, vizinhos, amigos ou em grupo?

(circule uma)

De forma nenhuma	<i>Ligeiramente</i>	<i>Moderadamente</i>	<i>Bastante</i>	<i>Extremamente</i>
1	2	3	4	5

7. Quanta dor **no corpo** você teve durante as **últimas 4 semanas?**

(circule uma)

<i>Nenhuma</i>	<i>Muito leve</i>	<i>Leve</i>	<i>Moderada</i>	<i>Grave</i>	<i>Muito grave</i>
1	2	3	4	5	6

8. Durante as **últimas 4 semanas**, quanta dor interferiu no seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa como dentro de casa)?

(circule uma)

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5

9. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as **últimas 4 semanas**. Para cada questão, por favor, dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente. Em relação **às últimas 4 semanas**.

(circule um número para cada linha)

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a. Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de força?	1	2	3	4	5	6
b. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c. Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d. Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
e. Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f. Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
g. Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i. Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante as últimas 4 semanas, quanto do seu tempo a sua **saúde física ou problemas emocionais** interferiram nas suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)?

(circule uma)

Todo tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11. O quanto **verdadeiro** ou **falso** é **cada** uma das afirmações para você?

(circule um número em cada linha)

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a. Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas.	1	2	3	4	5
b. Eu sou tão saudável quanto qualquer outra pessoa que eu conheço.	1	2	3	4	5
c. Eu acho que a minha saúde vai piorar.	1	2	3	4	5
d. Minha saúde é excelente.	1	2	3	4	5

ANEXO E: Escala de Hamilton para Depressão*

Escala de Hamilton para Avaliação da Depressão (HAM-D 21 itens)

Assinale o item que melhor caracteriza o paciente na semana anterior e anote o número no local apropriado.

		SCORE
1. HUMOR DEPRIMIDO (tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)		
0. Ausente	3. Comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência ao choro	<input type="text"/>
1. Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido	4. Sentimentos deduzidos de comunicação verbal e não verbal do paciente	
2. Sentimentos relatados espontaneamente, com palavras		
2. SENTIMENTOS DE CULPA		
0. Ausentes	3. A doença atual é um castigo. Delírio de culpa	<input type="text"/>
1. Auto-recriminação: sente que decepcionou os outros	4. Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras	
2. Idéias de culpa ou ruminção sobre erros passados ou más ações		
3. SUICÍDIO		
0. Ausente	3. Idéias ou gestos suicidas	<input type="text"/>
1. Sente que a vida não vale a pena	4. Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria marcar 4)	
2. Desejaria estar morto ou pensa na possibilidade de sua própria morte		
4. INSÔNIA INICIAL		
0. Sem dificuldade para conciliar o sono	2. Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites	<input type="text"/>
1. Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono, isto é, mais de meia hora		
5. INSÔNIA INTERMEDIÁRIA		
0. Sem dificuldade	2. Acorda à noite — qualquer saída da cama marcar 2 (exceto para urinar)	<input type="text"/>
1. O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite		
6. INSÔNIA TARDIA		
0. Sem dificuldade	2. Incapaz de voltar a conciliar o sono ao deixar a cama	<input type="text"/>
1. Acorda de madrugada, mas volta a dormir		
7. TRABALHO E ATIVIDADES		
0. Sem dificuldade	3. Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos três horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempos)	<input type="text"/>
1. Pensamento e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades: trabalho ou passatempos	4. Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar de outras atividades além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda	
2. Perda de interesse por atividades (passatempos ou trabalho — quer diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente, por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade)		
8. RETARDO (lentidão de idéias e fala; dificuldade de concentração; atividade motora diminuída)		
0. Pensamento e fala normais	2. Retardo óbvio à entrevista	<input type="text"/>
1. Leve retardo à entrevista	3. Estupor completo	
9. AGITAÇÃO		
0. Nenhuma	2. Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios	<input type="text"/>
1. Brnca com as mãos, com os cabelos, etc		
10. ANSIEDADE PSÍQUICA		
0. Sem ansiedade	3. Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala	<input type="text"/>
1. Tensão e irritabilidade subjetivas	4. Medos expressos sem serem inquiridos	
2. Preocupação com trivialidades		
Subtotal		<input type="text"/>

Subtotal anterior

11. ANSIEDADE SOMÁTICA

Concomitantes fisiológicos da ansiedade tais como:
 Gástrico-intestinais: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructações
 Cardiovasculares: palpitações, cefaléias
 Respiratórias: hiperventilação, suspiros
 Freqüência urinária
 Sudorese

0. Ausente
 1. Leve
 2. Moderada
 3. Grave
 4. Incapacitante

12. SINTOMAS SOMÁTICOS GASTROINTESTINAIS

0. Nenhum
 1. Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdômen

2. Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos

13. SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL

0. Nenhum
 1. Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgias. Perda de energia e cansaço

2. Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido marcar 2

14. SINTOMAS GENITAIS

Sintomas como: perda do libido, distúrbios menstruais.
 0. Ausentes

1. Leves distúrbios menstruais
 2. Intensos

15. HIPOCONDRIA

0. Ausente
 1. Auto-observação aumentada (com relação ao corpo)
 2. Preocupação com a saúde

3. Queixas freqüentes, pedidos de ajuda, etc
 4. Idéias delirantes hipocondríacas

16. PERDA DE PESO (Marcar A ou B)

- A. Quando avaliada pela história clínica:
 0. Sem perda de peso
 1. Provável perda de peso associada à moléstia atual
 2. Perda de peso definida (de acordo com o paciente)

- B. Avaliada semanalmente pelo psiquiatra responsável, quando são medidas alterações reais de peso:
 0. Menos que 0,5 kg de perda por semana
 1. Mais que 0,5 kg de perda por semana
 2. Mais que 1 kg de perda por semana

17. CONSCIÊNCIA DA DOENÇA

0. Reconhece que está deprimido e doente
 1. Reconhece a doença mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso, etc

2. Nega estar doente

18. VARIAÇÃO DIURNA

Observar se os sintomas são piores pela manhã ou à noite. Caso não haja variação, marcar "nenhuma".

0. Nenhuma
 1. Leve
 2. Grave

19. DESPERSONALIZAÇÃO E DESREALIZAÇÃO

Tais como: sensações de irrealidade, idéias nihilistas.
 0. Ausentes
 1. Leves

2. Moderadas
 3. Graves
 4. Incapacitantes

20. SINTOMAS PARANÓIDES

0. Nenhum
 1. Desconfiança

2. Idéias de referência
 3. Delírio de referência e perseguição

21. SINTOMAS OBSESSIVOS E COMPULSIVOS

0. Nenhum
 1. Leves
 2. Graves

ESCORE TOTAL

*Aqui apresentada a versão de 21 itens. Para o estudo empregou-se o escore de 17 itens, obtido com a soma das respostas dos itens 1 a 17 deste mesmo instrumento.

ANEXO F: Escala Y-BOCS para Sintomas Obsessivo-Compulsivos

ESCALA DE YALE-BROWN PARA DISTÚRBO OBSESSIVO-COMPULSIVO (Y-BOCS) – Avaliação retrospectiva

Assinale a resposta que melhor caracterize o paciente. Avalie cada item de acordo com a condição do paciente durante o período de sintomas mais intensos.

1. Tempo ocupado pelos pensamentos obsessivos.

- 0 = Nenhum
- 1 = Leve, intrusão ocasional (menos que 1 hora/dia)
- 2 = Moderado, intrusão frequente (1 a 3 hs/dia)
- 3 = Grave, intrusão muito freqüente (+ que 3 a 8 hs/dia)
- 4 = Extrema, intrusão quase constante (+ que 8 hs/dia)

2. Interferência provocada pelos pensamentos obsessivos.

- 0 = Nenhuma
- 1 = Leve, interferência discreta com atividades sociais ou profissionais, sem prejuízo da performance global
- 2 = Moderada, interferência definitiva com a performance social ou profissional
- 3 = Grave, causa prejuízo importante na performance social o profissional.
- 4 = Extrema, incapacitante.

3. Sofrimentos relacionados aos pensamentos obsessivos.

- 0 = Nenhum
- 1 = Leve, pouco freqüente e não muito perturbador.
- 2 = Moderado, freqüente e perturbador, mas ainda aceitável.
- 3 = Grave, muito freqüente e muito perturbador.
- 4 = Extremo, quase constante, com sofrimento incapacitante.

4. Resistência às obsessões.

- 0 = Faz esforço para resistir sempre, ou os sintomas são mínimos e não é necessário resistência ativa.
- 1 = Tenta resistir a maior parte do tempo.
- 2 = Faz algum esforço para resistir.
- 3 = Permite as obsessões sem tentar controlá-las, porém faz isso com relutância.
- 4 = Permite livremente e completamente todas as obsessões.

5. Grau de controle sobre pensamentos obsessivos.

- 0 = Controle completo
- 1 = Muito controle, geralmente é capaz de parar ou desviar a atenção da obsessão com concentração e esforço.
- 2 = Controle moderado, é capaz de interromper a obsessão.
- 3 = Pequeno controle, raramente tem sucesso em interromper a obsessão. Pode desviar a atenção com dificuldade.
- 4 = Nenhum controle, o pensamento é sentido como completamente involuntário.

6. Tempo gasto com os comportamentos compulsivos.

- 0 = Nenhum
- 1 = Leve, gasta menos que 1 hora/dia realizando as compulsões ou realiza ocasionalmente os comportamentos compulsivos.

- 2 = Moderado, gasta 1 a 3 hs/dia na realização das compulsões ou realiza muito freqüentemente os comportamentos compulsivos(+ que 8 vezes ao dia, mas na maior parte do tempo, está livre dos comportamentos compulsivos).
- 3 = Grave, gasta mais que 3 e até 8 hs/dia na realização das compulsões(+que 8 vezes/dia, durante a maior parte do dia)
- 4 = Extremo, gasta mais que 8 hs/dia realizando as compulsões ou realização quase constante de comportamentos compulsivos (raramente é decorrido 1 hora sem realização de várias compulsões).

7. Interferência provocada pelos comportamentos compulsivos.

- 0 = Nenhum
- 1 = Leve, interferência discreta com as atividades sociais ou profissionais, mas não há prejuízo da performance global.
- 2 = Moderada, interferência definida com a performance social ou profissional; mas ainda em níveis aceitáveis.
- 3 = Grave, há prejuízo substancial na performance social ou profissional.
- 4 = Extrema, incapacitante.

8. Sofrimento relacionado ao comportamento compulsivo.

- 0 = Nenhum.
- 1 = Leve, apenas levemente ansioso se as compulsões são prevenidas ou durante a realização das compulsões.
- 2 = Moderado, relata que a ansiedade aumenta mas mantém-se ainda em níveis aceitáveis se as compulsões são prevenidas ou durante a realização das compulsões.
- 3 = Grave, aumento importante e muito perturbador da ansiedade se as compulsões são interrompidas ou durante a realização das compulsões.
- 4 = Extremo, ansiedade incapacitante causada por qualquer intervenção para modificar a atividade, ou durante a realização das compulsões

9. Resistência.

- 0 = Esforça-se para resistir sempre, ou os sintomas são mínimos e não é necessário resistir ativamente.
- 1 = Tenta resistir a maior parte do tempo
- 2 = Faz algum esforço para resistir.
- 3 = Permite todas as compulsões sem tentar controlá-las, mas o faz com alguma relutância.
- 4 = Permite completamente e livremente todas as compulsões.

10. Grau de controle sobre os comportamentos compulsivos.

- 0 = Controle completo.
- 1 = Muito controle, sente-se pressionado a realizar o comportamento geralmente é capaz exercer um controle voluntário sobre o mesmo.
- 2 = Controle moderado, forte pressão para realizar o comportamento e consegue controlar com dificuldade.
- 3 = Baixo controle, há um instinto muito forte para realizar o comportamento.
- 4 = Nenhum controle, raramente é capaz de retardar a atividade.

Obsessão subtotal= (some os itens de 1 a 5) _____

Compulsões subtotal= (some os itens de 6 a 10) _____

11. Crítica às obsessões e compulsões.

0 = Excelente crítica 1 = Boa 2 = Razoável 3 = Pobre 4 = Ausência de

12. Esquiva

0 = Nenhuma grave 1 = Leve 2 = Moderada 3 = Grave 4 = Muito

13. Grau de indecisão.

0 = Nenhum grave. 1 = Leve 2 = Moderado 3 = Grave 4 = Muito

14. Senso de responsabilidade hipervalorado.

0 = Nenhum grave 1 = Leve 2 = Moderado 3 = Grave 4 = Muito

15. Lentificação constante/ distúrbio da inércia.

0 = Nenhuma grave 1 = Leve 2 = Moderado 3 = Grave 4 = Muito

16. Dúvida patológica.

0 = Nenhuma grave 1 = Leve 2 = Moderado 3 = Grave 4 = Muito

17. Intensidade global. 1 2 3 4 5 6

18. Melhora global. 1 2 3 4 5 6

19. Fidedignidade.

0 = Excelente 1 = Boa 2 = Razoável 3 = Fraca

ANEXO G: Escala de Hamilton para Ansiedade (HAM-A)

ESCALA DE HAMILTON PARA ANSIEDADE - HAMA

0=ausente 1=leve 2=médio 3=forte 4=máximo

HUMOR ANSIOSO.....()

Inquietação, temor do pior, apreensão quanto ao presente ou ao futuro, maus pressentimentos, irritabilidade, etc.

TENSÃO.....()

Sensação de tensão, fadiga, reações de sobressalto, choro fácil, tremores, sensação de cansaço, incapacidade de relaxar e agitação.

MEDOS.....()

De escuro, de estranhos, de ficar só, de animais de grande porte, do trânsito, de multidões, etc.

INSÔNIA.....()

Dificuldade em adormecer, sono interrompido, sono insatisfatório, fadiga ao acordar, sonhos penosos, pesadelos, terror noturno, etc.

DIFICULDADES INTELECTUAIS.....()

Dificuldades de concentração, falhas de memória, etc

HUMOR DEPRIMIDO.....()

Perda de interesse, oscilação do humor, depressão, despertar precoce, etc.

SOMATIZAÇÕES MOTORAS.....()

Dores musculares, rigidez muscular, contrações espásticas, contrações involuntárias, ranger de dentes, voz insegura, etc.

SOMATIZAÇÕES SENSORIAIS.....()

Ondas de frio ou calor, sensação de fraqueza, visão borrada, sensação de picadas, formigamento, sensações auditivas de ruído, zumbidos, etc.

SINTOMAS CARDIOVASCULARES.....()

Taquicardia, palpitações, dores no peito, sensação de desmaio, sensação de extra-sístoles, etc.

SINTOMAS RESPIRATÓRIOS.....()

Pressão ou constrição no peito, dispnéia, respiração suspirosa, sensação de sufocação, etc.

SINTOMAS GASTROINTESTINAIS.....()

Deglutição difícil, aerofagia, dispepsia, sensação de plenitude, dor pré ou pós-prandial, pirose, meteorismo, náusea, vômitos, sensação de vazio gástrico, diarreia, constipação ou cólicas.

SINTOMAS GENITO-URINÁRIOS.....()

Polaciúria, urgência de micção, amenorréia, menorragia, friquidez, ejaculação precoce, ereção incompleta, impotência, diminuição da libido, etc.

SINTOMAS AUTÔNOMICOS.....()

Boca seca, palidez, ruborização, tendência a sudação (aumento da sudorese), tonturas, cefaléia de tensão, etc.

COMPORTAMENTO DURANTE A ENTREVISTA.....()

Geral: tenso, pouco a vontade, inquieto, agitação das mãos (mexer, torcer, cacoetes, tremores), franzir a testa, face tensa.

Fisiológico: engolir saliva, eructações, dilatação pupilar, sudorese, respiração suspirosa, etc.

TOTAL GERAL.....()

ANEXO H: Escala de Sheehan para Ansiedade (PRAS)

ESCALA DE AVALIAÇÃO DE ANSIEDADE DE SHEEHAN:

Abaixo está uma lista de problemas e queixas que as pessoas tem às vezes. Escolha um número de acordo com o código abaixo, dizendo quanto o problema o incomodou durante a última semana.

0 = NADA 1 = POUCO 2 = MODERADO 3 = MARCADAMENTE 4 SEVERAMENTE

1	Vertigem, crises de desmaio ou tontura	
2	Sensação de moleza nas pernas	
3	Sensação de desequilíbrio ou instabilidade	
4	Dificuldade em respirar	
5	Falhas ou batimentos mais rápidos do coração	
6	Dor ou pressão no peito	
7	Sensação de asfixia ou sufocamento	
8	Formigamento ou adormecimento em partes do corpo	
9	Ondas de calor ou arrepios de frio	
10	Náusea ou problema de estômago	
11	Episódios de diarreia	
12	Crises de transpiração excessiva	
13	Sensação de que as coisas em seu redor são estranhas, irreais, confusas ou distanciadas de você	
14	Sensação de estar fora ou separado de parte ou de todo o seu corpo ou de estar flutuando	
15	Sensação de estar perdendo o controle ou ficando louco	
16	Medo de estar morrendo ou de que alguma coisa terrível esteja por acontecer	
17	Inquietação ou tremores	
18	Cefaléia ou dores no pescoço e na cabeça	
19	Sensação da fadiga, cansaço, fraqueza ou mal-estar	
20	Sensibilidade aumenta ao som, luz ou tato	
21	Preocupação exagerada com a saúde	
22	Depressão que ocorre sem nenhuma causa	
23	Irritabilidade e mau humor que aumentam ou diminuem em respostas a mudanças ao seu redor	

24	Dependência dos outros	
25	Ter que repetir a mesma coisa como um ritual	
26	Palavras e pensamentos repetidos que se introduzem, em sua mente de forma persistente e dos quais é difícil se libertar como repetição de pensamentos agressivos e indesejável sobre sexo	
27	Dificuldade em pegar no sono	
28	Acorda no meio da noite e tem sono agitado	
29	Evita situações que o amedrontam	
30	Tensão e incapacidade de relaxar	
31	Ansiedade, tensão e inquietação	
32	Crises de pânico súbitas que ocorrem sem nenhuma causa. Ex: ataques ansiedade que se Acompanham de três ou mais sintomas acima	
33	Crises súbitas e inesperadas de sintomas como os relacionados acima sem pânico total, com pouca ou nenhuma causa	
34	Episódios de ansiedade que se formam quando você espera fazer e alguma coisa e que são mais intensos do que em outras pessoas na mesma situação	
35	Ondas de pânico quando você está em uma situação específica	

ANEXO I: Questionário de Segurança para EMTr

Screening de segurança em adultos da Estimulação Magnética Transcraniana(EMT)

<i>Nome:</i>
<i>Data:</i>
<i>Idade:</i>

Responda, por favor:

Você já teve?

- Alguma reação adversa a estimulação magnética transcraniana? Sim Não
- Crises epiléticas? Sim Não
- Um EEG - eletroencefalograma? Sim Não
- Um derrame? Sim Não
- Um trauma craniano severo (que incluiu neurocirurgia)? Sim Não

Você tem algum metal na sua cabeça (excluir boca) como pedaço de projétil, clipe cirúrgico, fragmentos de soldagem ou trabalho com metal?

Sim

Não

- Você tem algum aparelho implantado como marca-passo cardíaco, catéter endovenoso? Sim Não
- Você sofre de dores de cabeça freqüente ou severas? Sim Não
- Você já teve alguma doença relacionada ao cérebro? Sim Não
- Você já teve alguma doença que cause dano cerebral? Sim Não
- Você está tomando alguma medicação? Sim Não
- Se você for mulher em idade fértil, você é sexualmente ativa, e se for, você não está usando um método confiável anticoncepcional? Sim Não
- Alguém na sua família tem epilepsia? Sim Não
- Você necessita de mais explicação sobre EMT e seus riscos associados? Sim Não

*Se você respondeu **sim** em alguma das questões acima, por favor forneça mais detalhes:*

ANEXO J: Lista de sintomas Y-BOCS para Sintomas Obsessivo-Compulsivos

Lista de sintomas Y-BOCS

Obsessões são idéias, pensamentos ou imagens recorrentes que invadem a mente, incomodam e geralmente são difíceis de resistir. Marque as obsessões que teve no passado ou presente (última semana)

Obsessões de Agressão

Nunca	Passado	Presente	Descrição
			1. Medo de ser ferir: p.ex. medo de comer com faca ou garfo, medo de segurar objetos pontiagudos, medo de andar próximo a janelas de vidro.
			2. Medo de ferir os outros: p.ex. medo de envenenar a comida de alguém, medo de machucar bebês, medo de empurrar alguém na frente de um trem, medo de ferir os sentimentos dos outros, medo de ser responsável por não socorrer alguém em uma catástrofe imaginada, medo de causar dano por oferecer maus conselhos.
			3. Imaginar cenas violentas ou horrendas: p. ex. imagens de assassinatos, de corpos dilacerados, imagens repugnantes, acidentes de carro, incêndios.
			4. Medo de dizer involuntariamente obscenidades ou nem situações públicas como em igrejas, medo de escrever obscenidades.
			5. Medo de fazer algo que cause embaraço: p.ex. medo de parecer tolo em situações sociais.
			6. Medo de executar involuntariamente impulsos: p.ex. apunhalar um amigo, atropelar alguém, bater o carro em uma árvore.
			7. Medo de roubar ou furtar: p.ex. medo de trapacear o caixa, medo de furtar objetos em lojas
			8. Medo de ferir os outros, por não Ter sido suficientemente cuidadoso (p.ex. bater/ atropelar alguém sem notar): medo de causar um acidente sem perceber.
			9. Medo de ser responsável por algo de terrível que aconteça (ex.: incêndio, assalto): medo de causar um incêndio, assalto porque não foi cuidadoso em verificar a casa antes de sair.
			10. Outras

Obsessões de Contaminação

Nunca	Passado	Presente	Descrição
			11. Preocupação com ou nojo de excrementos ou secreções do

			corpo (ex. urina, fezes, saliva): medo de pegar AIDS, câncer ou outras doenças em banheiros públicos, medo da própria urina, fezes, sêmen, secreção vaginal
			12. Preocupação com sujeira ou micróbios: medo de pegar germes sentando em determinadas cadeiras, cumprimentando alguém, tocando em maçanetas.
			13. Preocupação excessiva com contaminações provenientes do ambiente (ex. resíduos tóxicos, asbesto, radiações): p.ex. medo de ser contaminado por asbestos, radônio, medo de substâncias radioativas, medo de coisas associadas a lixo atômico.
			14. Preocupação excessiva com itens de limpeza doméstica: p.ex. Detergentes, solventes.
			15. Preocupação excessiva com animais (ex. insetos): p.ex. medo de ser contaminado ao tocar em cachorros, gatos ou outros animais.
			16. Incomodado com substâncias viscosas ou resíduos: p.ex. Medo de fitas adesivas ou substâncias viscosas que possam conter contaminantes.
			17. Preocupações ou medo de ficar doente por alguma contaminação. Crenças a respeito do período de tempo até o surgimento da doença variam
			18. Preocupado em provocar doenças nos outros e por espalhar substâncias causadoras de contaminação (agressão)
			19. Nenhuma outra preocupação além do sentimento de estar contaminado
			20. Preocupação em como ser contaminado e não com as conseqüências que estas podem ter.
			21. Outras

Obsessões Sexuais

Nunca	Passado	Presente	Descrição
			22. Pensamentos, imagens ou impulsos sexuais perversos ou proibidos: pensamentos indesejáveis sobre estranhos, familiares ou amigos.
			23. Temas sexuais cujo conteúdo envolve crianças ou inseto: pensamentos indesejáveis sobre molestar crianças sexualmente, inclusive as próprias
			24. Temas sobre homossexualidade; medo de ser homossexual ou medo de, subitamente, transformar-se em "gay", quando não existem razões para estes pensamentos
			25. Obsessões sobre conduta sexual agressiva em relação aos outros, ex. imagens indesejáveis de comportamento sexual violento com adultos, estranhos, amigos ou membros da família.
			26. Outras

Colecionamento Guardar Objetos Inúteis

(distinguir de hobbies e da preocupação com objetos de valor sentimental ou monetário)

Nunca	Passado	Presente	Descrição
			27. Pensamento ou preocupação acerca de colecionar e guardar coisas: p.ex. medo de jogar fora coisas que possam vir a ser importante no futuro, necessidade de pegar e colecionar objetos inúteis.

Obsessões Religiosas (Escrupulosidade)

Nunca	Passado	Presente	Descrição
			28. Preocupação com sacrilégios e blasfêmias: p.ex. medo de Ter pensamentos blasfemos, dizer sacrilégios, medo de ser punido por estas coisas. Outro ex. pode ser pensar que Deus é idiota.
			29. Preocupação excessiva com o certo/errado e a moralidade: p.ex. preocupação em sempre fazer a coisa certa, preocupação em Ter dito alguma mentira ou ter trapaceado.
			30. Outras

Obsessões com necessidade de simetria ou exatidão

Nunca	Passado	Presente	Descrição
			31. Obsessões com simetria e exatidão: preocupação com o alinhamento correto de papéis e livros, preocupação com a realização de cálculos, fazê-los corretamente ou escrever à mão.
			<u>32. Acompanhadas de pensamento mágico</u> (ex: acidente, se determinados objetos não forem colocados no lugares certos)
			<u>33. Não acompanhada de pensamento mágico</u>

Obsessões Diversas

Nunca	Passado	Presente	Descrição
			34. Necessidade de saber ou recordar: p.ex. achar necessário lembrar de números de placas de carros, adesivos, "slogans" de camisetas
			35. medo de dizer determinadas coisas: p ex. medo de dizer certas palavras por superstição, medo de dizer TREZE, medo de dizer algo que possa desrespeitar alguém morto.
			36. Medo de não dizer exatamente o correto; p.ex. medo de Ter dito coisas erradas, medo de não Ter usado a palavra perfeita
			37. Medo de perder coisas: p.ex. preocupação em perder coisas, por ex., um adorno ou objetos sem importância como uma anotação em um papel.
			38. Imagens intrusivas (não violentas): p.ex. imagens fortuitas não desejáveis que venham à mente, tais como propagandas
			39. Sons intrusivos sem sentido, palavras ou música: p ex. escutar palavras, canções ou músicas que vem à mente e não consegue pará-las
			40. Incomodado por certos sons/ruídos; preocupação com barulho de relógios ou vozes em outro quarto que podem atrapalhar o sono

			41. Números de sorte/azar: preocupação com certos números como o TREZE, Ter que realizar atividades, um determinado número mágico de vezes, Ter que iniciar uma atividade em determinada hora dia.
			42. Cores e com significado especial: preto podendo estar associado com morte, vermelho com sangue ou ferimentos. Evitar usar objetos com essas cores
			43. Medos supersticiosos: p ex. medo de passar por cemitérios, caixões, gatos pretos, medo de presságios associados com a morte, passar debaixo de escadas
			44. Necessidade de Ter certeza, de sentir satisfação.
			Outras:

Obsessões Somáticas

Nunca	Passado	Presente	Descrição
			45. Preocupação com doença ou enfermidade: p.ex. medo de Ter doenças como câncer, cardiopatias, AIDS, apesar dos médicos terem descartado a possibilidade
			46. Preocupação excessiva com certas partes do corpo ou com a aparência física (por ex.: dismorfofobia): preocupação que o rosto, orelhas, nariz, olhos ou alguma parte do corpo seja muito feia apesar dos outros afirmarem que não
			Outras:

Compulsões são comportamentos ou atos que são feitos repetitivamente para aliviar a ansiedade de uma obsessão ou para evitar algum dano imaginário. Marque as compulsões que teve no passado ou no presente (última semana).

Compulsões de limpeza/Lavagem

Nunca	Passado	Presente	Descrição
			47. Lavagem excessiva ou ritualizada das mãos
			48. Duchas, banhos, escovação dos dentes ou rotinas diárias de higiene pessoal ritualizadas ou excessivas: as atividades de higiene no banheiro podem durar várias horas. Se a rotina (por exemplo, a lavagem) for interrompida, tem que começar tudo de novo.
			49. Limpeza excessiva de móveis da casa ou de objetos inanimados: limpeza excessiva de brinquedos, roupas, material escolar, torneiras, cozinha, banheiros, chão e utensílios domésticos.
			50. Outras medidas para prevenir ou remover o contato com substâncias que podem causar contaminação: Ter membros da família que removam inseticidas, lixo, carne crua, tintas, verniz, medicações no armário de remédios ou limpem a sujeira de animais domésticos. Se você não pode evitar estas coisas, você usa luvas, por exemplo, quando vai abastecer o carro
			Outras:

Compulsões de verificação

Nunca	Passado	Presente	<i>Descrição</i>
			51. Verificar fechaduras, fogão, utensílios domésticos e outros (aquecedores, ferro de passar roupa).
			52. Verificar se não feriu ou não vai ferir outros: verificar se você machucou alguém sem saber, pedir o reassseguramento de outros ou telefonar para saber se está tudo bem
			53. Verificar se não feriu ou não vai ferir a si próprio; procurar por feridas ou sangramento em si mesmo após manusear objetos pontiagudos ou quebráveis. Ir frequentemente ao médico para assegurar de que não se machucou, ou procurar por machucadas após segurar facas ou objetos quebráveis
			54. Verificar se nada de terrível aconteceu ou vai acontecer; procurar nos jornais e noticiários na raio se ocorreu alguma catástrofe que você possa Ter ocasionado. Pedir para que lhe reassiguem.
			55. Verificar se não cometeu erros: verificar repetidas vezes enquanto escreve ou lê, ou faz cálculos, para Ter certeza de que não cometeu nenhum erro. Você não consegue Ter a certeza de que não cometeu nenhum erro.
			56. Verificações ligadas a obsessões somáticas: procura verificar com amigos ou médicos que você não está tendo um ataque cardíaco ou câncer. Repetidamente, mede o pulso, a pressão sanguínea ou a temperatura. Verifica odores e ferimentos do corpo e checa aparência no espelho, procurando por características de feiúra
			Outras:

Rituais de repetição

Nunca	Passado	Presente	<i>Descrição</i>
			57. Reler ou reescrever várias vezes: levar horas para ler poucas páginas de um livro ou para escrever uma pequena carta porque você fica lendo e relendo. Você pode procurar pela palavra ou frase perfeita, ou se preocupa por não Ter entendido algo que leu. Você fica muito preocupado com a forma de algumas letras. Pode apagar e reescrever até rasgar o papel.
			58. Necessidade de repetir atividades rotineiras (ex.: entrar e sair de casa várias vezes; Pode repetir atividades como ligar e desligar aparelhos, pentear o cabelo ou olhar para determinado local). Você pode não se sentir bem até fazer essas coisas um determinado número de vezes.
			Outras:

Compulsões de Contagem

Nunca	Passado	Presente	<i>Descrição</i>
			59. Rituais de contagem: você pode contar coisas como brinquedos, janelas telhas, pregos na parede, livros em uma estante ou até mesmo grãos de areia na praia. Você pode contar ao repetir

			determinadas atividades como lavagem
--	--	--	--------------------------------------

Compulsões de Ordenação/Arranjo

Nunca	Passado	Presente	Descrição
			60. Rituais de ordenação ou arranjo. Você pode endireitar papéis ou canetas sobre a mesa ou livros na estante. Você pode gastar horas arrumando as coisas na sua casa numa determinada "ordem" ficando muito chateado se esta "ordem" é alterada

Compulsões de colecionismo/Acumular objetos

Distinguir de hobbies e da preocupação com objetos de valor monetário ou sentimental (ex.: lê cuidadosamente cartas sem valor, acumula jornais velhos, pequenos utensílios domésticos, coleciona objetos sem utilidade).

Nunca	Passado	Presente	Descrição
			61. Mania de colecionar ou acumular objetos. Você pode Ter quartos cheios de jornais velhos, anotações, latas, toalhas de papel, embalagens e garrafas vazias. Você não consegue jogar essas coisas fora por medo de precisar delas. Você pode pegar objetos sem utilidade da rua ou de lixeiras.

Compulsões Diversas

Nunca	Passado	Presente	Descrição
			62. Rituais mentais (exceto verificar/contar). Rituais mentais são compulsões realizadas "na sua cabeça", como rezar excessivamente, pensar num "bom" para desfazer (anular) um "mau" pensamento. Esses diferem das obsessões porque você as realiza para reduzir a ansiedade ou se sentir melhor.
			63. Efetuar listas excessivas
			64. Necessidade de falar, perguntar ou confessar: pedir que os outros o reasseguem; pode confessar comportamentos errados sem nunca tê-los feito; pode sentir que tem que dizer a outra pessoa certas palavras para se sentir melhor.
			65. Necessidade de tocar, esfregar ou dar pancadinhas: pode sentir o impulso de tocar superfícies ásperas como madeira ou superfícies quentes, como fogão. Pode sentir o impulso de tocar outras pessoas, Pode sentir o impulso de tocar um objeto, como o telefone, para evitar que alguém da sua família adoça
			66. Rituais envolvendo piscar os olhos ou olhar fixamente
			67. Medidas de modo a prevenir (não são verificações) ferir-se, ferir outros ou conseqüências terríveis: ficar longe de objetos pontiagudos ou quebráveis. Evita manusear facas, tesouras, vidro.
			68. Comportamento ritualizado de comer: arrumar a comida, garfo ou faca de determinada maneira antes de comer; comer de acordo com determinado ritual ou não ser capaz de comer antes que os ponteiros do relógio estejam numa determinada

			hora
			69. Comportamentos supersticiosos: não pegar um ônibus ou trem se ele tem um número de azar, não sair de casa no dia treze do mês, dar ou jogar fora roupas que você usou ao passar por um funeral ou um cemitério
			70. Tricotilomania: puxar os cabelos do couro cabeludo, os cílios, a sobrancelha ou os pêlos púbicos. Pode usar os dedos ou pinças para puxar os pêlos. Causar clareiras (falhas na cabeça) que exijam o uso de uma peruca ou arrancar os cílios e sobrancelhas completamente.
			71. Outros comportamentos de automutilação e auto-agressão

9 – Entre os tipos de pensamentos ou preocupações que você assinalou acima, qual o que mais incomoda você?

- Obsessões de agressão
- Obsessões de contaminação
- Obsessões sexuais
- Colecionismo/guardar objetos inúteis
- Obsessões religiosas (Escrupulosidade)
- Obsessões com necessidade de simetria e ou exatidão
- Obsessões somáticas
- Outra.
Qual? _____
- Tenho muitos tipos de obsessões e não sei dizer qual me incomoda mais

10 – Entre os tipos de comportamentos repetitivos ou rituais que você assinalou acima, qual o que mais incomoda você?

- Compulsões de limpeza/lavagem
- Compulsões de verificação
- Rituais de repetição
- Compulsões de contagem
- Compulsões de ordenação/arranjo
- Compulsões de colecionismo/acumular objetos
- Outro. Qual? _____
- Tenho muitos tipos de compulsões e não sei dizer qual me incomoda mais

ANEXO K: Descrição da técnica de EMTr empregada no estudo

Aspectos Gerais

Todas as aplicações de EMTr, assim como as avaliações, foram realizadas no Serviço de Tratamentos Biológicos do IPq-HCFMUSP, desmembrado após a reforma do instituto em Serviço de EMT do IPq-HCFMUSP.

Os pacientes foram atendidos com hora marcada. Posicionados em uma cadeira confortável, recebiam uma touca de natação em Lycra[®], que possibilitava a localização e marcação do ponto de estimulação (ver figura 1). Eram então oferecidos aos pacientes protetores auriculares individuais, devido ao ruído intenso e repetitivo produzido pelo aparelho.

Os pacientes podiam solicitar a interrupção da aplicação caso sentissem algum desconforto, mantendo contato verbal imediato com o pesquisador responsável pela aplicação sempre que desejassem.

As aplicações de EMTr foram realizadas pelo autor do presente estudo, além de outros três pesquisadores (SBC, MCS e BB) e do orientador do estudo (MAM). Tanto o autor como dois dos referidos pesquisadores (SBC, MCS) foram treinados pelo orientador deste estudo para todas as técnicas descritas a seguir, incluindo a utilização do aparelho de EMT. Estes pesquisadores já participaram anteriormente das aplicações em dois outros estudos (36, 40) realizados neste serviço. A outra pesquisadora (BB) foi qualificada durante estágio de dois anos realizado na França. A técnica utilizada foi bastante objetiva, conforme veremos a seguir, facilitando a padronização do procedimento.

A duração de cada aplicação foi de aproximadamente 30 minutos.

Figura 1: Paciente em posição para estimulação, com touca de Lycra® para marcação e orientação e bobona em formato de oito.



Limiar motor

A primeira etapa para o procedimento de EMTr é a medida do limiar motor (LM). Trata-se de um parâmetro neurofisiológico arbitrário da excitabilidade cortical, que serve para calcular a intensidade do estímulo a ser empregado.

Para que o LM fosse calculado com precisão, foi necessário o auxílio de um eletroneuromiógrafo (ENMG)(32, 80). Um par de eletrodos de superfície foi colocado no músculo abductor breve do polegar (ABP) esquerdo dos pacientes. Estes eletrodos

foram conectados a um ENMG da marca Dantec[®] (Medtronic, Minneapolis, EUA). Foi também utilizado um aparelho de EMT Magpro 2 (Medtronic, Minneapolis, EUA) e bobinas em formato de oito da marca Dantec[®] (Medtronic, Minneapolis, EUA). Esta bobina apresenta vantagem sobre a de formato circular por produzir estímulo mais focal, centralizado (91).

O LM foi determinado através da técnica descrita por Rossini e cols.(32), que o definiram como sendo a menor intensidade de EMT requerida para a obtenção de um potencial evocado motor de pelo menos 0,05 mV no músculo ABP em repouso, em cinco de dez tentativas. Para a obtenção da medida correta, é necessário que a bobina seja precisamente posicionada sobre a região cortical motora responsável pela motricidade do músculo ABP.

Durante todo o procedimento, a bobina permaneceu orientada em um ângulo de 45° em relação ao plano para-sagital, posição que se correlaciona com a máxima intensidade de indução de corrente elétrica no córtex cerebral (92).

O LM está sujeito a uma ampla variabilidade individual, e também alguma variação temporal. Procedeu-se então o cálculo semanal do LM, feito pelo autor deste estudo.

Córtex pré-frontal dorsolateral direito

O ponto de aplicação da EMTr foi o córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL) direito. Este engloba as áreas de Brodmann 9 e 46 (Figura 2).



Figura 2: Circulada em branco a área do CPFDL direito, alvo da EMT no estudo

A escolha do CPFDL direito como alvo foi embasada pelos estudos anteriores que utilizaram a EMTr para tratamento do TOC, bem como em modelos teóricos para a compreensão da fisiopatologia do TOC, segundo discutido no capítulo 2 (Revisão da Literatura). As estruturas classicamente descritas como diretamente envolvidas na fisiopatologia do TOC (*striatum*, córtex orbito-frontal e cíngulo anterior) são diretamente inacessíveis por enquanto à técnica da EMT com bobina em formato de oito, que se limita a porções corticais até 1,5 a 2 centímetros de profundidade (93).

Há evidências sutis de que possa haver algum grau de lateralização direita na fisiopatologia do TOC (94, 95) e também na determinação de resposta ao tratamento (96-98). Considerados os dados anteriores e a potencial influência da EMTr na função de estruturas profundas por vias indiretas (49, 59, 99, 100), optou-se pela estimulação do CPFDL direito, conforme proposto também por Sachdev e cols (57).

Para localizar a bobina sobre o CPFDL direito, o aplicador precisa inicialmente localizar o ponto correspondente àquele utilizado para o cálculo do LM, mas ao lado direito. A seguir, a partir deste ponto, a bobina é deslocada 5cm anteriormente, na direção do plano sagital (ver Figura 3).

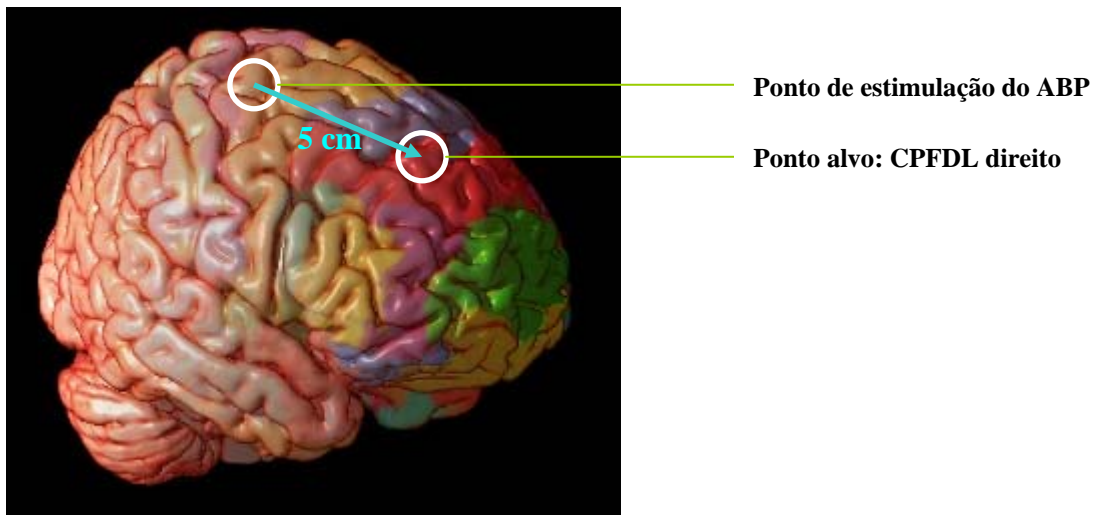


Figura 3: Técnica de localização do CPFDL direito

Este método de localização é amplamente utilizado em estudos que visam o CDPFDL esquerdo (37, 44, 74) ou direito (38, 44) para o tratamento da depressão, e também em estudos anteriores visando as mesmas estruturas para o tratamento do TOC (51, 52, 57). Há evidências de maior precisão do método de neuronavegação controlada por RNM para localização de pontos alvo para EMT (41, 101). Contudo, este método envolve equipamentos e tecnologia indisponíveis na América Latina à época da realização deste estudo.

Parâmetros de estimulação

Os parâmetros de aplicação da EMTr empregados foram baseados em estudos prévios. A frequência de estimulação utilizada foi de 10Hz, a mesma empregada por Sachdev e cols (52) em seu estudo preliminar. Trata-se de frequência tida com de efeito excitatório sobre o córtex (102), ao contrário da frequência de 1Hz empregada por Alonso e cols (53), que supostamente exerce efeitos inibitórios sobre o córtex (103). O

referido autor obteve resultados negativos para o tratamento do TOC, também visando o CPFDL direito.

Outros parâmetros utilizados também se basearam naqueles propostos por Sachdev e cols (52): intensidade de 110% do limiar motor e séries de cinco segundos com 25 segundos de intervalo, respeitando-se os parâmetros de segurança propostos por Wassermann e cols (33).

O procedimento descrito por Sachdev e cols (52) realiza quinze mil pulsos no total do tratamento. Contudo, em estudos para o tratamento da depressão, há evidências de que um maior número total de pulsos de EMTr tenha resultados superiores (104). Esta mesma abordagem é atualmente sugerida também para estudos com TOC (59).

Com o objetivo de oferecer um maior número de pulsos (60.000) de forma relativamente confortável para os pacientes, realizou-se 40 séries de pulsos a cada uma das 30 sessões de EMTr. As sessões ocorreram de segunda a sexta-feira, totalizando seis semanas de aplicação. Sugere-se que um período mais longo de estimulação possa ser necessário para observar benefícios terapêuticos em pacientes cronicamente doentes (36). Os parâmetros descritos acima são sumarizados na tabela 1:

Tabela 1: Parâmetros de estimulação da EMTr

Intensidade	110% do LM
Frequência	10 Hz
Duração da série	5 segundos
Intervalo entre as séries	25 segundos
Número de séries por sessão	40
Total de estímulos por sessão	2000
Número de sessões	30
Total de pulsos no tratamento	60 000

Bobina placebo

Os pacientes do grupo 2 receberam EMTr com a mesma técnica descrita, mas no momento da estimulação propriamente dita, a bobina ativa foi substituída por bobina placebo, conforme realizado na maioria dos estudos controlados com placebo em EMTr. Esta bobina, também da marca Dantec[®] (Medtronic, Minneapolis, EUA), tem o mesmo aspecto da ativa, além de emitir o mesmo som durante a aplicação. Contudo, não produz nenhum efeito sobre o encéfalo, ou nenhuma sensação no escalpe.

Supõe-se que estas diferenças não afetaram o aspecto cego da estimulação placebo, já que os pacientes nunca haviam recebido EMTr ativa antes, e portanto não sabiam que sensação esperar. De qualquer forma, o caráter cego do estudo foi testado objetivamente com a avaliação da integridade do estudo cego descrita no item 4.7.

Anexo L: Questionário de Efeitos Colaterais para EMT

LABORATÓRIO DE ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TMS – FMUSP	QUESTIONÁRIO PARA AVALIAÇÃO DE EFEITOS COLATERAIS EM APLICAÇÕES DE TMS/rTMS	PRONTUÁRIO OU PASTA NÚMERO:
Objeto de Estudo:	NATUREZA DA APLICAÇÃO (ASSINALAR): <input type="checkbox"/> Pré-estimulação <input type="checkbox"/> Pós-estimulação <input type="checkbox"/> rTMS <input type="checkbox"/> Pulso único TMS (simples) <input type="checkbox"/> Pulso pareado TMS (dupla)	
Avaliador(res):		
Paciente (iniciais do nome):		
Data da Avaliação:		
Avaliação número:		

SINTOMAS	PRESENÇA DE SINTOMA 1-AUSENTE 2-LEVE 3-MODERADO 4-SEVERO	RELAÇÃO COM A APLICAÇÃO 1-NENHUMA 2-REMOTA 3-POSSIVEL 4-PROVÁVEL 5-DEFINITIVA	OBSERVAÇÕES
DOR-DE-CABEÇA			
DOR NO PESCOÇO			
DOR NO COURO CABELUDO			
QUEIMAÇÃO NO COURO CABELUDO			

DIFICULDADE AUDITIVA			
DIFICULDADE DE CONCENTRAÇÃO			
COMPLICAÇÕES COGNITIVAS			
MUDANÇAS DE HUMOR (ASSINALAR ↑ ou ↓)			
CONVULSÃO			
OUTROS (ESPECIFICAR)			

ANEXO M: Questionário de Avaliação da Integridade do Caráter Cego do Estudo

AVALIAÇÃO DO ESTUDO CEGO

DATA / /

NOME DO PACIENTE:

PREENCHIDO POR:

AVALIADOR ()

PACIENTE ()

PALPITE :

ATIVO ()

PLACEBO ()

GRAU DE CONFIANÇA:

- 1. INCERTEZA TOTAL ()**
- 2. QUASE INCERTEZA TOTAL ()**
- 3. MÉDIA INCERTEZA ()**
- 4. MÉDIA CERTEZA ()**
- 5. QUASE CERTEZA ()**
- 6. CONFIANÇA ABSOLUTA ()**

ANEXO N: Resumo referente à apresentação oral deste estudo no Congresso Mundial de Psiquiatria Biológica em 2009*



FC-36-006

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in treatment of resistant obsessive-compulsive disorder

Carlos Mansur

Instituto de Psiquiatria - HC, Serviço de EMTr, Sao Paulo, Brazil

Sergio Cabral, Martin Myczkowski, Maria do Carmo Sartorelli, Bianca Belini, Wagner Gattaz, Marco Antonio Marcolin

Objectives: To investigate the efficacy and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as an adjunctive treatment to medication and cognitive behavioral therapy (CBT) in patients with resistant obsessive-compulsive disorder (OCD).

Methods: 27 outpatients with resistant OCD (defined as a 30% or less reduction in Y-BOCS scores after adequate treatment with 3 or more different serotonin reuptake inhibitors, including clomipramine, and CBT) were maintained in stable treatment regimens for at least 8 weeks, and then submitted to 6 weeks (30 treatment days) of either active or sham rTMS delivered in the right dorsolateral prefrontal cortex. rTMS was applied at 10Hz frequency, 40 trains with 5s duration and 25s interval (2000 pulses/day). All patients were evaluated before, in weeks 2 and 6 during treatment and in weeks 2 and 6 following treatment, with Y-BOCS, clinical global impression (CGI), HAM-A, HAM-D21 and SF-36 (quality of life) scales. The groups were compared using 2-way repeated measures ANOVA.

Results: 23 patients completed the study and all evaluation process. rTMS was safe and well tolerated. Dropouts happened mainly due to lack of improvement and difficulty to attend rTMS or evaluation sessions. Y-BOCS scores decreased significantly in both groups ($p=0,026$), but no significant difference between groups was observed ($p=0,253$). The same results applied to CGI scores, with p values of 0,009 and 0,978 respectively. No significant difference in time or between groups was observed in the SF-36 functional capacity domain.

Conclusions: High frequency rTMS applied to the DLPFC as adjunctive treatment in resistant OCD patients was not superior to placebo for reduction of obsessive-compulsive symptoms or improvement in clinical global impression and functional capacity. We consider disease severity in our sample and the involvement of deep brain structures in OCD as mainly responsible for such results. Good safety and tolerability encourage further studies enrolling less severely affected patients.

* World Federation of Biological Psychiatry, 2009 World Congress of Biological Psychiatry, Paris - France 28jun-02jul 2009. Abstracts Book, página 187

ANEXO O: Cópia do artigo submetido ao periódico *Archives of General Psychiatry*

High placebo response after right prefrontal high frequency rTMS in treatment of resistant OCD: a double-blind randomized controlled trial.

Mansur CG, Myczkowky ML, Cabral SB, Sartorelli MC, Bellini BB, Dias AM, Bernik MA, Marcolin MA.

Abstract

Introduction: The present study aims to evaluate the efficacy of added excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), applied to the right dorsolateral prefrontal cortex in patients with treatment resistant obsessive-compulsive disorder (OCD)

Methods: 30 treatment resistant OCD outpatients were randomized to receive either active or sham rTMS, remaining both patients and rater blind to treatment condition. Baseline treatment was kept stable for at least 8 weeks, and rTMS was performed with a figure-of-eight coil at 10Hz, 110% of motor threshold at 30 daily sessions of 40 trains of 5 seconds with 25 seconds interval. Symptom severity was determined at baseline and after 2 and 6 weeks of treatment and further 2 and 6 weeks of follow-up, using the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS), Clinical Global Impression Scale (CGI), Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS-14), Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17) and SF-36 quality of life inventory. The primary outcome measure was defined as 30% or more improvement in Y-BOCS scores and a “much improved” or “improved” score at the CGI- improvement subscale by the end of follow up.

Results: The analysis of primary outcome measure revealed that only one patient on each group met response criteria for treatment with rTMS ($P=1.00$). Repeated-measures analysis of Y-BOCS scores showed a significant effect of time ($F=7.33$, $P=0.002$). However, no significant group effect or group by time interaction was observed. Repeated measures analysis of CGI-S, HDRS-17 and HARS-14 also showed a significant effect of time ($P<0.001$, $=0.001$ and <0.001 respectively) with no significant group effect or group by time interaction .

Conclusion: The present study concludes that excitatory rTMS delivered to the rDLPFC of treatment resistant OCD patients was not different from placebo in reducing obsessive-compulsive symptoms or improving clinical global impression. However, a significant placebo response occurred.

Introduction

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a chronic psychiatric condition with a high degree of morbidity and social burden, whose lifetime prevalence is estimated to be around 1.1% (1). About half of the patients do not reach a satisfactory degree of symptom improvement with conventional treatments, namely serotonin reuptake inhibitors (SRIs) and cognitive behavioral therapy (CBT) (2, 3).

The present study aims to evaluate the efficacy of adding repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to the current treatment of resistant OCD patients. This study is based upon the fact that rTMS does not produce the morbidity that is often associated to other alternative non-pharmacological approaches, such as neurosurgery and deep brain stimulation (DBS), and at the same time it has been repeatedly suggested that it could serve as a potential aid in the treatment of the disorder (4-6).

The pathophysiology of OCD is linked to overactivity of cortical-subcortical loops (7, 8). It involves dysfunction in structures such as orbito-frontal cortex, anterior cingulate cortex, dorsolateral-prefrontal cortex (DLPFC) and the caudate nucleus, all of which are currently inaccessible to rTMS, except for the DLPFC. On the other hand, it is a well-known fact that stimulation spreads beyond the primary sites of stimulation, and that important gateways (such as the DLPFC) may represent a venue for an indirect effect on subcortical structures. Furthermore, according to the Baxter model (9), the hypofunctionality of the dorsolateral-prefrontal-subcortical loop may promote a

disequilibrium between these loops, leading to hyperactivity of orbito-frontal and cingulated circuits and consequent “excessive worry, doubt and guilt” and repetitive routine behavior. Therefore, promoting additional activation of the DLPFC could possibly alleviate obsessive-compulsive (OC) symptoms.

Previous studies employing low frequencies (5, 10, 11) and stimulation to different brain regions (11-13) produced conflicting results, with some promising effects found in relation to the inhibition of supplementary motor area (SMA), which were not significant to the extent to allow rTMS to be raised as a clinically useful treatment for OCD (13). In the present study, excitatory frequencies were applied to the right dorsolateral prefrontal cortex (rDLPFC) in accordance with suggestion from previous studies (14, 15) and, to our knowledge, the employed procedure was never examined in a randomized controlled trial. The main hypothesis that guided the outlining of the current study is that excitatory rTMS delivered to the rDLPFC of treatment resistant OCD patients can reduce obsessive-compulsive (OC) symptoms and improve the patients’ clinical global impression.

Methods

Subjects

The present study was conducted at the Institute of Psychiatry, Clinics Hospital, University of São Paulo, Brazil. Patients were recruited upon referral by psychiatrists from inside and outside the institution who were informed about the study and its

eligibility criteria by colleagues. Most patients came from a resistant OCD outpatient clinic from the institution.

Sample size calculation was impossible since no previous studies with the described rTMS technique were available in the literature. The arbitrary amount of 30 patients was established to perform analysis and expand sample size if appropriate.

From 38 referred outpatients, 30 patients between 18 and 65 years of age and with treatment resistant OCD were enrolled in the study between August 2003 and June 2009. Treatment resistant OCD was defined by a maximum 30% reduction in Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS)(16, 17) scores after at least 3 adequate trials with SRIs (including clomipramine) and 20 hours of CBT or documented intolerance to either treatment. Medication regimens were kept stable for at least 8 weeks before enrollment and throughout the investigation period. OCD diagnosis and comorbidity were assessed with the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID 1/P)(18). OC symptoms were assessed using the Y-BOCS list of symptoms, and grouped according to the Dimensional Y-BOCS clusters (19).

Patients with metallic cerebral implants, history of severe trauma or brain injury, organic brain disease, severe somatic disease, history of drug dependence, chronic psychosis or a current manic state were excluded.

All participants gave written informed consent and the study was approved by the Ethics Committee for Research in Clinics Hospital. The study was also registered in clinicaltrials.gov website (registration number NCT01043900).

Design

Patients were randomly assigned to receive either active or placebo rTMS added to their baseline treatment. Unrestricted randomization was performed with a computerized random-number generator. Patients and rater were blind to this assignment, whereas those administering rTMS were not, due to technical reasons. Blinding efficacy was assessed by the end of follow-up.

A Dantec Magpro 2 magnetic stimulator with a figure-of-eight coil (Medtronic Inc., Minneapolis, USA) was used for treatment. Active rTMS was delivered to the rDLPFC, at 10Hz frequency. Patients were submitted to a total of 40 sessions (1 per day; 5 per week) of 30 trains of 5 seconds, with a 25 seconds interval at 110% of motor threshold (MT), comprising a total of 60.000 pulses in the whole treatment. MT was determined every 5 sessions over the right motor cortex, by finding the minimal intensity required to elicit at least 5 motor-evoked potentials of 0,05 mV out of ten stimulations of the left *abductor pollicis brevis*(20). The rDLPFC was assumed to be located 5cm anterior to the point where MT was determined, parallel to the sagittal midline, in accordance with suggestions from previous studies (12, 14). Placebo rTMS was performed with the same method, whereas a sham coil was used during the stimulation sessions. All researchers performing rTMS treatment were medical doctors with at least 3 years of experience in the area of TMS. Patients in placebo group were offered to receive active treatment immediately after completion of the blind phase.

Ratings

Symptom rating was performed at baseline, after 2 and 6 weeks of treatment and after 2 and 6 weeks of follow-up by an experienced researcher blind to treatment

condition and with minimal contact with treatment personnel. The Y-BOCS and Clinical Global Impression - Improvement (CGI-I)(21) were the main outcome measures. Response to treatment was defined as a reduction of at least a 30% in Y-BOCS scores *and* a “much improved” or “improved” score on the CGI-I after 6 weeks of follow-up.

Additional information was gathered with CGI – Severity (CGI-S), Hamilton Depression Rating Scale – 17 items (HDRS-17), Hamilton Anxiety Rating Scale – 14 items (HARS-14) and SF-36 quality of life survey (22). Side effects were assessed with a standard rTMS side-effect questionnaire after the first, fifth and tenth rTMS sessions in both groups.

Cognitive effects of rTMS were also assessed with the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), Stroop Interference Test (Stroop), Digit Symbol Substitution Test (DSST), Trail Making Test Version A/B (TMT - A/B), (Letter/Category) Verbal Fluency Test or Task (VFT), Five Points Test (FPT), and Digit Span Test or Task (subscale WAIS-R). This cognitive battery, *as well as the SF-36*, were applied before treatment and by weeks 6 and 12.

Analysis

Demographic data and baseline scores in rating scales were compared between groups with Student t-test, chi-square test or Fisher exact test when applicable. The total frequency of side effects for the 3 periods of assessment was compared between groups with a chi-square test. The proportion of patients meeting response criteria in each group was also compared with the Fisher exact test. The effect of group and time for all other outcome measures and tests in neuropsychological batteries were determined

using repeated measures ANOVA. Repeated measures analysis of covariance (ANCOVA) was performed to examine the influence of differences in demographic data between groups.

All tests were two-tailed and significance level determined at $P < 0.05$. Statistical analysis was performed with SPSS 15.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, USA). Only patients who completed the study were included in the analysis.

Results

Twenty-seven patients completed the study and were included in the analysis. Thirteen of them received active treatment and 14 were in the placebo group. All 3 dropouts were due to severe OC symptoms limiting attendance to rTMS sessions or follow-up interviews, as seen in **Figure 1**. Groups were equivalent in relation to all demographic, psychopathological and baseline score variables, except for age of onset and duration of illness, as seen in **Table 1**.

Side effects profile included mild headache, scalp discomfort, cervical pain, mood swings and other less frequent events without major implications. No statistical difference between the active and the placebo groups was observed in the total number of events. Scalp discomfort (number of events=12) was more frequent in the active group.

Blinding efficacy assessment revealed 54% of correct guesses by the rater and 60% of correct guesses by patients. These results were not statistically different than what was expected by chance, using a simple proportion test ($P=0.703$ and 0.327 for

rater and patients respectively). Overall degree of certainty in guesses was around 3 in a 1-6 point scale for both patients and rater.

In the analysis of primary outcome measure, only one patient on each group met the described response criteria for treatment with rTMS ($P=1.00$, Fisher exact test). However, a reduction of 30% or more in Y-BOCS scores was observed in 4 (30%) of patients in the active group and 3 (20%) patients in the placebo group ($P=0,662$).

Further repeated-measures analysis of Y-BOCS scores revealed a significant effect of time ($F=7.33$, $P=0.012$, Power test=0.740). However, no significant group effect or group by time interaction was observed. The effect size was 0.006 for the between group analysis and 0.014 for interaction. Separate analysis of early onset OCD patients (<15y, n=9) did not show a significant effect of group or time. ANCOVA with age of onset and duration of illness as covariates also revealed a non-significant effect of group or time.

Repeated measures analysis of CGI-S, HDRS-17 and HARS-14 also showed a significant effect of time ($P<0.001$, =0.001 and <0.001 respectively) with no significant group effect or group by time interaction. Y-BOCS, HDRS-17 and HARS-14 scores variation along time is presented in **Figure 2**.

Analysis of SF-36 scores revealed no group effect of group by time interaction in any of the 8 domains of the instrument. However, 5 of the domains (role physical, bodily pain, vitality, social functioning and mental health) also presented a significant variation along time, whereas the other 3 (physical functioning, general health perceptions and role emotional) did not. No significant differences between groups were observed for the tests performed in the cognitive battery.

Ten out of 15 patients of the placebo group manifested their wish to receive the active treatment after follow-up, and hence were submitted to the same protocol in an

open-label fashion. All of them completed treatment and follow-up. The variation of Y-BOCS reached statistical significance along time ($P=0,023$), but presented a tendency to rebound after week 8, as shown in **Figure 3**. Notably, the same rebounding tendency was observed in variation of HARS-14 scores ($P= 0,065$; also in **Figure 3**) and CGI-S scores.

Discussion

The present study included only treatment resistant OCD patients, thus presenting only small a benefit from ongoing treatment with medication and/or CBT. Regardless of the fact that efficacy was evaluated only in relation to the add-on effect of rTMS, we believe that it is interesting as it comprises a closer approach to the one that is often found in clinical settings. Patients and physicians did not expect to cease pharmacological and psychotherapeutic treatment prior to starting the treatment with rTMS, to avoid the risk of worsening comorbid conditions.

Coil positioning was performed manually as described above, since neuronavigation equipment was not available in our center until December 2008. Although it is possible to speculate that this method may involve some degree of imprecision (23), it is important to bear in mind that other important studies have employed this very method (11-13) and that our team has extensive practice in administering rTMS treatment, which certainly impact the capacity to get as close as possible to the desired target.

Completer's analysis was performed since the loss of participants was considered small and was not due to active treatment side-effects. It occurred almost equally in both groups, mainly due to baseline psychopathology.

The literature on the pharmacological treatment for OCD is ambiguous in relation to importance of between groups baseline differences concerning age of onset and duration of illness (24, 25), which may have some prognostic implications (26, 27) and hence could be speculated as a potential source of bias in the present study. Moreover, several other parameters, such as Y-BOCS baseline and retrospective scores, CGI-S baseline scores, SF-36 baseline scores, and overall Y-BOCS improvement with previous treatments indicate that groups have similar severity profiles. Similarities between groups also included comorbidity profile and type of medication in use.

Blinding efficacy assessment confirmed that patients and rater were not able to guess group allocation during and after rTMS treatment confirming the double-blind aspect of the study. Side effect profile can be considered very mild and not different from placebo in general, as currently observed in the rTMS literature (5, 13). Scalp discomfort was probably produced by magnetic stimulation of scalp innervations, which did not occur in placebo group.

Previous studies investigating the effect of rTMS in treatment of OCD show conflicting results. To date, only five randomized controlled trials were conducted, using diverse stimulation parameters, sample sizes and number of rTMS sessions. Three of them (11-13) applied only 10 sessions of rTMS, a very small number especially considering treatment resistant patients, and showed negative results. The other two applied inhibitory frequencies, with Alonso *et al.* (2001)(10) reaching negative results at the rDLPFC, and Mantovani *et al.* (2009)(28) with modest positive results with rTMS

applied bilaterally at the SMA. The latter observed no difference in primary outcome measure, but an interesting trend in other measures, treating relatively less ill patients.

In a novel approach, the present study proposed the opposite of Alonso *et al.* (2001)(10): excitatory frequency delivered to the rDLPFC. The rationale behind such approach is that the DLPFC seems to be functionally hypoactive in OCD(8). Besides that, the present study employs a larger sample size and the largest number of sessions in literature so far.

However, primary outcome measure analysis revealed a clearly small number of responders (1 per group), with no difference between placebo and active group. This negative finding is also supported by the absence of any differences between groups concerning mean Y-BOCS, CGI-S, HARS-14, HDRS-17 and SF-36 scores. Finally, a very small effect size for the Y-BOCS scores at between-group and group by time interaction analysis practically ruled out the occurrence of such results by chance.

Nevertheless, almost all secondary outcome measures presented a significant variation along time. Therefore, the latter plus the similarity between groups strongly suggests the occurrence of a placebo effect, since blinding and sham technique were adequate. In fact, several studies demonstrated a similar finding when treating OCD with rTMS (11-13). The present results also suggest that placebo effect may explain the results in previous open-label studies (14, 15) as well. However, a longer follow-up period would provide more solid information, since a continuous improvement of active group scores versus worsening of placebo group scores after 12 weeks cannot be ruled out. Nonetheless, small effect sizes and the rebound of scores observed in open-label phase can be evidences to the contrary. Furthermore, if our interpretation concerning placebo effect is correct, the classically described low placebo response in OCD patients (29) could also be refuted.

A review on placebo response in short-term, placebo-controlled trials of psychotropic drugs for children and adolescents with either major depression (MDD), anxiety disorders (ANX) or OCD, found that the latter was the least pervasive to placebo effects (OCD < ANX < MDD), at the same time that it revealed that the percentage of Caucasian patients included in the study and the duration of the disorder were inversely correlated with response to placebo (30). We do not challenge the fact that chronicity leads to decreased responses to placebo, but we do suggest a note of caution in relation to the pervasiveness of OCD trials to placebo effects.

Daily contact with motivated staff, technological appeal of rTMS and important routine change for chronic OCD patients may have been the main reasons leading to improvement along time for most secondary outcome measures. It is also a possible explanation for the surprising improvement in depression scores. High frequency excitatory rTMS of the right DLPFC is at least theoretically an opposite approach to those applied to treat depression (inhibition of the same region)(31). However, in the present study, it did not promote worsening of symptoms in a markedly depressed sample.

The absent effect of time in early onset OCD patients was probably due to small sample size. Besides that, the non-significant effect of time after ANCOVA (age at onset and duration of illness) may have been a result of multiple statistic manipulation; such procedure has limited validity in this case.

Other reasons can be pointed out as plausible explanations for our negative result. As observed by Kang *et al.* (2009)(13), rDLPFC is involved in only one of the cortico-subcortical loops supposed to be involved in OCD pathophysiology, as described by the most accepted models to date (8). The other loops, involving orbito-frontal cortex and anterior cingulate cortex were not affected by rTMS and could

promote symptom continuation. Anyway, our results, employing appropriate sham procedure and 30 rTMS sessions, suggest that the results observed by Kang *et al* (2009) could also be due to placebo effect, even though the frequencies were excitatory.

In summary, the present study shows that excitatory rTMS delivered to the rDLPFC of resistant OCD patients was not different from placebo in reducing OC symptoms or improving clinical global impression. Nevertheless, the technique was well tolerated, and improvement along time of secondary outcome parameters suggests the occurrence of placebo effect. No cognitive side effects or worsening of depressive symptoms were observed.

There are no convincing results for rTMS in treatment of resistant OCD observed to date. Future studies should carefully consider longer follow-up periods to provide stronger evidence. Less chronically ill subjects and larger sample sizes could contribute to a better understanding as well. Further development of deep transcranial magnetic stimulation technology can also show promise in the field, promoting effect over structures currently inaccessible to rTMS.

References

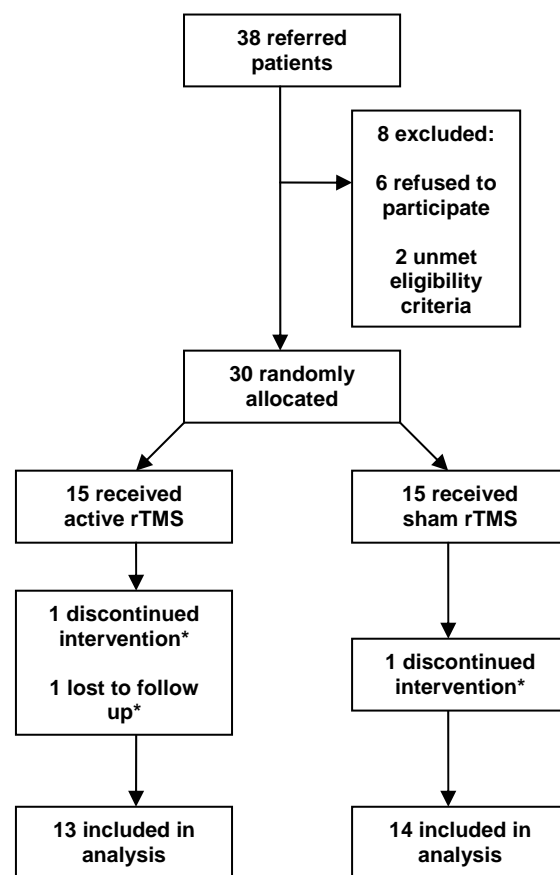
1. Weissman MM, Bland R, Canino G, Greenwald S, Hwu H, Lee C, et al. The cross national epidemiology of obsessive compulsive disorder. The Cross National Collaborative Group. *J Clin Psychiatry* 1994 Mar;55 Suppl:5-10.
2. Schruers K, Koning K, Luermans J, Haack MJ, Griez E. Obsessive-compulsive disorder: a critical review of therapeutic perspectives. *Acta Psychiatr Scand* 2005 Apr;111(4):261-71.
3. Denys D. Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder and obsessive-compulsive spectrum disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2006 Jun;29(2):553-84, xi.
4. George MS, Lisanby SH, Sackeim HA. Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1999 Apr;56(4):300-11.

5. Mantovani A, Simpson HB, Fallon BA, Rossi S, Lisanby SH. Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009 Aug 20;1-11.
6. Hollander E, Bienstock CA, Koran LM, Pallanti S, Marazziti D, Rasmussen SA, et al. Refractory obsessive-compulsive disorder: state-of-the-art treatment. *J Clin Psychiatry* 2002;63 Suppl 6:20-9.
7. Saxena S, Rauch SL. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2000 Sep;23(3):563-86.
8. Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, et al. Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Prog Neurobiol* 2004;72(3):195-221.
9. Baxter L. Functional imaging of brain systems mediating obsessive-compulsive disorder: clinical studies. In: Charney D, Nestler E, Bunney B, editors. *Neurobiology of Mental Illness*. New York: Oxford University Press; 1999. p. 563-73.
10. Alonso P, Pujol J, Cardoner N, Benlloch L, Deus J, Menchon JM, et al. Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2001 Jul;158(7):1143-5.
11. Prasko J PB, Záleský R, Novák T, Kopecek M, Bares M, Horáček J. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on symptoms in obsessive compulsive disorder. A randomized, double blind, sham controlled study. *Neuro Endocrinol Lett* 2006;27(3):327-32.
12. Sachdev PS, Loo CK, Mitchell PB, McFarquhar TF, Malhi GS. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive compulsive disorder: a double-blind controlled investigation. *Psychol Med* 2007 Nov;37(11):1645-9.
13. Kang JI, Kim CH, Namkoong K, Lee CI, Kim SJ. A randomized controlled study of sequentially applied repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2009 Aug 25.
14. Greenberg BD, George MS, Martin JD, Benjamin J, Schlaepfer TE, Altemus M, et al. Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Am J Psychiatry* 1997 Jun;154(6):867-9.
15. Sachdev PS, McBride R, Loo CK, Mitchell PB, Malhi GS, Croker VM. Right versus left prefrontal transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: a preliminary investigation. *J Clin Psychiatry* 2001 Dec;62(12):981-4.
16. Goodman WK, Price L, Rasmussen S, Mazure C, Fleischmann R, Hill C, et al. The Yale-Brown obsessive compulsive scale (Y-BOCS): Part I. Development, use, and reliability. *Archives of General Psychiatry* 1989;46:1006-11.
17. Goodman WK, Price L, Rasmussen S, Mazure C, Fleischmann R, Hill C, et al. The Yale-Brown obsessive-compulsive scale. Part II Validity. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1012-6.

18. First M, Spitzer R, Gibbon M, Janet B, Williams D. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders - Patient Edition (SCID I/P version 2.0 9/98 revision). American Psychiatric Publishing Inc.; 1997.
19. Rosario-Campos MC, Miguel EC, Quatrano S, Chacon P, Ferrao Y, Findley D, et al. The Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-BOCS): an instrument for assessing obsessive-compulsive symptom dimensions. *Mol Psychiatry* 2006 May;11(5):495-504.
20. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994 Aug;91(2):79-92.
21. Guy W, Bonato R. CGI: Clinical Global Impressions. In: Guy W, Bonato R, editors. Manual for the ECDEU Assessment Battery 2: National Institute of Mental Health; 1970.
22. Ciconelli R, Ferraz M, Santos W, Meinão I, Quaresma M. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol* 1999;39 (3):143-50.
23. Herwig U, Schonfeldt-Lecuona C, Wunderlich AP, von Tiesenhausen C, Thielscher A, Walter H, et al. The navigation of transcranial magnetic stimulation. *Psychiatry Res* 2001 Nov 30;108(2):123-31.
24. Langner J, Laws M, Roper G, Zaudig M, Hauke W, Piesbergen C. Predicting therapy outcome in patients with early and late obsessive-compulsive disorder (EOCD and LOCD). *Behav Cogn Psychother* 2009 Oct;37(5):485-96.
25. Ulloa RE, Nicolini H, Avila M, Fernandez-Guasti A. Age onset subtypes of obsessive compulsive disorder: differences in clinical response to treatment with clomipramine. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007 Feb;17(1):85-96.
26. Shavitt RG, Belotto C, Curi M, Hounie AG, Rosario-Campos MC, Diniz JB, et al. Clinical features associated with treatment response in obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry* 2006 Jul-Aug;47(4):276-81.
27. Shetti CN, Reddy YC, Kandavel T, Kashyap K, Singiseti S, Hiremath AS, et al. Clinical predictors of drug nonresponse in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005 Dec;66(12):1517-23.
28. Mantovani A, Westin G, Hirsch J, Lisanby SH. Functional Magnetic Resonance Imaging Guided Transcranial Magnetic Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry* 2009 Sep 29.
29. Huppert J, Schultz L, Foa E, Barlow D, Davidson J, Gorman J, et al. Differential response to placebo among patients with social phobia, panic disorder and obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161(8):1485-7.
30. Cohen D, Consoli A, Bodeau N, Purper-Ouakil D, Deniau E, Guile JM, et al. Predictors of placebo response in randomized controlled trials of psychotropic drugs for children and adolescents with internalizing disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010 Feb;20(1):39-47.
31. Fitzgerald PB, Huntsman S, Gunewardene R, Kulkarni J, Daskalakis ZJ. A randomized trial of low-frequency right-prefrontal-cortex transcranial

magnetic stimulation as augmentation in treatment-resistant major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006 Dec;9(6):655-66.

Figure 1. Flow diagram of patients referred and enrolled in the study.



* severe OC symptoms limited attendance

Table 1. Demographic data, clinical data and baseline scores of rating scales in active and placebo groups¹.

<i>Characteristic</i>	<i>Active Group (n=13)</i>	<i>Placebo Group (n=14)</i>
Sex, n (%)		
Male	7 (54)	6 (43)
Female	6 (46)	8 (57)
Age, y	42.1 ± 11.9	39.3 ± 13.9
School years	10.2 ± 3.7	12.1 ± 2.3
Age at onset, y *	15.1 ± 6.2	23.7 ± 12.3
Duration of illness, y **	26.2 ± 14.0	15.6 ± 11.5
No. of SRI trials	4.2 ± 1.1	4.9 ± 1.7
Medication in use, n (%)		
Antidepressants	11 (85)	12 (86)
Mood stabilizers	4 (31)	8 (57)
Antipsychotics	5 (38)	8 (57)
Benzodiazepines	4 (31)	9 (64)
Comorbidity, n (%)		
Unipolar depression	11 (85)	12 (86)
Bipolar disorder	1 (8)	2 (14)
Social phobia	2 (15)	1 (7)
Panic disorder	0 (0)	2 (14)
General anxiety disorder	0 (0)	2 (14)
Alcohol abuse	1 (8)	1 (7)
History of motor tics	3 (23)	2 (14)
DY-BOCS clusters present, n (%)		
1. aggression/violence	10 (77)	14 (100)
2. sexual/ religious	11 (85)	12 (86)
3. symmetry/ order/counting	13 (100)	14 (100)
4. cleaning/ contamination	12 (92)	14 (100)
5. hoarding	10 (77)	7 (50)
6. other	13 (100)	13 (92)
Y-BOCS retrospective score	37.6 ± 3.0	36.5 ± 4.0
Y-BOCS baseline score	30.0 ± 3.7	29.0 ± 4.9
CGI – S score	5.8 ± 0.6	5.6 ± 0.7
HDRS-17 score	25.2 ± 9.3	22.8 ± 7.4
HARS-14 score	25.3 ± 9.2	23.1 ± 7.3
SF-36 role physical scores	57.5 ± 17.0	51.0 ± 18.5

¹Data presented as mean ± SD except where otherwise specified. * Statistically significant difference, Student t-test, p= 0,035. ** Statistically significant difference, Student t-test, p= 0,037. Abbreviations: SRI: serotonin reuptake inhibitors. DY-BOCS: Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale. Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale. CGI-S: Clinical Global Impression – Severity. HDRS-17: Hamilton Depression Rating Scale – 17 items. HARS-14: Hamilton Anxiety Rating Scale – 14 items. SF-36: 36-item quality of life health survey.

Table 3. Mean scores for outcome measures at baseline and Weeks 2, 6 (treatment), 8 and 12 (follow-up) in active and placebo groups (n=27)¹.

<i>Outcome Measure/ Week</i>	<i>Active Group (n=13)</i>	<i>Placebo Group (n=14)</i>	<i>Between-Group²</i>		<i>Within-Group²</i>	
			F	P	F	P
Y-BOCS			.142	.710	4.685	.002
Week 0	30.00±3.84	29.53±5.05				
Week 2	27.33 ±5.73	28.86±6.37				
Week 6	26.75±6.28	27.33±7.29				
Week 8	26.25±7.50	27.20±6.79				
Week 12	25.00±8.39	26.60±7.51				
CGI-S			.029	.867	6.471	.000
Week 0	5.83±.58	5.67±.72				
Week 2	5.58±.90	5.46±1.1				
Week 6	5.25±.96	5.27±1.16				
Week 8	5.16±1.40	5.13±.99				
Week 12	5.00±1.41	5.00±1.20				
HARS-14			.229	.637	5.537	.000
Week 0	25.75±9.45	24.53±7.15				
Week 2	18.67±6.40	21.2±7.96				
Week 6	18.33±9.39	19.67±9.26				
Week 8	18.91±11.75	20.67±10.77				
Week 12	18.00±9.69	20.93±10.47				
HDRS-17			.387	.539	4.792	.001
Week 0	22.41±7.91	21.27±6.63				
Week 2	16.75±5.72	18.93±6.45				
Week 6	16.58±7.01	17.73±6.89				
Week 8	16.83±8.72	19.60±10.51				
Week 12	16.75±7.69	20.20±10.11				
SF-36 (1-RP)			.147	.705	.070	.932
Week 0	57.50±16.98	47.85±19.78				
Week 6	50.75±17.69	54.64±19.85				
Week 12	54.58±20.72	53.21±19.47				

¹Data presented in terms of mean±standard deviation, unless otherwise specified. ² Analysis performed with repeated measures ANOVA. Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Obsessive-Compulsive Scale. CGI-S: Clinical Global Impression – Severity. HDRS-17: Hamilton Depression Rating Scale – 17 items. HARS-14: Hamilton Anxiety Rating Scale – 14 items. SF-36 (1-RP): 36-item quality of life health survey, 1st domain, role physical score.

Figure 2. Change in mean values of rating scales along time for active and placebo groups.

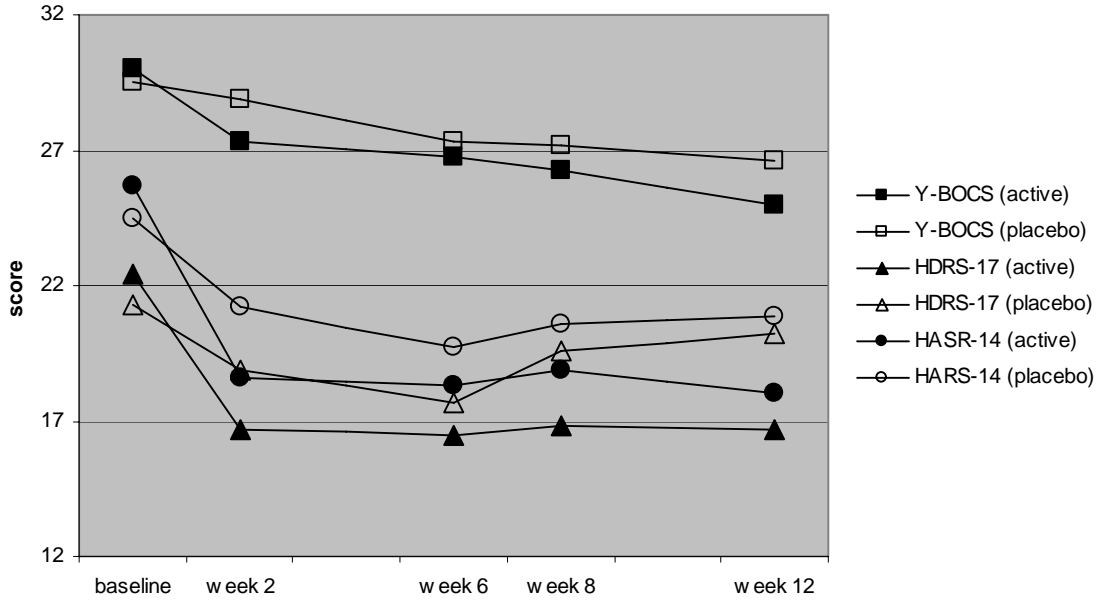
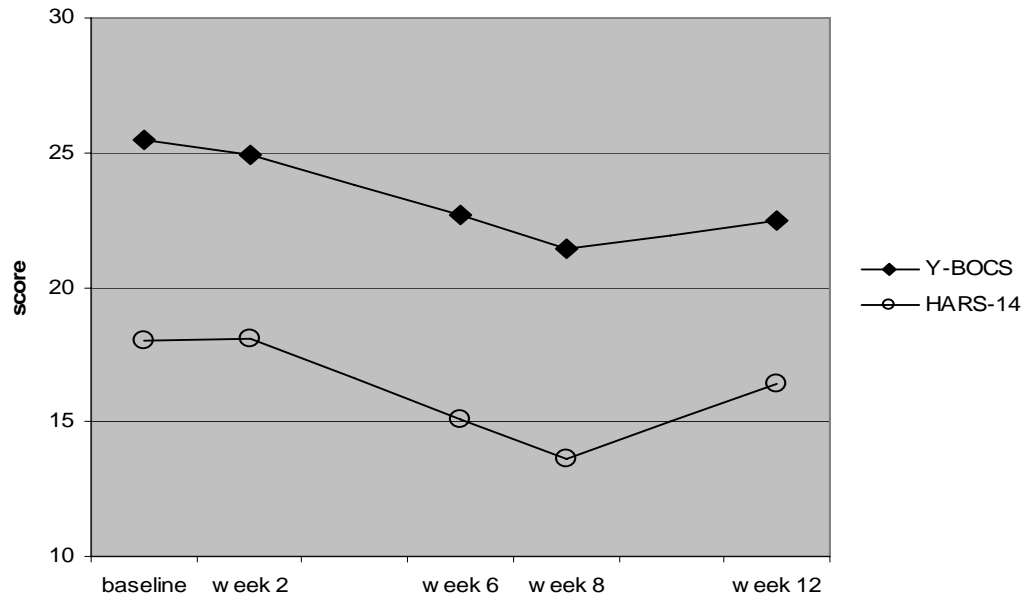


Figure 3. Change in mean values of Y-BOCS and HARS-14 scores along time for 10 patients completing open-label phase.



9. Referências

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th edition - text revision (DSM-IV-TR). Washington, DC: APA; 2000.
2. Rasmussen SA, Eisen JL. Epidemiology of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1990 Feb;51 Suppl:10-3; discussion 4.
3. Miguel EC, Rauch SL, Jenike MA. Obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1997 Dec;20(4):863-83.
4. Karno M, Golding J. Obsessive-compulsive disorder. In: Robins L, Regier D, editors. *Psychiatry Disorders in America: The Epidemiologic Catchment Area Study*. New York: Free Press; 1991. p. 204-9.
5. Almeida Filho N, Mari J, Coutinho E, França J, Fernandes J, Andreoli S, et al. Estudo multicêntrico de morbidade psiquiátrica em áreas urbanas brasileiras (Brasília, São Paulo, Porto Alegre). *Revista ABP-APAL* 1992;14(3):93-104.
6. Weissman MM, Bland R, Canino G, Greenwald S, Hwu H, Lee C, et al. The cross national epidemiology of obsessive compulsive disorder. The Cross National Collaborative Group. *J Clin Psychiatry* 1994 Mar;55 Suppl:5-10.
7. Chacon P, Hounie A, Rosário M, Miguel E. Características Psicopatológicas do Transtorno Obsessivo-Compulsivo e seus Subgrupos. In: Oliveira I, Rosario M, Miguel EC, editors. *Princípios e Prática em Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo*. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan; 2007.
8. Rodriguez-Salgado B, Dolengevich-Segal H, Arrojo-Romero M, Castelli-Candia P, Navio-Acosta M, Perez-Rodriguez MM, et al. Perceived quality of life in obsessive-compulsive disorder: related factors. *BMC Psychiatry* 2006;6:20.
9. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Moller HJ, Allgulander C, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders - first revision. *World J Biol Psychiatry* 2008;9(4):248-312.
10. Berlin HA, Hamilton H, Hollander E. Experimental therapeutics for refractory obsessive-compulsive disorder: translational approaches and new somatic developments. *Mt Sinai J Med* 2008 May-Jun;75(3):174-203.
11. Kaplan A, Hollander E. A review of pharmacologic treatments for obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Serv* 2003 Aug;54(8):1111-8.
12. Ferrão Y. Características clínicas do transtorno-obsessivo compulsivo refratário aos tratamentos convencionais [Tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2004
13. Rosário M, Galvão A, Leckman JF. Abordagem Dimensional do Transtorno Obsessivo-Compulsivo. In: Oliveira I, Rosario M, Miguel EC, editors. *Princípios e Prática em Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo*. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan; 2007.
14. Rosario-Campos MC, Miguel EC, Quatrano S, Chacon P, Ferrao Y, Findley D, et al. The Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-BOCS): an instrument for assessing obsessive-compulsive symptom dimensions. *Mol Psychiatry* 2006 May;11(5):495-504.
15. Stein DJ, Lochner C. Obsessive-compulsive spectrum disorders: a multidimensional approach. *Psychiatr Clin North Am* 2006 Jun;29(2):343-51.
16. World Health Organization, *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, 10th Revision. New York, NY: WHO; 2007.

17. Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, et al. Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Prog Neurobiol* 2004;72(3):195-221.
18. Hollander E, Bienstock CA, Koran LM, Pallanti S, Marazziti D, Rasmussen SA, et al. Refractory obsessive-compulsive disorder: state-of-the-art treatment. *J Clin Psychiatry* 2002;63 Suppl 6:20-9.
19. Jenike MA, Baer L, Ballantine T, Martuza RL, Tynes S, Giriunas I, et al. Cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder. A long-term follow-up of 33 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1991 Jun;48(6):548-55.
20. Goodman WK, Price L, Rasmussen S, Mazure C, Fleischmann R, Hill C, et al. The Yale-Brown obsessive compulsive scale (Y-BOCS): Part I. Development, use, and reliability. *Archives of General Psychiatry* 1989;46:1006-11.
21. Goodman WK, Price L, Rasmussen S, Mazure C, Fleischmann R, Hill C, et al. The Yale-Brown obsessive-compulsive scale. Part II Validity. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1012-6.
22. Pallanti S, Hollander E, Bienstock C, Koran L, Leckman J, Marazziti D, et al. Treatment non-response in OCD: methodological issues and operational definitions. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5(2):181-91.
23. Greenberg BD, Murphy DL, Rasmussen SA. Neuroanatomically based approaches to obsessive-compulsive disorder. Neurosurgery and transcranial magnetic stimulation. *Psychiatr Clin North Am* 2000 Sep;23(3):671-86, xii.
24. Abelson JL, Curtis GC, Sagher O, Albucher RC, Harrigan M, Taylor SF, et al. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2005 Mar 1;57(5):510-6.
25. Greenberg BD, Rauch SL, Haber SN. Invasive Circuitry-Based Neurotherapeutics: Stereotactic Ablation and Deep Brain Stimulation for OCD. *Neuropsychopharmacology* 2009 Sep 16.
26. Rasmussen S, Greenberg B, Mindus P, Friehs G, Noren G. Neurosurgical approaches to intractable obsessive-compulsive disorder. *CNS Spectr* 2000 Nov;5(11):23-34.
27. Baer L, Rauch S, Ballantine H, Martuza R. Cingulotomy for intractable Obsessive-compulsive disorder: prospective long-term follow-up of 18 patients *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:384-92.
28. Martin JL, Barbanoj MJ, Perez V, Sacristan M. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(3):CD003387.
29. George MS, Nahas Z, Lisanby SH, Schlaepfer T, Kozel FA, Greenberg BD. Transcranial magnetic stimulation. *Neurosurg Clin N Am* 2003 Apr;14(2):283-301.
30. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 2000 Jul 13;406(6792):147-50.
31. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985 May 11;1(8437):1106-7.
32. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of

- an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994 Aug;91(2):79-92.
33. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998 Jan;108(1):1-16.
 34. Padberg F, Zwanzger P, Thoma H, Kathmann N, Haag C, Greenberg BD, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Res* 1999 Nov 29;88(3):163-71.
 35. Boggio PS, Fregni F, Berman F, Mansur CG, Rosa M, Rumi DO, et al. Effect of repetitive TMS and fluoxetine on cognitive function in patients with Parkinson's disease and concurrent depression. *Mov Disord* 2005 Sep;20(9):1178-84.
 36. Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP, Rosa MA, Fregni F, Rosa MO, et al. Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2005 Jan 15;57(2):162-6.
 37. Fregni F, Santos CM, Myczkowski ML, Rigolino R, Gallucci-Neto J, Barbosa ER, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004 Aug;75(8):1171-4.
 38. Fitzgerald PB, Huntsman S, Gunewardene R, Kulkarni J, Daskalakis ZJ. A randomized trial of low-frequency right-prefrontal-cortex transcranial magnetic stimulation as augmentation in treatment-resistant major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006 Dec;9(6):655-66.
 39. Rosa MO, Gattaz WF, Rosa MA, Rumi DO, Tavares H, Myczkowski M, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on auditory hallucinations refractory to clozapine. *J Clin Psychiatry* 2007 Oct;68(10):1528-32.
 40. Rosa MA, Gattaz WF, Pascual-Leone A, Fregni F, Rosa MO, Rumi DO, et al. Comparison of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in unipolar non-psychotic refractory depression: a randomized, single-blind study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006 Dec;9(6):667-76.
 41. Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, Maller JJ, Herring S, Segrave R, et al. A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology* 2009 Apr;34(5):1255-62.
 42. George MS, Lisanby SH, Sackeim HA. Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1999 Apr;56(4):300-11.
 43. Post A, Keck ME. Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry: what do we know about the neurobiological mechanisms? *J Psychiatr Res* 2001 Jul-Aug;35(4):193-215.
 44. Fitzgerald PB, Benitez J, de Castella A, Daskalakis ZJ, Brown TL, Kulkarni J. A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2006 Jan;163(1):88-94.

45. Kito S, Fujita K, Koga Y. Changes in regional cerebral blood flow after repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in treatment-resistant depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008 Winter;20(1):74-80.
46. Kito S, Fujita K, Koga Y. Regional cerebral blood flow changes after low-frequency transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in treatment-resistant depression. *Neuropsychobiology* 2008;58(1):29-36.
47. Ohnishi T, Matsuda H, Imabayashi E, Okabe S, Takano H, Arai N, et al. rCBF changes elicited by rTMS over DLPFC in humans. *Suppl Clin Neurophysiol* 2004;57:715-20.
48. George M, Bohning D, Li X, Nahas Z, Denslow S, Ramsey D, et al. Neuroimaging of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Effects on the Brain. In: Marcolin MA, Padberg F, editors. *Transcranial Brain Stimulation for Treatment of Psychiatric Disorders*. Basel: Karger; 2007.
49. Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci* 2001 Aug 1;21(15):RC157.
50. Cho SS, Strafella AP. rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. *PLoS One* 2009;4(8):e6725.
51. Greenberg BD, George MS, Martin JD, Benjamin J, Schlaepfer TE, Altemus M, et al. Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Am J Psychiatry* 1997 Jun;154(6):867-9.
52. Sachdev PS, McBride R, Loo CK, Mitchell PB, Malhi GS, Croker VM. Right versus left prefrontal transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: a preliminary investigation. *J Clin Psychiatry* 2001 Dec;62(12):981-4.
53. Alonso P, Pujol J, Cardoner N, Benlloch L, Deus J, Menchon JM, et al. Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2001 Jul;158(7):1143-5.
54. Mantovani A, Lisanby SH, Pieraccini F, Ulivelli M, Castrogiovanni P, Rossi S. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *Int J Neuropsychopharmacol* 2006 Feb;9(1):95-100.
55. Greenberg BD, Ziemann U, Cora-Locatelli G, Harmon A, Murphy DL, Keel JC, et al. Altered cortical excitability in obsessive-compulsive disorder. *Neurology* 2000 Jan 11;54(1):142-7.
56. Prasko J PB, Záleský R, Novák T, Kopeček M, Bares M, Horáček J. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on symptoms in obsessive compulsive disorder. A randomized, double blind, sham controlled study. *Neuro Endocrinol Lett* 2006;27(3):327-32.
57. Sachdev PS, Loo CK, Mitchell PB, McFarquhar TF, Malhi GS. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive compulsive disorder: a double-blind controlled investigation. *Psychol Med* 2007 Nov;37(11):1645-9.
58. Mantovani A, Simpson HB, Fallon BA, Rossi S, Lisanby SH. Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-

- resistant obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009 Aug 20;1-11.
59. Kang JI, Kim CH, Namkoong K, Lee CI, Kim SJ. A randomized controlled study of sequentially applied repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2009 Aug 25.
 60. Mantovani A, Westin G, Hirsch J, Lisanby SH. Functional Magnetic Resonance Imaging Guided Transcranial Magnetic Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry* 2009 Sep 29.
 61. Corregiari FM, Gattaz WF, Bernik M. Acute hormonal changes after IV citalopram and treatment response in OCD. *Psychopharmacology (Berl)* 2007 Sep;193(4):487-94.
 62. Lopes A. Capsulotomia ventro-capsular e ventro-estriatal por raios gama no transtorno obsessivo-compulsivo: avaliação inicial da eficácia e perfil dos efeitos adversos [Tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2007
 63. Moritz S, Rufer M, Fricke S, Karow A, Morfeld M, Jelinek L, et al. Quality of life in obsessive-compulsive disorder before and after treatment. *Compr Psychiatry* 2005 Nov-Dec;46(6):453-9.
 64. Eisen JL, Mancebo MA, Pinto A, Coles ME, Pagano ME, Stout R, et al. Impact of obsessive-compulsive disorder on quality of life. *Compr Psychiatry* 2006 Jul-Aug;47(4):270-5.
 65. Ellingrod VL. Pharmacotherapy of primary obsessive-compulsive disorder: review of the literature. *Pharmacotherapy* 1998 Sep-Oct;18(5):936-60.
 66. Math SB, Janardhan Reddy YC. Issues in the pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int J Clin Pract* 2007 Jul;61(7):1188-97.
 67. Tavares M. Entrevista clínica estruturada para o DSM-IV. Transtornos do Eixo I (Versão 2.0). Brasília: Projeto Brasil/ Instituto de Psicologia/ Universidade de Brasília; 1996.
 68. Keel JC, Smith MJ, Wassermann EM. A safety screening questionnaire for transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2001 Apr;112(4):720.
 69. Guy W, Bonato R. CGI: Clinical Global Impressions. In: Guy W, Bonato R, editors. Manual for the ECDEU Assessment Battery 2: National Institute of Mental Health; 1970.
 70. Ciconelli R, Ferraz M, Santos W, Meinão I, Quaresma M. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol* 1999;39 (3):143-50.
 71. Hamilton M. A Rating Scale for Depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1960;23:56-62.
 72. Sheehan D, editor. *The Anxiety Disease*. New York: Charles Scriber's Son; 1983.
 73. Myczkowsky M. Efeitos neurocognitivos e comportamentais da estimulação magnética transcraniana em puérperas com depressão pós-parto [Tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2009.
 74. Fitzgerald PB, McQueen S, Herring S, Hoy K, Segrave R, Kulkarni J, et al. A study of the effectiveness of high-frequency left prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in major depression in patients who have not responded to right-sided stimulation. *Psychiatry Res* 2009 Aug 30;169(1):12-5.
 75. Karanauskas A. Avaliação cognitivo-comportamental de resposta aguda do transtorno obsessivo compulsivo à estimulação magnética transcraniana: análise

- dos tipos e sintomas numa perspectiva evolucionista. [Tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2009.
76. Shavitt RG, Belotto C, Curi M, Hounie AG, Rosario-Campos MC, Diniz JB, et al. Clinical features associated with treatment response in obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry* 2006 Jul-Aug;47(4):276-81.
77. Shetti CN, Reddy YC, Kandavel T, Kashyap K, Singiseti S, Hiremath AS, et al. Clinical predictors of drug nonresponse in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005 Dec;66(12):1517-23.
78. Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Tonali PA, Ziemann U. Dissociated effects of diazepam and lorazepam on short-latency afferent inhibition. *J Physiol* 2005 Nov 15;569(Pt 1):315-23.
79. Li X, Ricci R, Large CH, Anderson B, Nahas Z, George MS. Lamotrigine and valproic acid have different effects on motorcortical neuronal excitability. *J Neural Transm* 2009 Apr;116(4):423-9.
80. Fregni F. Comparação entre a resposta antidepressiva à terapia farmacológica e à estimulação magnética transcraniana de repetição em pacientes com doença de Parkinson [Tese]. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2004.
81. Ulloa RE, Nicolini H, Avila M, Fernandez-Guasti A. Age onset subtypes of obsessive compulsive disorder: differences in clinical response to treatment with clomipramine. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007 Feb;17(1):85-96.
82. Langner J, Laws M, Roper G, Zaudig M, Hauke W, Piesbergen C. Predicting therapy outcome in patients with early and late obsessive-compulsive disorder (EOCD and LOCD). *Behav Cogn Psychother* 2009 Oct;37(5):485-96.
83. Padberg F, George MS. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex in depression. *Exp Neurol* 2009;219(1):2-13.
84. Foa EB, Liebowitz MR, Kozak MJ, Davies S, Campeas R, Franklin ME, et al. Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine, and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162(1):151-61.
85. Cohen D, Consoli A, Bodeau N, Purper-Ouakil D, Deniau E, Guile J, et al. Predictors of placebo response in randomized controlled trials of psychotropic drugs for children and adolescents with internalizing disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010;20(1):39-47.
86. Spiegel D. Placebos in practice. *BMJ* 2005;329(7472):927-8.
87. Altman D, Schulz K, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001;134(8):663-94.
88. Fitzgerald P, Brown T, Marston N, Daskalakis Z, De Castella A, Kulkarni J. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(10):1002-8.
89. Stern W, Tormos J, Press D, Pearlman C, Pascual-Leone A. Antidepressant effects of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007;19(2):179-86.
90. Kauffmann C, Cheema M, Miller B. Slow right prefrontal transcranial magnetic stimulation as a treatment for medication-resistant depression: a double-blind, placebo-controlled study. *Depress Anxiety* 2004;19(1):59-62.

91. Pascual-Leone A, editor. Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation. London - New York, NY: Arnold - Oxford University Press distributor; 2002.
92. Wagner T, Gangitano M, Romero R, Theoret H, Kobayashi M, Anshel D, et al. Intracranial measurement of current densities induced by transcranial magnetic stimulation in the human brain. *Neurosci Lett* 2004 Jan 9;354(2):91-4.
93. Roth Y, Amir A, Levkovitz Y, Zangen A. Three-dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure-8 and deep H-coils. *J Clin Neurophysiol* 2007 Feb;24(1):31-8.
94. Hoehn-Saric R, Benkelfat C. Structural and functional brain imaging in OCD. In: Hollander E, Zohar J, Marazzati D, editors. Current Concepts in OCD. New York, : John Wiley & Sons; 1994. p. 183-211.
95. Schwartz JM, Stoessel PW, Baxter LR, Jr., Martin KM, Phelps ME. Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996 Feb;53(2):109-13.
96. Saxena S, Gorbis E, O'Neill J, Baker SK, Mandelkern MA, Maidment KM, et al. Rapid effects of brief intensive cognitive-behavioral therapy on brain glucose metabolism in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 2009 Feb;14(2):197-205.
97. Saxena S, Brody AL, Ho ML, Alborzian S, Maidment KM, Zohrabi N, et al. Differential cerebral metabolic changes with paroxetine treatment of obsessive-compulsive disorder vs major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002 Mar;59(3):250-61.
98. Kang DH, Kwon JS, Kim JJ, Youn T, Park HJ, Kim MS, et al. Brain glucose metabolic changes associated with neuropsychological improvements after 4 months of treatment in patients with obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2003 Apr;107(4):291-7.
99. Zangen A, Hyodo K. Transcranial magnetic stimulation induces increases in extracellular levels of dopamine and glutamate in the nucleus accumbens. *Neuroreport* 2002 Dec 20;13(18):2401-5.
100. Nahas Z, Teneback CC, Kozel A, Speer AM, DeBrux C, Molloy M, et al. Brain effects of TMS delivered over prefrontal cortex in depressed adults: role of stimulation frequency and coil-cortex distance. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001 Fall;13(4):459-70.
101. Herwig U, Schonfeldt-Lecuona C, Wunderlich AP, von Tiesenhause C, Thielscher A, Walter H, et al. The navigation of transcranial magnetic stimulation. *Psychiatry Res* 2001 Nov 30;108(2):123-31.
102. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994 Aug;117 (Pt 4):847-58.
103. Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Profice P, Oliviero A, Mazzone P, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation suppresses specific excitatory circuits in the human motor cortex. *J Physiol* 2008 Sep 15;586(Pt 18):4481-7.
104. Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am J Psychiatry* 2003 May;160(5):835-45.