

A importância de múltiplos alvos no tratamento cirúrgico da agressividade refratária

Importance of multiple targets in surgical treatment of refractory aggressiveness

Thaís de Jesus Brasil Borges¹, Ana Paula Abreu D'Assunção², Ledismar José da Silva³, Lucas Avelino Gomes de Oliveira⁴, Paula Hollanda de Araújo⁵

Resumo

A agressividade humana é condição que assume prevalência crescente e tem grande impacto social. Existem várias teorias sobre sua etiologia, as quais se edificam em substratos biológicos, genéticos e socioculturais na tentativa de justificá-la. Em casos de refratariedade ao tratamento convencional, feito de forma multidisciplinar, as cirurgias para desordens psiquiátricas podem ser uma opção para pacientes previamente submetidos ao tratamento com psicoterapia bem supervisionada, farmacoterapia e/ou eletroconvulsoterapia. Os pacientes que deixam de responder ou que não respondem do modo esperado a esses tratamentos, permanecendo gravemente incapacitados, podem ser considerados candidatos para intervenção cirúrgica. Este trabalho teve como objetivo relatar dois casos clínicos nos quais os pacientes foram refratários também ao tratamento cirúrgico convencional, sendo necessária abordagem em múltiplos alvos encefálicos em tempos cirúrgicos diferentes.

Palavras chave: agressividade; múltiplos alvos; neurocirurgia; refratariedade

Abstract

Prevalence of human aggressiveness has been increasing, and this condition has great social impact. Several theories have tried to justify its etiology based on biological, genetic, social, and cultural grounds. In cases of refractoriness to the conventional treatment, which has a multidisciplinary approach, the surgeries for psychiatric disorders may be an option for patients who have already undergone treatments with well supervised psychotherapy, pharmacotherapy, and/or electroconvulsotherapy. The patients who do not respond at all or do not respond as expected to these treatments, and remain severely incapacitated, may be considered candidates for surgical

1. Graduanda em Medicina. Pontifícia Universidade Católica de Goiás

2. Graduanda em Medicina. Pontifícia Universidade Católica de Goiás

3. Neurocirurgião. Mestre em Gerontologia pela Universidade Católica de Brasília

4. Graduando em Medicina. Pontifícia Universidade Católica de Goiás

5. Graduanda em Medicina. Pontifícia Universidade Católica de Goiás

E-mail do primeiro autor: tbdejesus@hotmail.com

procedures. This study aimed to report two clinical cases in which the patients were also refractory to the conventional surgical treatment, requiring multitarget approach at different surgical times.

Keywords: aggressiveness; multitargets; neurosurgery; refractoriness

Introdução

A agressividade humana é condição que assume prevalência crescente e possui grande impacto social. Várias teorias sobre sua etiologia, substratos biológicos, genéticos e socioculturais foram propostas para justificá-la. Na tentativa de compreender esse fenômeno, surgiram as teorias sobre a etiologia da agressividade, que contemplam a dicotomia entre a caracterização dos seus substratos biológico e genético e os fatores socioculturais vivenciados pelos indivíduos considerados violentos.¹

Não há nada definido como fator primordial, apontando-se para múltiplos fatores desencadeantes, os quais podem ocorrer isoladamente ou associados, tais como o envolvimento de neurotransmissores, como serotonina, acetilcolina, dopamina e gabaérgicos, bem como hormônios, como a testosterona. Também pode estar associada a transtornos psiquiátricos e imagens do sistema nervoso central que mostram áreas alteradas nos lobos frontais de criminosos.¹

Embora certa agressividade seja necessária para a sobrevivência e a perpetuação das espécies, em humanos ela se torna patológica quando é percebida por outros de forma desproporcional.¹ Cerca de

20% da população mundial apresenta alguma desordem psiquiátrica. Entre as mais frequentes, encontram-se a depressão maior (monopolar) e o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). Entre 10% e 20% dos pacientes com esses dois transtornos psiquiátricos são refratários ao tratamento conservador preconizado por psiquiatras experientes em tratá-las.²

No contexto da refratariedade ao tratamento convencional, o qual é feito de forma multidisciplinar, envolvendo vários profissionais, se inserem as cirurgias para desordens psiquiátricas. Podem ser considerados candidatos a uma intervenção cirúrgica aqueles pacientes previamente submetidos ao tratamento com psicoterapia bem supervisionada, farmacoterapia e eletroconvulsoterapia e que deixaram de responder de modo adequado a esses métodos de tratamento, permanecendo gravemente incapacitados.³

Portanto, devido ao fato de que alguns pacientes permanecem refratários ao tratamento cirúrgico convencional, faz-se necessária a abordagem cirúrgica em múltiplos alvos, em tempos cirúrgicos diferentes, na tentativa de um tratamento mais abrangente e que melhore a qualidade de vida

do paciente. O objetivo deste trabalho é então relatar os casos de dois pacientes agressivos, refratários ao tratamento clínico, utilizando diferentes alvos para controle da agressividade.

Relatos de caso

Caso 1

Paciente do sexo masculino, de 14 anos, com retardo mental grave e agressividade severa, com episódios de auto e heteroagressão. Foi tratado com antipsicóticos, benzodiazepínicos e ansiolíticos sem resultados. Foram, então, realizados quatro procedimentos cirúrgicos, respectivamente: hipotálamotomia, porção póstero-medial esquerda; capsulotomia anterior; hipotálamotomia póstero-medial direita e reforço lesional do braço anterior da cápsula interna bilateralmente; e, por fim, lesão do núcleo accumbens, com intervalos de três meses entre cada procedimento.

Caso 2

Paciente do sexo masculino, de 16 anos, com retardo mental grave, autoagressividade, heteroagressividade e hipersexualidade (masturbação), refratário ao tratamento conservador. Como antecedente perinatal apresentou hipoxemia cerebral por circular de cordão. Foi tratado com antipsicóticos, benzodiazepínicos e ansiolíticos sem resultados. Foram realizados

dois procedimentos cirúrgicos, respectivamente hipotálamotomia póstero-medial esquerda e, após 1 ano, hipotálamotomia póstero-medial direita e capsulotomia anterior.

Discussão

A etiologia da agressividade refratária ainda não está completamente definida. O comportamento agressivo pode expor equipe médica, familiares, sociedade em geral e o próprio paciente a riscos de lesões graves, inclusive risco de vida.⁴ No início do século XX, o tratamento dos pacientes com agressividade grave era cirúrgico.

A primeira cirurgia (lobotomia pré-frontal) fisiologicamente fundamentada para distúrbios psiquiátricos em seres humanos foi realizada pelo consagrado neurologista Egas Moniz e pelo jovem neurocirurgião Almeida Lima, ambos portugueses, em 1936. Naquela época, não havia nenhuma droga eficaz para o tratamento das várias doenças psiquiátricas. A primeira droga antipsicótica (clorpromazina) só começou a ser comercializada na década de 1950.²

Atualmente, existem inúmeros medicamentos modernos para o tratamento da agressividade patológica, incluindo antipsicóticos atípicos e típicos, benzodiazepínicos, estabilizadores do humor, beta bloqueadores, entre outros. Porém, em

alguns pacientes, essas medicações não levam a respostas efetivas e sustentadas.⁴

Em 1947, Wycis e Spiegel expandiram o tratamento cirúrgico para doenças psiquiátricas utilizando a técnica estereotáxica, por ser mais precisa e segura.⁴ Desde a década de 1940, foram desenvolvidos vários procedimentos cirúrgicos para o tratamento de doenças psiquiátricas, coincidentemente todos empregando a técnica estereotáxica: capsulotomia anterior, empregada por Talairach em 1949 e Leksell em 1952; hipotamotomia posteromedial, relatada por Sano em 1962; amigdalotomia, desenvolvida por Narabayashi em 1963; tractomia subcaudada, realizada por Knight em 1965; cingulotomia anterior, utilizada por Ballantine em 1965; e leucotomia límbica (tractomia subcaudada + cingulotomia anterior), descrita por Kelly em 1972.²

A abordagem cirúrgica dos pacientes agressivos refratários é baseada no sistema límbico integrado com conexões complexas dos gânglios da base e do lobo frontal, intimamente relacionados com atividades mentais como emoção e motivação.⁴ O circuito interno do sistema límbico descrito por Papez, o circuito lateral do sistema límbico, incluindo córtex orbitofrontal, ínsula, lobo temporal, amígdala, assim como o sistema defensivo límbico, representado pelo hipotálamo via estria terminal em relação à área septal, são estruturas abordadas de forma

direta e indireta cirurgicamente para o controle dos pacientes agressivos.

No Brasil, o Conselho Federal de Medicina (CFM), por meio da resolução nº 2.057/2013, considera que deve ser proporcionada assistência psiquiátrica efetiva, que garanta aos pacientes o atendimento de suas necessidades de saúde em qualquer ambiente (hospitalar, ambulatorial, em consultório isolado ou em ambientes comunitários), de acordo com as peculiaridades de cada indivíduo.⁵ Dessa forma, no capítulo VII desta resolução, regulamenta-se a neuropsicocirurgia. De acordo com esse documento, a indicação de neuropsicocirurgia deve ser feita pelo médico assistente e respaldada por um laudo elaborado por um psiquiatra e um neurocirurgião pertencentes a serviços diversos daquele do médico que prescreveu a cirurgia. O laudo deve ser original e destacar em sua conclusão: 1. o diagnóstico da doença; 2. a duração da doença; 3. a refratariedade do paciente a todas as medicações disponíveis indicadas para o caso; 4. a refratariedade do paciente a todos os tratamentos coadjuvantes aplicados sem resposta; 5. a indicação do melhor método cirúrgico a ser adotado, estabelecida pelo neurocirurgião. Ademais, a indicação de neuropsicocirurgia deve observar os seguintes critérios: 1. o diagnóstico psiquiátrico deve ser realizado observando-se a Classificação Estatística Internacional de

Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, em sua versão atualizada (CID-10); 2. a doença mental deve ter duração mínima de 5 anos, a não ser em casos excepcionais, referendada por junta médica formada por um psiquiatra e um neurocirurgião, designados pelo presidente do Conselho Regional de Medicina para produzir contraprovas; 3. a doença ou o transtorno deve ser refratária aos tratamentos psiquiátricos adequados à condição clínica. Ao se manifestar, a câmara técnica deve estar convencida de que o tratamento proposto é o que melhor atende às necessidades de saúde do paciente. Todo o procedimento deve ser registrado em prontuário, permanecendo à disposição das autoridades constituídas, com os devidos resguardos ao sigilo.⁵

Para o tratamento cirúrgico da agressividade refratária, há as opções de utilizar estimulação cerebral profunda e de realizar procedimentos ablativos (termocoagulação). Com a introdução da estimulação cerebral profunda, o tratamento das doenças do sistema nervoso central teve um enorme avanço.⁶ Essa modalidade terapêutica, desenvolvida a partir da década de 1980, vem sendo usada para tratar milhares de pessoas com doença de Parkinson e tremor essencial em todo o mundo e atualmente está sendo submetida a ensaios clínicos como tratamento para depressão e TOC.⁷ O alvo mais utilizado no tratamento da agressividade

por técnica modulatória é o hipotálamo póstero-medial.^{8,9} Essa técnica tem como vantagem o fato de não ser destrutiva, ou seja, ela é reversível. No entanto, seu alto custo dificulta sua utilização em nosso meio. Os procedimentos ablativos são eficazes, assim como a estimulação cerebral profunda, tendo como vantagem o baixo custo e como desvantagem o fato de provocar lesões irreversíveis no encéfalo.

No tratamento dos transtornos psiquiátricos, a refratariedade constitui fator de redução da qualidade de vida do paciente e de seus familiares. Sendo assim, tem-se como alternativa as cirurgias das desordens psiquiátricas para uma plena oferta de tratamento ao paciente.

Na atualidade, os principais alvos abordados em cirurgias para desordens psiquiátricas são: hipotálamo, amígdalas, cápsula anterior, giro do cíngulo e uma região do estriado ventral ou núcleo accumbens.^{1,8,10,11} Entre os procedimentos mais realizados estão: hipotalamotomia póstero-medial, amigdalectomia, capsulotomia anterior, cingulotomia anterior, tractomia subcaudada, lesão do núcleo accumbens e leucotomia límbica.^{1,8}

A hipotalamotomia póstero-medial foi primeiramente descrita em 1970,¹² e baseia-se nas funções que o hipotálamo exerce de processar informações externas e coordenar o comportamento agressivo, além de conter o

hipotálamo médio-basal, conhecido como área da agressividade.⁸ Esse procedimento cirúrgico leva à redução na ativação do sistema límbico, o que possibilita o controle do comportamento agressivo.¹²

Na amigdalectomia, há a ablação dos corpos amigdalianos, principalmente por termocoagulação. Como as amígdalas são componentes dominantes do sistema límbico, estão diretamente envolvidas no desenvolvimento e perpetuação do comportamento agressivo. As amígdalas são divididas em núcleos, os quais recebem informações sensoriais do córtex e se conectam aos córtex pré-frontal, parietal, insular e giro do cíngulo, e também apresentam conexões com o hipotálamo e a formação reticular, deste modo coordenando o comportamento, as respostas neuroendócrinas e as respostas autonômicas corporais.¹³ Entre as complicações desse tipo de procedimento cirúrgico, são citadas hemiplegia e ptose palpebral transitória, hipersexualidade, alteração intelectual ou de memória, piora de quadro convulsivo prévio ou surgimento de convulsões e irregularidades no controle da temperatura corporal.¹⁴

A capsulotomia anterior foi desenvolvida em 1940 com o objetivo de interromper as fibras de conexão entre o córtex órbito-frontal e os núcleos caudado e talâmico. O alvo utilizado é o braço anterior da cápsula interna, logo acima do núcleo

estriado ventral. Como efeitos colaterais dessa intervenção cirúrgica, podem ser mencionados ganho de peso, fadiga, cefaleia, convulsão e incontinência urinária.¹¹

A cingulotomia anterior consiste em fazer duas a três lesões de aproximadamente 1 cm³ bilateralmente no cíngulo anterior, nas áreas 24 e 32 de Brodmann. Tem como objetivo interromper os tratos de fibras no cíngulo anterior que carregam informação do córtex do cíngulo para o córtex órbito-frontal e o sistema límbico.¹¹ Como efeitos indesejados desse tipo de procedimento cirúrgico podem ser citadas crises convulsivas.

A tractomia subcaudada, semelhantemente à cingulotomia, é um procedimento relativamente livre de maiores complicações, mas efeitos colaterais como desorientação e convulsões foram relatados.¹¹ Nesse tipo de cirurgia é feita uma lesão na substância inominata em área inferior à cabeça do núcleo caudado, abrangendo os tratos da substância branca entre o córtex orbitofrontal e as estruturas subcorticais (tálamo, hipotálamo e amígdalas).

Na leucotomia límbica, os alvos incluem o quadrante medial baixo do lobo frontal, para interromper conexões frontolímbicas, e o feixe do cíngulo que passa acima do corpo caloso, para interromper o circuito de Papez. Os efeitos colaterais dessa cirurgia incluem ansiedade, infecção local,

alucinações transitórias e sintomas extrapiramidais.¹¹

O núcleo accumbens, componente do estriado, está localizado na área septal e constitui componente importante do circuito de Papez.⁴ Essa área exerce importante papel na modulação de estímulos de repulsa e está relacionada com algumas doenças psicológicas, como ansiedade e depressão. Relaciona-se com o prazer e regula as emoções, participando na execução de tarefas

de motivação e reforço, na cognição, na atividade motora, no comportamento sexual e no processo de estresse.¹⁵

Os estudos envolvendo esses tipos de procedimentos para desordens psiquiátricas relatados entre 2001 e 2012 estão enumerados na Tabela 1. Verifica-se que, durante esse período, foram realizados 40 procedimentos no mundo, apresentando 26 casos com melhora.

Tabela 1. Estudos envolvendo procedimentos cirúrgicos para controle de desordens psiquiátricas.⁴

Ano	Autores	Casos (nº)	Tempo de seguimento	Tratamento	Casos com melhora
2001	Price et al.	5	31,5 meses	Leucotomia límbica	4
2005	Franzini et al.	2	1 ano	Estimulação de hipotálamo posterior	2
2007	Fountas et al.	1	–	Amigdalectomia bilateral	1
2007	Wang et al.	3	–	Capsulotomia bilateral, cingulotomia e amigdalectomia	3
2008	Kim e Lee	2	8 anos	Amigdalectomia bilateral e tractomia subcaudada	1
2008	Wu et al.	16	18 meses	Cingulotomia bilateral, amigdalectomia, tractomia subcaudada e lesão de núcleo accumbens	14
2009	Kaijun et al.	1	–	Lesão bilateral de núcleo accumbens	1
2012	Jiménez et al.	10	4 anos	Capsulotomia bilateral e cingulotomia	–

Múltiplas lesões bilaterais são comumente realizadas durante o procedimento, de acordo com a condição do paciente e a experiência dos cirurgiões, podendo-se otimizar os alvos. Cirurgias secundárias podem ser consideradas

para expandir os focos ou adicionar novos alvos se a primeira cirurgia tiver falhado.⁴

A utilização de medicação pós-operatória, a reabilitação e o acompanhamento pós-operatório por psiquiatras e neurocirurgiões são importantes.

As orientações após a alta devem ser elaboradas pelos médicos juntamente com os familiares dos pacientes. Aos pacientes sugere-se acompanhamento mensal durante os primeiros três meses após a cirurgia. Depois disso, recomenda-se que os acompanhamentos sejam feitos a intervalos de 3 a 6 meses. A possibilidade de nova cirurgia pode ser cogitada após três meses da última realizada.⁴

Os dados disponíveis na literatura sobre o tratamento da agressividade refratária são bastante escassos. O procedimento cirúrgico pode controlar a agressividade de forma total ou parcial. Mesmo não obtendo controle total dos sintomas agressivos, é possível que o paciente apresente melhor resposta às terapias coadjuvantes, seja por farmacoterapia ou por meio de reabilitação comportamental.⁴

As complicações mais frequentes das cirurgias incluem incontinência urinária, febre, silêncio temporário, distúrbios do sono, distúrbios da memória, alteração de peso, transtornos de personalidade, erotismo e suicídio. As complicações relacionadas com a cirurgia neurológica propriamente dita incluem hematoma intracraniano, pneumoencéfalo, hemiplegia e infecções.⁴

Resultados

Os pacientes cujos casos são relatados no presente estudo não apresentaram resposta

terapêutica com a utilização de apenas um alvo. Foi necessário abordar diferentes alvos dentro do circuito límbico para o controle da agressividade. As reabordagens do primeiro paciente ocorreram com intervalos de 3 meses, enquanto a do segundo paciente aconteceu com intervalo de 1 ano.

Caso 1

O paciente apresentou meningite como complicação pós-operatória após o terceiro procedimento, tratada com sucesso. Após a última cirurgia, ocorreu dramática redução da agressividade. Segue em acompanhamento clínico sem recrudescência do comportamento agressivo.

Caso 2

O paciente não apresentou complicações após os procedimentos cirúrgicos e obteve melhora no convívio familiar e social. Segue em acompanhamento clínico, com melhora importante dos sintomas.

Conclusão

Os casos aqui relatados demonstram que alguns pacientes, a despeito de amplo tratamento farmacológico, psicossocial e psiquiátrico, são candidatos a intervenções cirúrgicas. Entretanto, o intuito desses dois relatos de caso foi demonstrar que apenas um alvo encefálico não foi suficiente para melhora do quadro clínico dos pacientes.

Ainda há um longo caminho a ser percorrido na utilização de múltiplos alvos encefálicos para o tratamento cirúrgico da agressividade refratária. Devido à escassez de dados na literatura acerca desse tipo de procedimento, este estudo visou demonstrar que é possível avançar no número de alvos neurocirúrgicos na tentativa de tratamento cirúrgico da agressividade com maior abrangência. Contudo, dúvidas quanto às frequências ideais para cada alvo, os efeitos a longo prazo, o número necessário de alvos para o controle da doença e a sequência ideal da escolha dos alvos ainda permanecem. É necessário o desenvolvimento de novos estudos que abranjam o tema para maiores esclarecimentos e, conseqüentemente, melhora da qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares com o controle da doença.

Referências

1. Teixeira MJ, Guertzenstein EZ, Hamani C, Venturini L, Calazans MEB, Montenegro MC. Cirurgia psiquiátrica para agressividade. *J Bras Neurocirurg.* 2004; 15(3):105-11.
2. Vilela Filho O. Tratamento cirúrgico das desordens psiquiátricas. *J Bras Neurocirurg.* 2009; 20(3):362-4.
3. Cosgrove GR. Cirurgia para distúrbios psiquiátricos. *NeuroPsicoNews* - Sociedade Brasileira de Informações de Patologias Médicas; 2003. [acesso em 20 mar 2017]. Disponível em: <http://www.psiquiatriageral.com.br/cerebro/cirurgia.htm>
4. Wang W, Li P. Surgical management for aggressive behavior. In: Sun B, Salles A, editors. *Neurosurgical treatments for psychiatric disorders.* Dordrecht: Springer; 2015. p. 203-9.
5. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 2.057. *Diário Oficial da União* 12 nov 2013; 220(Seção I):165-71. [acesso em 9 mar 2017]. Disponível em: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=12/11/2013&jornal=1&pagina=165&totalArquivos=176>
6. Ferreira AG. Estimulação cerebral profunda: nova fronteira no tratamento das doenças do sistema nervoso central. *Acta Med Port.* 2014; 27(5):641-8.
7. Gardner J. A history of deep brain stimulation: Technological innovation and the role of clinical assessment tools. *Soc Stud Sci.* 2013; 43(5):707-28.
8. Torres CV, Sola RG, Pastor J, et al. Long-term results of posteromedial hypothalamic deep brain stimulation for patients with resistant aggressiveness. *J Neurosurg.* 2013; 119(2):277-87.
9. Franzini A, Messina G, Cordella R, Marras C, Broggi G. Deep brain stimulation of the posteromedial hypothalamus: indications, long-term

- results, and neurophysiological considerations. *Neurosurg Focus*. 2010; 29(2):E13.
10. Lapidus KA, Kopell BH, Ben-Haim S, Rezai AR, Goodman WK. History of psychosurgery: a psychiatrist's perspective. *World Neurosurg*. 2013;80(3-4):S27.e1-16.
 11. Patel SR, Aronson JP, Sheth SA, Eskandar EN. Lesion procedures in psychiatric neurosurgery. *World Neurosurg*. 2013; 80(3-4):S31.e9-16.
 12. Sano K, Mayanagi Y, Sekino H, Ogashiwa M., Ishijima B. Results of stimulation and destruction of the posterior hypothalamus in man. *J Neurosurg*. 1970;33(6):689-707.
 13. Pessoa L. Emotion and cognition and the amygdala: from “what is it?” to “what’s to be done?”. *Neuropsychologia*. 2010; 48(12):3416-3429.
 14. Mpakopoulou M, Gatos H, Brotis A, Paterakis KN, Fountas KN. Stereotactic amygdalotomy in the management of severe aggressive behavioral disorders. *Neurosurg Focus*. 2008; 25(1):E6.
 15. Gaspar JCC. Avaliação do efeito de lesões no núcleo accumbens shell de ratos na aprendizagem e extinção da esquiiva ativa de duas vias. Graduação [trabalho de conclusão de curso]. Curitiba: Faculdade de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná; 2013. [acesso em 13 mar 2017]. Disponível em: <http://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/31539/Monografia%20Jessica%20Cristina%20Coelho%20Gaspar.pdf?sequence=1>