



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

CARLOS EDUARDO DALL'AGLIO ROCHA

**ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA
BILATERAL DOS NÚCLEOS SUBTALÂMICOS NA
DOENÇA DE PARKINSON: COMPLICAÇÕES,
EFEITO CLÍNICO, IMPACTO NA QUALIDADE DE
VIDA E SUAS CORRELAÇÕES**

**São José do Rio Preto
2019**

Carlos Eduardo Dall’Aglío Rocha

Estimulação Cerebral Profunda Bilateral dos Núcleos Subtalâmicos na Doença de Parkinson:
Complicações, Efeito Clínico, Impacto na Qualidade de Vida e suas Correlações

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto para obtenção do Título de Doutor no Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Eixo Temático: Medicina Interna.

Orientador: Prof. Dr. Waldir Antônio Tognola

São José do Rio Preto -SP

2019

Ficha Catalográfica

Rocha, Carlos Eduardo Dall'Aglio

Estimulação Cerebral Profunda Bilateral dos Núcleos Subtalâmicos na Doença de Parkinson: Complicações, Efeito Clínico, Impacto na Qualidade de Vida e suas Correlações.

Carlos Eduardo Dall' Aglio Rocha.

São José do Rio Preto, 2019.

153 p.

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

Eixo Temático: Medicina Interna

Orientador: Prof. Dr. Waldir Antônio Tognola

1. Doença de Parkinson; 2. Estimulação Cerebral Profunda; 3. Núcleo Subtalâmico; 4. Efeito Motor; 5. Qualidade de Vida.

CARLOS EDUARDO DALL' AGLIO ROCHA

Estimulação Cerebral Profunda Bilateral dos Núcleos Subtalâmicos na Doença de Parkinson:
Complicações, Efeito Clínico, Impacto na Qualidade de Vida e suas Correlações.

BANCA EXAMINADORA:

TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR

Presidente e Orientador: Prof. Dr. Waldir Antônio Tognola

2o examinador: Prof. Dr. Fabio de Nazaré Oliveira

3o examinador: Prof. Dr. Erick Talamoni Fonoff

4o examinador: Prof. Dr. Dionei Freitas de Moraes

5o examinador: Prof. Dr. Vitor Tumas

Suplentes:

São José do Rio Preto 14/06/2019

SUMÁRIO

Dedicatória.....	i
Agradecimentos.....	ii
Epígrafe.....	iii
Lista de Gráficos.....	iv
Lista de Tabelas e Quadros.....	v
Lista de Siglas e Abreviaturas.....	vi
Resumo.....	vii
Abstract.....	viii
1 Introdução à Doença de Parkinson: aspectos históricos e clínicos.....	1
1.1 Londres: Descrição Original da Doença.....	1
1.2 Paris: “La maladie de Parkinson”.....	3
1.3 Achados Neuropatológicos: Substância Negra e Corpos de Lewy.....	4
1.4 Cirurgias Periféricas e Centrais: Primórdios da Estereotaxia.....	5
1.5 Estereotaxia em Humanos: Tálamo, Globo Pálido e Ansa Lenticular.....	7
1.6 Descoberta da Dopamina e da Levodopa.....	9
1.7 Declínio e Renascimento da Cirurgia para Parkinson	12
1.8 MPTP: a Descoberta de um Modelo Experimental.....	13
1.9 Nascimento da Estimulação Cerebral Profunda.....	16
1.10 Núcleo Subtalâmico: Anatomia, Projeções e Fisiologia	18
1.10.1 Projeções Aferentes e Eferentes ao NST.....	20
1.10.2. Propriedades fisiológicas da STN e Atividade Oscilatória.....	21
1.11 Estimulação Cerebral Profunda – Mecanismos de Ação.....	22
1.12 Cirurgia de Parkinson no Brasil: Alvos e resultados.....	25
2 Objetivos.....	34
3 Casuística e Método.....	36
3.1 Caracterização da Amostra.....	37
3.2 Critérios de Inclusão.....	38
3.3 Critérios de Exclusão.....	39
3.4 Procedimento Cirúrgico Padrão.....	39
3.5 Coleta de Dados.....	43
3.6 Análise dos Dados.....	43
4 Resultados.....	46
4.1 Caracterização Clínico-Demográfica Basal da Casuística.	47
4.2 Complicações Peri- e Pós-operatória da Casuística.....	48
4.2.1 Complicações Perioperatórias e Conduta.....	48
4.2.2 Complicações Pós-operatórias e Conduta.....	49
4.3 Avaliação do Efeito Clínico da ECPB-NST após 12 meses.....	50
4.4 Impacto na Qualidade de Vida PDQ-39 (total e subitens) da ECPB-NST-12 meses	52
4.5 Correlações do Teste de Levodopa Pré-operatório (TLP):.....	54
4.5.1 Correlação entre o TLP com Variáveis Clínico-Demográficas Basais.....	54
4.5.2 Correlação entre o TLP e o Efeito Motor.....	55
4.5.2.1 Ponto de corte de 56% no TLP e Efeito Motor.....	55
4.5.3 Correlação entre o TLP e o PDQ-39 Total 12 meses POSOP.....	56
4.5.3.1 Ponto de corte de 56% no TLP e PDQ-39 Total 12 meses	
POSOP.....	56
4.5.4 Correlação entre o TLP e dimensões do PDQ-39 12 meses POSOP.....	57

4.6	Correlações do Efeito Motor.....	58
4.6.1	Correlações entre Efeito Motor e Variáveis Clínico-Demográficas Basais....	58
4.6.2	Correlações entre Efeito Motor e UPDRS PREOP.....	58
4.6.3	Correlação entre Efeito Motor e PDQ-39 Total 12 meses.....	59
4.6.4	Correlação entre Efeito Motor e PDQ-39 Subitens 12 meses.....	59
4.6.5	Correlação entre Efeito Motor e DEL POSOP.....	60
4.7	Correlações do PDQ-39 Total:.....	60
4.7.1	Correlações entre % de melhora PDQ-39 Total e Variáveis Clínico-Demográficas Basais.....	60
4.7.2	Correlações entre % de melhora PDQ-39 Total e UPDRS PREOP.....	61
4.7.3	Correlações entre % de melhora PDQ-39 Total e PDQ-39 Total PREOP	61
4.8	Correlações do PDQ-39 Subitens:.....	62
4.8.1	Correlações entre % de melhora PDQ-39 Subitens e Variáveis Clínico-Demográficas Basais.....	62
4.8.2	Correlações entre % de melhora PDQ-39 Subitens e UPDRS PREOP.....	63
4.9	Correlações da Redução DEL POSP.....	64
4.9.1	Correlações entre % de Redução DEL POSP e Variáveis Clínicas Basais.....	64
4.9.2	Correlação entre % de Redução DEL POSP e UPDRS PREOP.....	66
4.9.3	Correlação entre a porcentagem de Redução de DEL e a porcentagem de Melhora UPDRS I e IV	66
5	Discussão.....	68
5.1	Demografia e Caracterização Clínica Basal.....	69
5.2	Complicações Perioperatória e Pós-operatórias.....	72
5.3	Efeito Clínico da ECPB-NST após 12 meses.....	79
5.4	Impacto na Qualidade de Vida na Escala PDQ-39 (Total e Dimensões) 12 meses após ECPB-NST.....	83
5.5	Correlações Importantes.....	88
5.5.1	Teste de Levodopa Pré-operatório-TLP.....	88
5.5.1.1	Teste de Levodopa Pré-operatório-TLP com Variáveis Clínicas Basais.	89
5.5.1.2	Correlação do TLP e o Efeito Motor.	89
5.5.1.3	Correlação do TLP e PDQ-39 total 12 meses POSOP .	90
5.5.1.4	Correlação do TLP e dimensões do PDQ-39 12 meses POSOP.	91
5.5.2	Efeito Motor.....	92
5.5.2.1	Correlações do Efeito Motor e Variáveis Clínicas Basais.	92
5.5.2.2	Correlações entre Efeito Motor e UPDRS PREOP.	93
5.5.2.3	Correlações entre Efeito Motor e a porcentagem de melhora PDQ-39 Total e dimensões.	94
5.5.2.4	Correlação entre Efeito Motor e porcentagem de redução DEL POSOP.	96
5.5.3	Qualidade de Vida (PDQ-39 Total e subitens).....	97
5.5.3.1	Correlação entre PDQ-39 total e dimensões e as variáveis clínico-demográficas basais.	97
5.5.3.2	Correlações entre PDQ-39 total e dimensões e UPDRS PREOP.	98
5.5.3.3	Correlação entre PDQ-39 total PREOP com a porcentagem de melhora do PDQ-39 total.	99
5.5.4	Redução DEL.....	100
5.5.4.1	Correlações entre a porcentagem de redução DEL e variáveis clínicas basais.	100
5.5.4.2	Correlação entre a porcentagem de redução da DEL e UPDRS	100
5.5.4.3	Correlação entre a porcentagem de redução DEL e a porcentagem de melhora IV.	101
6	Conclusões.....	102

7 Referências Bibliográficas.....	105
8 Anexos.....	119
8.1 Anexo 1- Parecer do CEP/ FAMERP.....	120
8.2 Anexo 2- Termo de Consentimento Pós informado ECPB-NST.....	121
8.3 Anexo 3- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Estudo.....	124
8.4 Anexo 4- Ficha Clínica de Avaliação.....	125
8.5 Anexo 5- Escalas de Avaliação do Efeito Clínico.....	127
8.6 Anexo 6- Escala de Qualidade de vida PDQ-39.....	137
8.7 Anexo 7- Bateria Neuropsicológica.....	147
8.8 Anexo 8- Artigo Hiperpirexia- Parkinsonismo.....	151

DEDICATÓRIA

À minha família, em especial à minha amada esposa Amabily e a meus queridos filhos João Pedro e José Eduardo.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por permitir que minha escolha profissional se concretizasse e eu tivesse o discernimento necessário para compreender o privilégio e a responsabilidade da minha missão.

Aos meus pais Marilce e Carlos Rodolfo Rocha (*in memoriam*), pelo exemplo e por me fornecerem o embasamento ético e moral para me tornar quem eu sou.

À Profa. Dra. Marize Dall’Aglio Hattner, minha querida tia, pela revisão de português.

À Profa. Dra. Lilian Castiglioni, do Departamento de Medicina Preventiva e Bioestatística da FAMERP, pela paciência, amizade e ajuda com as extensas análises estatísticas desta tese.

À Profa. Dra. Elza Castilho, do Departamento de Fisiologia da FAMERP, pela amizade, pelo carinho e pelas vibrações positivas que me ajudaram a atingir as melhores trajetórias de microrregistro neural.

À Profa. Dra. Karina Kelly Borges, do Departamento de Psicologia da FAMERP, pela amizade e pelo trabalho árduo de coleta dos questionários de qualidade de vida.

Aos meus Professores e em especial ao meu Orientador, Prof. Dr. Waldir Antônio Tognola, pelo exemplo de dedicação ao Departamento de Ciências Neurológicas da FAMERP e pelos ensinamentos ao longo desta caminhada.

Aos pacientes, pela confiança no meu trabalho, pelo carinho e reconhecimento.

EPÍGRAFE

“As ferramentas usadas pelo cirurgião devem ser adaptadas à tarefa e, no que diz respeito ao cérebro humano, nenhuma ferramenta pode ser tão refinada .”

Lars Leksell

“Se você não tem um tratamento comprovado para certas doenças, espere, faça o que puder, mas não prejudique seus pacientes”.

Jean-Martin Charcot

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1.Demografia e Características Clínicas Basais da Amostra

Quadro 1.Complicações Perioperatórias - Conduta.....

Tabela 2. Complicações Precoces e Tardias - Conduta.....

Tabela 3. Efeitos Clínicos da ECPB-NST após 12 meses.....

Tabela 4. Impacto na Qualidade de Vida (PDQ-39 Total e subitens) da ECPB-NST após 12 meses.....

LISTA DE FIGURAS

- Gráfico 1.** Efeitos Clínicos da ECPB-NST - 12 meses.....
- Gráfico 2.** Efeito na DEL da ECPB-NST - 12 meses.....
- Gráfico 3.** Impacto na Qualidade de Vida da ECPB-NST -12 meses.....
- Gráfico 4.** Correlação do TLP com Idade, Idade de Início da Doença e Tempo de Doença.....
- Gráfico 5.** Correlação do TLP com DEL PREOP.....
- Gráfico 6.** Correlação da % melhora no TLP com % Efeito Motor.....
- Gráfico 7.** Correlação da % melhora no TLP com % Melhora PDQ-39 Total 12 meses POSOP.....
- Gráfico 8.** Correlação da % melhora no TLP com % Melhora PDQ-39 Subitem Mobilidade 12 meses POSOP.....
- Gráfico 9.** Correlação do Efeito Motor com UPDRS PREOP.....
- Gráfico 10.** Correlação do Efeito Motor com % melhora PDQ-39 Total 12 meses.....
- Gráfico 11.** Correlação entre Efeito Motor e % Redução DEL POSOP.....
- Gráfico 12.** Correlação entre Qualidade de Vida (PDQ-39 Total) e UPDRSI PREOP.....
- Gráfico 13.** Correlação entre Qualidade de Vida PREOP (PDQ-39 Total) e % de Melhora do PDQ-39 Total POSOP 12 meses.....
- Gráfico 14.** Correlação entre PDQ-39 Subitem Comunicação e Escala de Hoehn&Yahr PREOP OFF.....
- Gráfico 15.** Correlação entre PDQ-39 Subitem Desconforto Corporal e DEL PREOP.....
- Gráfico 16.** Correlação entre % de melhora PDQ-39 Subitem Estigma com UPDRS II OFF PREOP.....
- Gráfico 17.** Correlação entre % Redução DEL e Idade.....
- Gráfico 18.** Correlação entre % Redução DEL e DEL PREOP.....
- Gráfico 19.** Correlação entre % Redução DEL e UPDRS PREOP.....
- Gráfico 20.** Correlação entre % Redução DEL e % Melhora UPDRS I e IV.....

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DP: Doença de Parkinson

SNC; Substância Negra pars compacta

ECPB: Estimulação Cerebral Profunda Bilateral.

NST: Núcleo Subtalâmico.

Gpi: Globo pálido interno

PREOP: pré-operatório

POSOP: pós-operatório

UPDRS: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale - Escala Unificada para Avaliação da Doença de Parkinson.*

PDQ-39: *Parkinson's Disease Questionnaire-39.*

RM: Ressonância Magnética.

TC: Tomografia Computadorizada.

ON MED: 1 hora após 1,5 dose matinal da levodopa do doente.

OFF MED: 12 horas sem medicação dopaminérgica.

DEL: Dose Equivalente de Levodopa.

ECPOFF : 1 hora desligado Estimulação Cerebral Profunda.

ECP ON : 1 hora ligado Estimulação Cerebral Profunda.

dp: desvio padrão

TLP: Teste de Levodopa Pré-operatório:
$$\frac{\text{UPDRS III OFF} - \text{UPDRS III ON}}{\text{UPDRS III OFF}} \times 100$$

EfeitoMotor :
$$\frac{\text{UPDRS III OFFMED} - \text{UPDRS III OFFMED ECPON}}{\text{UPDRS III OFFMED}} \times 100$$

% Melhora PDQ-39 Total =
$$\frac{\text{PDQ-39 Total PREOP} - \text{PDQ-39 Total POSOP}}{\text{PDQ-39 Total PREOP}} \times 100$$

% Redução DEL POSP =
$$\frac{\text{DEL PREOP} - \text{DEL POSP}}{\text{DEL PREOP}} \times 100$$

% Redução UPDRS IV =
$$\frac{\text{UPDRS IV PREOP} - \text{UPDRS IV POSOP}}{\text{UPDRS IV PREOP}} \times 100$$

RESUMO

Introdução: A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais frequente e sua prevalência aumenta exponencialmente com a idade. Além dos aspectos motores como tremor de repouso, rigidez, bradicinesia e, mais tardiamente, instabilidade postural e distúrbios de marcha, os pacientes apresentam uma série de sintomas não motores físicos, cognitivos e emocionais que atrapalham a funcionalidade e interferem na qualidade de vida.

Objetivos: Descrever as características clínico-demográficas basais e complicações peri- e pós-operatórias; avaliar o efeito clínico pela escala UPDRS, pela escala de Schwab&England, e pela redução da dose em equivalentes de levodopa; avaliar o impacto na qualidade de vida pela escala PDQ-39 Total e suas dimensões; e analisar as correlações entre as variáveis nos pacientes submetidos a estimulação cerebral profunda bilateral dos núcleos subtalâmicos após 12 meses.

Casuística e Métodos: Foram selecionados 40 pacientes submetidos prospectivamente a ECPB-NST no Hospital de Base da FAMERP, de maio de 2010 a maio de 2014, seguindo critérios de inclusão e exclusão baseados do protocolo CAPSIT-PD. Foram realizadas as avaliações da UPDRS e todos apresentaram teste de levodopa pré-operatório (TLP) com resposta superior a 30%. Foi realizada coleta de dados clínicos de UPDRS, DEL e PDQ-39 antes e 12 meses depois da cirurgia. Foram avaliadas as complicações peri- e pós-operatórias.

Resultados: Caracterizamos demograficamente e clinicamente a amostra, descrevemos as complicações, obtivemos eficácia clínica significativa em todas as 4 partes da escala UPDRS, além de redução da DEL da ordem de 54,97% ($p < 0,0001$). Com relação à qualidade de vida, obtivemos redução significativa ($p < 0,0001$) do PDQ-39 Total e de suas dimensões, exceto o suporte social. A melhora do PDQ-39 Total foi de 58,39%, acima da média descrita na literatura. O TLP se correlacionou positivamente com melhora na dimensão mobilidade do PDQ-39 ($r = 0,3587$, $p = 0,0231$) e o grupo que apresentou TLP $> 56\%$ apresentou Efeito Motor e resposta PDQ-39 total superior ao grupo com TLP $< 56\%$. O Efeito Motor não se correlacionou com o PDQ-39 Total e subitens. O PDQ-39 Total se correlacionou negativamente com UPDRS I PREOP.

Conclusões: Os dados reforçam a importância da resposta à levodopa nos efeitos clínicos em aspectos motores da qualidade de vida após 12 meses de ECPB-NST. A melhora do PDQ-39 não pode ser explicada por aspectos somente motores pois está correlacionada negativamente com estado mental, comportamento e estado emocional pela UPDRS I.

Palavras-chave: 1. Doença de Parkinson; 2. Estimulação Cerebral Profunda; 3. Núcleo Subtalâmico; 4. Efeito Clínico; 5. Qualidade de Vida.

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's disease (PD) is the second most frequent neurodegenerative disease and its prevalence increases exponentially with age. In addition to motor aspects such as resting tremor, rigidity, bradykinesia, and later postural instability and gait disorders, patients present a series of non-motor physical, cognitive and emotional symptoms that interfere with functionality and interfere with quality of life.

Objectives: To describe the baseline clinical demographics data and the peri- and postoperative complications, to assess clinical effect by the UPDRS Scale, the Schwab& England Scale and dosereduction in levodopaequivalents;to assess the impact on quality of life by the Summary Index PDQ-39 scale and its dimensionsand to analyse the correlation between the variables in patients submitted to Bilateral Deep Brain Stimulation of Subthalamic Nuclei (DBS-STN) after 12 months.

Patients and Methods: We selected 40 patients prospectively submitted to DBS-STN at the FAMERP's Hospital de Base from May 2010 to May 2014, following inclusion and exclusion criteria based on the CAPSIT-PD protocol. The UPDRS evaluations were performed and all had a preoperative levodopa test with a response higher than 30%. Clinical data was collected from UPDRS, LEDD and, PDQ-39 before and 12 months after surgery. Peri- and postoperative complications were evaluated.

Results: We characterized demographically and clinically the sample, described the complications, obtained significant clinical efficacy in all 4 parts of the UPDRS scale, in addition to a reduction of the LEDD of the order of 54.97% ($p < 0.0001$) compatible with previous meta-analysis. Regarding quality of life, we had a significant reduction ($p < 0.0001$) in the Total PDQ-39 and its dimensions except the social support, with Total PDQ-39 improvement of 58.39% above the average described in the literature. The pre-operative levodopa test (PLT) correlated positively with improvement in the PDQ-39 mobility dimension ($r = 0.3587$, $p = 0.0231$) and the PLT group $> 56\%$ had a Motor Effect and a total PDQ-39 response higher than the PLT group $< 56\%$. The Motor Effect was not correlated with the PDQ-39. Total PDQ-39 correlated negatively with UPDRS I PREOP.

Conclusions: The data reinforce the importance of the response to levodopa in clinical effects and motor aspects of quality of life after 12 months of ECPB-NST. The improvement of PDQ-39 can not be explained by motor-only aspects because it is negatively correlated with mental state, behavior and emotional state by UPDRS I.

Key words: 1. Parkinson's disease; 2. Deep Brain Stimulation; 3. Subthalamicnucleus; 4. ClinicalEffect; 5. Qualityof Life.

1.INTRODUÇÃO:

1. Introdução: Aspectos Históricos e Clínicos:

1.1- Londres: Descrição Original da Doença.

Apesar de descrições das manifestações da Doença de Parkinson (DP) terem sido encontradas em vários textos médicos chineses¹ e indianos² de cerca de mil anos antes de Cristo, este conhecimento não foi disseminado no Ocidente. Existem também relatos interessantes sobre a DP na Holanda³ e na Hungria⁴ dos séculos XVI e XVII que só recentemente foram publicados.

Cerca de dois séculos se passaram desde que James Parkinson, em 1817, na Cidade de Londres, publicou o seu “Ensaio sobre a Paralisia Agitante”,⁵ onde descreveu uma série de seis pacientes que apresentavam as características clínicas de alguns dos principais sintomas que hoje fazem parte da doença que leva seu nome. Ele sintetizou seus achados descrevendo a presença de movimentos involuntários, como tremor em repouso mesmo quando apoiado, associado à diminuição da força muscular e a propensão dos pacientes a curvar o tronco para frente, passando de uma caminhada para passos corridos, com os sentidos e intelecto aparentemente não comprometidos.⁶

Foi com grande acurácia e detalhes que Parkinson descreveu a progressão natural da doença e seu impacto nos pacientes, incluindo sua instalação lenta e insidiosa, a presença de tremor de repouso de predomínio unilateral nos braços, pernas e mandíbula além de sua progressão a ponto de interferir na escrita e na alimentação. Descreveu alterações da postura, da marcha e sua propensão a quedas, além de descrever alguns dos sintomas que hoje são reconhecidos como sintomas não motores, como sono alterado, sialorréia e constipação.

Parkinson erroneamente achava que a patologia se localizava na medula espinhal cervical por afetar os quatro membros e não apresentar comprometimento dos sentidos e do intelecto. Para seu tratamento, propôs drenar sangue do pescoço,

na tentativa de aliviar a congestão da medula cervical, porém este procedimento nunca chegou a ser realizado.

1.2. Paris: “*La maladie de Parkinson*”

Em 1872, o renomado professor Jean-Martin Charcot, ícone da Escola Francesa de Neurologia na Faculdade de Medicina de Salpêtrière em Paris, também contribuiu de forma significativa descrevendo os sinais cardinais da doença e identificando variantes fenotípicas de predomínio tremorigênico e rígido-acinético. O termo Doença de Parkinson (DP) foi cunhado por ele, em homenagem ao autor britânico responsável por sua descrição original.^{6,7}

O trabalho de Charcot foi muito importante na identificação da DP como uma entidade clínica isolada e diferenciada de outras patologias que também tinham tremor na sua apresentação clínica, como a esclerose múltipla, e disseminou tratamentos medicamentosos para o tremor disponíveis na época, como Alcalóides derivados da planta Beladona e a Hiosciamina, que depois se descobriu possuírem propriedades anticolinérgicas centrais. Muitas vezes Charcot associava este tratamento a produtos de ergot derivados de centeio que, de fato, são a base farmacológica de alguns agonistas dopaminérgicos modernos como a bromocriptina, drogas que estimulam diretamente os receptores de dopamina do estriado, simulando a atividade da própria dopamina.⁶ Interessante frisar que, na época, não se conhecia a fisiologia dos gânglios da base e nem mesmo o papel dos neurotransmissores no controle motor. A experiência positiva no tratamento era baseada em experimentação e observação rigorosa dos efeitos clínicos. Charcot também observou e propôs algumas formas de tratamento vibracional, como passeio de carruagem para alívio do tremor.⁶

Poucos anos depois, em 1893, Blocq e Marinescu relataram um paciente com um granuloma tuberculoso no pedúnculo cerebral direito que afetava a Substância Negra *pars compacta* (SNc) que apresentava tremor de repouso associado a sintomas parkinsonianos.⁸ No entanto, foi somente em 1899 que o patologista Brissaud sugeriu que a SNc poderia ser o local afetado pela DP.⁹

1.3. Achados Neuropatológicos: Substância Negra e Corpos de Lewy

A confirmação de que a SNc seria afetada pela DP só surgiu cerca de vinte anos mais tarde, quando Trétiakoff, em 1919, relatou os achados neuropatológico em paciente com DP observando uma grande perda de neuromelanina resultante de ausência de neurônios que originalmente estão presentes na SNc em pessoas normais.¹⁰ Além disso, observou a presença de inclusões citoplasmáticas que previamente tinham sido descritas por James Lewy em 1912 e que receberam o nome de Corpos de Lewy.¹¹ A presença de perda dos neurônios dopaminérgicos da SNc associada à presença de Corpos de Lewy é considerada hoje como característica anatomopatológica típica e critério diagnóstico de DP.¹²

Neste momento havia conhecimento sobre as características clínicas e anatomopatológicas da DP, porém as opções de tratamento medicamentoso eram limitadas e apresentavam resultados clínicos considerados insatisfatórios principalmente para a rigidez e bradicinesia.

1.4. Cirurgias Periféricas e Centrais: Primórdios da Estereotaxia.

Juntamente com o matemático Clarke em 1906, Sir Victor Horsley, em Londres, tem seu nome escrito nos anais da Neurocirurgia Funcional por

desenvolver um aparelho de estereotaxia pioneiro, baseado em coordenadas cartesianas, visando a introdução de eletrodos para estudo neurofisiológico do núcleo denteado do cerebelo de gatos.⁶

No relato original de James Parkinson, seu sexto paciente apresentou uma hemiplegia por acidente vascular cerebral com abolição do tremor e em 1909, o mesmo neurocirurgião britânico Horsley publicou um caso de ablação cortical para tratar hemiatetose com sucesso.¹³

No final do século XIX e começo do século XX, a compreensão das vias motoras era limitada a mecanismos periféricos e, nesse contexto, o francês René Leriche relatou, em 1912, sua primeira tentativa de tratar o tremor parkinsoniano.¹⁴ Ele se inspirou nos relatos de Foerster, de 1911, que realizou rizotomia cervical posterior bilateral para tratar crianças com paralisia cerebral.¹⁵ Por sua vez, Foerster havia se inspirado no trabalho de Sherrington, escrito em 1898,¹⁶ que mostrou o papel dos reflexos proprioespinais na rigidez de gatos descerebrados.¹⁶ Posteriormente, Sherrington foi laureado pelo Prêmio Nobel. Os resultados de Leriche foram insatisfatórios, apontando pouca melhora na função da mão e alguma supressão do tremor. Apesar de alguma melhora descrita, as sequelas motoras levaram o procedimento a cair em desuso.

Existem relatos de que, durante a epidemia de Encefalite letárgica de von Economo, entre 1916 e 1927¹⁷, muitos procedimentos cirúrgicos periféricos, como neurectomias, ganglionectomias e ramisectomias simpáticas, foram realizados pelo fato de os cirurgiões na época acreditarem que o sistema nervoso periférico apresentava infecção residual e isso causava parkinsonismo. Devido a resultados novamente insatisfatórios, os procedimentos também foram abandonados.

Em 1937, Bucy e Case realizaram extirpação do córtex pré-central e conseguiram alívio permanente de um tremor pós traumático às custas de déficit

nerológico, hiperreflexia, clônus, dispraxia e prejuízo da motricidade fina do membro. Além disso, o procedimento apresentava alta taxa de mortalidade, chegando a 17%, epilepsia sequelar e ausência de melhora da rigidez e bradicinesia.¹⁸

Em 1939, Meyers, contrariando o conceito¹⁹ vigente na época do renomado neurocirurgião norte-americano Walter Dandy, que dizia que a cirurgia nos gânglios da base causaria alteração na consciência, foi o primeiro a realizar uma ablação da cabeça do núcleo caudado com bom resultado em um paciente com tremor decorrente de parkinsonismo pós-encefálico.²⁰ Realizando seu procedimento de forma sistemática sob monitoramento clínico e anestesia local e com bom registro de sua série cirúrgica para a época, realizou abordagens transcorticais e transventriculares aos gânglios da base. Observou que a lesão de vias eferentes palidofugais produzia os melhores resultados, relatando 60% de resposta clínica satisfatória e 10% de mortalidade, melhorando o tremor e a rigidez sem causar os déficits neurológicos decorrentes dos procedimentos sobre o trato córtico espinhal.

Em 1940, Putnan realizou a piramidotomia cervical lateral alta com resultados superiores no tremor e rigidez com menos déficit neurológicos em comparação com as ressecções corticais e sem mortalidade associada.²¹

No intuito de encontrar um local para interromper o trato córtico espinhal com menos risco de lesar outras estruturas, Walker realizou, em 1949, uma pedunculotomia mesencefálica.²² O alívio do tremor, porém, era relacionado ao grau de hemiparesia.

1.5. Estereotaxia em Humanos: Globo Pálido, Ansa Lenticular e Tálamo.

Em 1947, Spiegel e Wycis desenvolveram um dos primeiros aparelhos de estereotaxia para uso em humanos, inicialmente para realização de cirurgias comportamentais e, posteriormente, para distúrbios de movimento.^{6,23} Procedimentos de coagulação elétrica envolvendo o globo pálido (que foram primeiramente realizados em um paciente com Doença de Huntington), tálamo e ansa lenticularis (ansotomia) foram os primeiros procedimentos estereotáticos que utilizaram técnicas de Raio-X com pneumoencefalografia e ventriculografia para identificação da comissura anterior, comissura posterior e glândula pineal, usando o sistema de coordenadas cartesianas tridimensionais para atingir alvos profundos com menor morbidade, chegando à casa de 2%, resultado cerca de cinco vezes menor do que o obtido com procedimentos abertos previamente realizados.

Já em 1952, sem uso de microscópio neurocirúrgico e com iluminação deficiente, durante um procedimento de pedunculotomia de Walker, Irving Cooper lesou a artéria coroidéia anterior, precisando realizar sua ligadura. Quando o paciente acordou da anestesia, observou melhora importante do tremor e da rigidez sem qualquer hemiparesia. Entusiasmado com seu resultado, realizou uma série de 55 procedimentos sequenciais de ligadura da artéria coroidéia anterior com controle do tremor em 65% e diminuição da rigidez em 75% dos pacientes, porém com 11% de hemiplegia e 10% de mortalidade devido à grande variabilidade anatômica do suprimento arterial deste vaso.²⁴

Estes achados, em conjunto com os estudos de Meyers, que desmistificaram a cirurgia nos Gânglios da Base e tálamo, associados ao surgimento de novos aparelhos de estereotaxia desenvolvidos em vários centros no mundo que permitiam atingir alvos profundos com menor morbidade, impulsionaram a evolução da primeira era das cirurgias estereotáticas ablativas na DP.⁶

Devido ao achado inicial de Cooper, vários centros iniciaram procedimentos de palidotomia, provavelmente na maioria deles lesando a porção ântero-medial do globo pálido e, conseqüentemente, não obtendo resultados consistentes. Quando um dos pacientes que teve boa resposta clínica veio a falecer, na autópsia se constatou que a lesão que se pensava estar no globo pálido na verdade se encontrava no tálamo ventrolateral.⁶

Associado a este fato, após realizar um estudo detalhado das projeções pálido-talâmicas e tálamo-corticais através de corantes específicos, Hassler²⁵ e Riechert, na Alemanha, direcionaram seu alvo para tratar tremor no núcleo ventrolateral do tálamo.²⁶

Apesar de a maioria dos centros mundiais se dedicarem à cirurgia estereotáctica no tálamo ventrolateral, Lars Leksell, do Instituto Karolinska em Estocolmo, publicou, juntamente com Svenilsson, nos anos 60, seus casos de palidotomia e encontrou seus melhores resultados no tremor e na rigidez na região pósterio-ventral do globo pálido interno.²⁷ É importante lembrar que, na Neurocirurgia no século XX, três grandes revoluções tecnológicas impactaram o tratamento dos pacientes neurocirúrgicos: o Microscópio, a Radiocirurgia e a Estereotaxia. Lars Leksell foi pioneiro nas duas últimas, sendo o Aparelho de estereotaxia Leksell (Elekta Instruments- Estocolmo), que leva seu nome, o mais utilizado no mundo.

1.6. Descoberta da Dopamina e da Levodopa:

Em paralelo à evolução do tratamento cirúrgico ablativo, entre os anos de 1910 e 1960, muitas pesquisas levaram à descoberta da dopamina (DA) como neurotransmissor, além de elucidarem seu papel no estriado.⁶ Em 1957, Carlsson relatou a primeira evidência da função da DA, descrevendo que o efeito clínico da

reserpina na redução da atividade motora de animais foi revertido pela administração de Levodopa (L-3,4-dihidroxifenilalanina), um precursor da síntese de DA, provando seu papel importante na neurotransmissão e no controle motor pelos gânglios da base.²⁸

Ehringer e Hornykiewicz, em 1960, demonstraram a deficiência de DA no estriado e na SNc de pacientes parkinsonianos. Estudos posteriores de outros autores demonstraram que a região mais acometida seria a porção dorsolateral do estriado que recebe os neurônios da via nigro-estriatal.²⁹

Com base nestes conhecimentos, vários autores⁶ propuseram reposições endovenosas e orais de Levodopa em humanos. Cotzias,³⁰ em 1968, é reconhecido como pioneiro na publicação dos resultados positivos dos seus ensaios clínicos, mostrando melhora dos sintomas parkinsonianos com reposição de Levodopa.¹

Nesta mesma época, a morbidade e a progressão clínica da doença de Parkinson foram estudadas no importante artigo de Hoehn e Yahr, no qual seu sistema de estadiamento internacionalmente reconhecido foi apresentado pela primeira vez.³¹ Esse sistema de estadiamento consagrado é baseado na distinção entre doença unilateral (estágio I) e doença bilateral (estágios II-V), e o desenvolvimento de instabilidade postural (estágio III) surge como um ponto importante na progressão clínica da doença.

Antes da introdução da Levodopa, Hoehn e Yahr relataram uma duração média da DP de 9,7 anos (variando de 1 a 33) e a idade média de morte foi 67-69 anos.³¹ Depois da introdução da Levodopa, alguns estudos⁷⁸ mostraram que a expectativa de vida aumentou para 72-73 anos; além disso, a média de duração da doença aumentou para 13-14 anos, sendo que esse achado não foi demonstrado por outros

¹ Tivemos o prazer de ouvir de meu orientador, Prof. Dr. Waldir Antônio Tognola, em aulas de Neurologia durante minha graduação na Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, o relato ainda intenso, após 30 anos, de quem vivenciou aquele momento histórico do tratamento da DP, lembrando com entusiasmo o impacto desta descoberta na época para a melhora clínica dos pacientes.

autores.⁷⁹ Cerca de 11 a 15 anos após a instalação da doença, 55% dos pacientes estão severamente incapacitados ou mortos.

No estudo populacional de Sydney,¹⁴⁰ Austrália, cerca de 74% dos 136 pacientes estavam mortos após 20 anos de DP. Nos sobreviventes, a discinesia induzida por drogas e a perda de eficácia no final da dose foram experimentados pela maioria dos pacientes, mas os principais problemas foram relacionados às características não responsivas à Levodopa da doença, especialmente sintomas não motores cognitivos, com cerca de 83% dos pacientes apresentando demência.

Posteriormente surgiram novas formulações associando inibidores periféricos da enzima Dopa – descarboxilase (carbidopa e benserazida), melhorando a tolerabilidade e a eficácia das preparações à base de Levodopa⁶.

Mais recentemente surgiram agonistas dopaminérgicos não ergolínicos como o pramipexol e rotigotina. Também dentro do armamentário medicamentoso para controle clínico da DP, temos a amantadina, os inibidores da enzima COMT, como o entacapone e tolcapone, e os inibidores da enzima MAO-B, como seleginina e rasagilina, aprovados no Brasil.

1.7. Declínio e Renascimento da Cirurgia de Parkinson.

Devido à alta eficácia clínica e a menores efeitos adversos graves da Levodopa em relação à cirurgia estereotáctica na época do seu descobrimento, houve então um declínio intenso dos tratamentos cirúrgicos, reservando sua aplicabilidade prática aos casos de tremor refratário. A expertise para realizar tais intervenções se restringiu apenas a centros especializados espalhados pelo Hemisfério Norte e o alvo de escolha na época era o Tálamo ventrolateral, cuja

aplicação bilateral era evitada devido ao alto risco de complicações cognitivas e disartria.³²

A partir de estudos com cadáveres na Universidade de Wuzburg, Alemanha, na década de 60 e 70, publicou-se o Atlas Estereotaxia de Schaltenbrand,⁹⁶ que traz as referências clássicas utilizadas na literatura como coordenadas basais do centro do Núcleo Subtalâmico (X:12 mm lateral, 3 mm posterior e 4 mm inferior ao ponto médio comissural) utilizadas para o chamado “Alvo indireto”, pois as coordenadas são derivadas de cortes de cérebros de cadáveres alemães e existe uma grande variabilidade étnica com diferenças da conformação crânio cerebral que podem ocasionar erros de alvo.

A escola francesa, com Guiot, Albe-Fessard e posteriormente Talairach, destacou-se nos anos 60 e 70 com a introdução da neurofisiologia intraoperatória, melhorando o conhecimento e a acurácia dos alvos indiretos.

Com o passar dos anos, a terapia crônica com Levodopa começou a apresentar complicações motoras com flutuações e discinesias, levando Laitinen,³³ num dos artigos mais citados em Neurocirurgia Funcional, a revisitar o alvo de palidotomia póstero-ventral de Leksell dos anos 60, mostrando bons resultados no controle da rigidez e das discinesias induzidas por Levodopa, tornando-se um marco no renascimento do interesse em Cirurgia Estereotática para Parkinson.³⁴

Conforme os avanços tecnológicos na área de neuroimagem, em especial com a invenção da Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância Magnética (RM) nas décadas de 1980 e 1990, a acurácia na marcação dos alvos foi sendo melhorada, associada a uma evolução dos achados neurofisiológicos obtidos em conjunto com a evolução das técnicas de microrregistro neuronal realizada em humanos durante as cirurgias.

1.8. MPTP: a Descoberta de um Modelo Experimental.

Uma situação inusitada foi descrita por Langston e colaboradores em 1983, ao relatar um grupo de viciados na Califórnia que, após utilizarem uma heroína sintética, desenvolveram um quadro de parkinsonismo severo.³⁵ A descoberta desta toxina MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), que através do seu metabólito MPP+ destrói os neurônios dopaminérgicos na SNc após uma série de alterações na matrix mitocondrial e na cadeia de transporte de elétrons, permitiu a criação de modelos experimentais em animais para melhor compreensão da fisiopatologia da DP.³⁶

Estudos com marcadores metabólicos, microrregistro de atividade neuronal única em primatas acordados em movimento, permitiram a criação de uma teoria para explicar o funcionamento dos gânglios da base que poderiam finalmente justificar as manifestações da DP.³²

Albin, Alexander e DeLong propuseram que o circuito neural dos gânglios da base apresentavam duas vias, uma direta e outra indireta, e seu mal funcionamento era relacionado aos sintomas da DP e também demonstraram o funcionamento em paralelo de circuitos ligando estruturas neocorticais ao processamento cognitivo e emocional.³⁷ A disfunção na alça córtico-estriado-pálido-talâmica explicou não apenas os fenômenos motores, mas forneceu um paradigma plausível para explicar muitas das mudanças cognitivas, afetivas e comportamentais vistas na DP e outros distúrbios do movimento e, inversamente, as alterações motoras vistas em alguns transtornos psiquiátricos.³⁸

Este modelo proposto ainda é o mais aceito para o funcionamento dos gânglios da base, apesar de suas limitações. O circuito motor origina-se nas áreas corticais pré-central motora e pós-central somatossentitiva. A via de entrada cortical

projeta-se nos gânglios da base através do Estriado, e a via de saída passa pelo globo pálido interno (GPi) e parte reticular da substância negra (SNr) por duas vias paralelas chamadas de “direta” e “indireta”.¹⁴⁸

O circuito motor tem como entrada, além do Estriado, o NST. Múltiplas áreas do córtex cerebral têm projeções glutamatérgicas para o Estriado e o NST. A projeção para o NST constitui a via hiperdireta que leva ao aumento do fluxo de saída dos Gânglios da Base e à inibição tálamo-cortical. Com exceção do núcleo subtalâmico (NST), todas as projeções de saída e intrínsecas dos gânglios basais (putâmen, globo pálido externo, GPi e SNr) são mediadas pelo ácido gama-aminobutírico (GABA) e são sistemas inibitórios. Projeções do córtex para o estriado e do tálamo ao córtex são excitatórios.¹⁴⁸

A perda de células dopaminérgicas na SNc na DP tem efeitos diferentes nas atividades das células estriatais nas vias diretas e indiretas. Na via direta, leva à diminuição da atividade inibitória do estriado sobre GPi, ao passo que, na via indireta, ocorre redução da inibição estriatal exercida sobre a SNc levando a uma redução da atividade no GPe. A excitação excessiva do NST e GPi resulta em um aumento da inibição das vias tálamo-corticais, levando presumivelmente aos sinais parkinsonianos de acinesia e rigidez.¹⁴⁸

Bergman e colaboradores, em 1990, demonstraram melhora dos sinais de parkinsonismo experimental após lesão química do núcleo subtalâmico em macacos.³⁹

Os modelos experimentais de Parkinson em animais, que surgiram após a descoberta da toxina sintética MPTP, contribuíram para este conhecimento, pois a atividade excessiva da via indireta no núcleo subtalâmico aparentava ser um importante fator na produção dos sinais parkinsonianos. Isto foi comprovado com lesão experimental do Núcleo Subtalâmico, o que reduziu o fluxo excitatório

excessivo no segmento interno do pálido, melhorando os sintomas parkinsonianos em macacos tratados com MPTP. A inativação seletiva da porção sensitivo-motora do NST e do GPi foi suficiente para melhorar os sintomas cardinais motores da Doença de Parkinson (bradicinesia, tremor e rigidez). Em adição ao aumento do fluxo tônico no fluxo de saída do Gpi em macacos com MPTP, mudanças de atividades fásicas também ocorreram, corroborando os sintomas parkinsonianos de tremor e rigidez.¹⁴⁸

Os mecanismos fisiopatológicos exatos do tremor na DP são ainda desconhecidos. Hipotetiza-se que uma perda neuronal mais seletiva dos componentes mediais na SNc dá origem a única ou múltiplas oscilações nas alças dos gânglios da base. Conexões do STN com o pálido, modificadas por estímulos corticais e nigrais, permitem a transferência da atividade tremorigênica ao tálamo. Interações tálamo-corticais, influenciadas por estímulos cerebelares, geram a provável via final comum para a produção do tremor.⁸⁰

Conexões entre os circuitos cortico-tálamo-gânglios da base e o núcleo pedúnculo-pontino (via STN) parecem exercer um papel nos distúrbios de marcha e instabilidade postural.⁸¹

Juntamente com a dopamina, tem-se demonstrado cada vez mais aparente que muitos outros sistemas neurotransmissores (noradrenérgicos, serotoninérgicos e colinérgicos) vão sendo acometidos como parte de uma degeneração multissistêmica. Além disso, estudos neuropatológicos de Braak sugerem que a patologia não-dopaminérgica, particularmente no núcleo dorsal motor bulbares e região olfatória, precede a instalação da patologia dopaminérgica na substância negra, dando ênfase a sinais clínicos pré-motores na DP.⁸²

1.9. Nascimento da Estimulação Cerebral Profunda.

Benabid, em Grenoble, foi considerado pioneiro na realização da Estimulação Cerebral Profunda moderna (ECP), tendo publicado em 1987 resultados com estimulação talâmica contralateral a talamotomia prévia.^{40,41} Os resultados promissores dos trabalhos experimentais de Benazzouz e colaboradores⁴² estimularam Benabid a usar o NST como um alvo translacional para neuromodulação na DP.⁴³

Em 1989, houve um crescente desenvolvimento de programas voltados para transplantes de células fetais para a doença de Parkinson e, para comparar dados entre pacientes e centros, havia uma necessidade de métodos comuns de diagnóstico e avaliação do paciente. Isso levou à formação de um comitê de trabalho e à publicação do *Core Assessment Program Intracerebral Transplantation* (CAPIT).⁴⁴ O objetivo era fornecer um programa de avaliação mínima comum a pacientes selecionados para procedimentos de enxertia que permitisse a comparação dos resultados entre os centros.

À medida que se ganhou experiência com o protocolo CAPIT, tornou-se evidente que era uma importante ferramenta para a avaliação do paciente, mas o protocolo se tornou muito laborioso para se terminar quando o número de pacientes aumentava. O programa também carecia de avaliação de aspectos importantes do estado funcional dos pacientes, tais como discinesias, funções cognitivas e qualidade de vida.

Em 1994, Siegfried, em Zurique, publica sua experiência pessoal em ECP-Gpi com resultados motores semelhantes aos da ECP-NST.¹⁰⁰

Com os desenvolvimentos em neurocirurgia funcional com palidotomia, ECP no Gpi e no NST, houve uma demanda por um protocolo comum de avaliação aplicável a estas técnicas, bem como ao transplante. Esta necessidade levou os

membros do Grupo Europeu de Transplantes, em 1996, a iniciar um projeto para propor um novo programa de avaliação para todos os tipos de cirurgias e terapias intervencionistas na DP, chamado de CAPSIT-PD, que norteou os estudos subsequentes que exploravam as técnicas de ECP.⁴⁵

A Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson publicada por Fahn e colaboradores em 1987⁴⁶, mundialmente conhecida como UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*), tem quatro partes (Parte I: Mental, Emocional, Parte II: Atividades de vida diária, Parte III: sintomas motores e Parte IV: Complicações da Terapia) e é a referência para estudo clínico dos pacientes parkinsonianos. Dentro do protocolo CAPSIT-PD, definiu-se que OFF corresponde a 12 horas sem medicação dopaminérgica e ON, a 1 hora após 1,5 vez a dose matinal de Levodopa.

O critério para diagnóstico clínico do Banco de Cérebro do Reino Unido⁷ também é parte do Protocolo CAPSIT-PD e necessita da presença de bradicinesia, associada a um dos outros sintomas como tremor ou rigidez.

1.10. Núcleo Subtalâmico : Anatomia, Projeções e Fisiologia

Em 2017, Hamani, Fonnof e colaboradores¹⁴¹ publicaram uma brilhante revisão da anatomia e projeções do NST que resumimos abaixo.

O NST é uma estrutura densamente povoada em forma de lente, com aposição de membrana extensa entre o corpo celular, dendritos e segmentos axonais proximais.^{83,141} Ele é predominantemente composto de neurônios de projeção glutamatérgica e, em humanos, 7,5% das células são identificadas como interneurônios GABAérgicos.¹⁴¹

Em primatas, o NST foi subdividido em um arranjo tripartite baseado nas características fisiológicas e na distribuição de projeções aferentes/eferentes. O NST límbico e parte do território associativo encontram-se em porções médio-rostrais do núcleo. A porção ventro-lateral-rostral compreende o restante da parte associativa. Os aspectos dorsolaterais do NST rostral e o terço caudal do núcleo estão associados com circuitos de motor.^{83,141}

Uma das características marcantes do NST é que ele é envolvido por fibras, incluindo a cápsula interna, sistema palidofugal (Ansa lenticular e fascículo lenticular) e lemnisco medial.¹⁴¹

A ansa lenticular e o fascículo lenticular são em grande parte compostos por projeções GPi - talâmicas. Em primatas, a ansa lenticular se origina em grande parte do GPi lateral, varrendo o ambiente interno da cápsula e curvando-se posteriormente para alcançar o campo H de Forel.¹⁴¹

Acreditava-se que o Fascículo lenticular (campo H2 de Forel) surgia do GPi medial, perfurando a cápsula interna e formando um pacote ventral para a zona incerta. Em contraste com esta visão clássica, no entanto, estudos recentes sugerem que a Ansa Lenticular e o Fascículo Lenticular devem ser considerados como porções ventrais e dorsais de um continuum morfológico que abriga o feixe de axônios palidofugal provenientes de todos os setores do GPi.^{84,141}

Independentemente da origem das projeções palidotálâmicas, o fascículo lenticular se junta à Ansa Lenticular junto com fibras do pedúnculo cerebelar superior do tronco encefálico no campo H de Forel, formando o fascículo talâmico (campo H1 de Forel)^{83,84,141}.

1.10.1. Projeções Aferentes e Eferentes ao NST:

- Gânglios da base - NST

Projeções aferentes dos gânglios da base para o NST derivam em grande parte do globo pálido externo(GPe) através do fascículo subtalâmico, um feixe de fibras que entra/sai do NST da sua borda inferolateral e atravessa o cápsula interna.¹⁴¹

Projeções eferentes do STN para os gânglios compreendem projeções glutamatérgicas que inervam o globo pálido, Substância Negra e Estriado. Apesar de a maioria das projeções NST-nigrais inervarem as partes reticulata (SNr), as fibras da *pars compacta* (SNc) têm recebido considerável atenção como substrato capaz de regular a liberação de dopamina.¹⁴¹

- Córtex cerebral - NST

A via hiperdireta é composta por fibras corticais motoras e pré-motoras que viajam através da cápsula para inervar diretamente o NST.¹⁴¹

O primeiro feixe que inerva o NST dorsal surge do córtex motor primário, área motora suplementar (SMA), pré-SMA, bem como dos córtices pré-motores dorsais e ventrais.¹⁴¹

As porções ventromediais do núcleo recebem aferentes dos campos oculares frontais e suplementares frontais e estão envolvidas em circuitos relacionados com movimentos oculares.¹⁴¹

Aferentes corticais pré-frontais de áreas do córtex pré-frontal dorsolateral e do córtex cingulado anterior terminam em regiões ventromedial e medial do NST respectivamente.¹⁴¹

- Tálamo e tronco cerebral -NST

As principais projeções do tálamo para o NST originam-se dos núcleos parafasciculares e centromedianos. As projeções do Tronco cerebral surgem de vários núcleos e envolvem múltiplos sistemas de neurotransmissores. Estes incluem fibras da SNc dopaminérgicas, projeções colinérgicas e não-colinérgicas do núcleo pedunculopontino e núcleo tegmentar laterodorsal, projeções noradrenérgicas de fibras do locus ceruleus e projeções serotoninérgicas provavelmente da rafe.^{87,141}

1.10.2. Propriedades fisiológicas da STN e Atividade Oscilatória

As células NST em primatas não humanos disparam a 18-25 Hz, principalmente em padrões irregulares, mas também ocorrem padrões regulares e em rajadas.¹⁴¹

Em estados parkinsonianos, o NST dispara mais irregularmente em altas taxas, acabando por perturbar o funcionamento das demais estruturas dos gânglios basais. Também anormais na DP são as oscilações gânglios córtico-basais. As células do NST oscilando em frequências abaixo de 10 Hz são algumas vezes relacionados ao tremor parkinsoniano^{88,141}.

As oscilações que ocorrem durante o movimento ou tratamento com agonistas dopaminérgicos estão na faixa de 70 a 85 Hz. As oscilações na faixa beta (15–30 Hz) são proeminentes nas regiões dos gânglios da base e do córtex sensorimotor. Isto de fato parece arrastar a atividade de espículas no NST, interneurônios colinérgicos estriatais e estruturas dos gânglios da base a jusante.^{89,141}

A atividade da rede patológica dos gânglios da base na DP é representada pelo aumento da sincronia e da ritmicidade da atividade neural e das oscilações. As oscilações neurais podem ser subdivididas em diferentes bandas de frequência: δ

(delta: 1–4 Hz), θ (teta: 4–7 Hz), α (alfa: 7–13 Hz), β (beta: 14–30 Hz), e χ (gama: 30 a 100 Hz;). Acredita-se que as oscilações teta e especialmente beta sejam anticinéticas e mantenham fisiologicamente o *status quo* da rede de repouso).^{90,91,142} As oscilações gama parecem estar associadas a estados hipercinéticos antes e durante os movimentos, mas também à hipermobilidade discinética na DP. No geral, os pacientes com DP mostram um aumento nas oscilações beta e uma redução nas oscilações gama na maioria das estruturas dos núcleos da base, como o estriado, NST, pallidum e o córtex motor, que se correlacionam com estados de bradicinesia e rigidez. Uma sincronia adicional foi detectada como a fase de uma oscilação de baixa frequência (beta), sendo capaz de controlar a amplitude de uma oscilação de alta frequência (gama). Este acoplamento de amplitude de fase foi observado no córtex motor de pacientes com DP com bradicinesia.^{91,142}

1.11. Estimulação Cerebral Profunda – Mecanismos de Ação:

Várias teorias têm sido propostas para explicar os efeitos da ECP na DP. Apesar da vasta experiência cirúrgica com a ECP nas últimas três décadas, com mais de 160.000 pacientes operados,⁷⁷ seu mecanismo de ação ainda é pouco compreendido.^{92,93,94,95,125}

A ECP tem efeitos elétricos, químicos e nas redes neurais. Estudos computacionais demonstraram uma possível inibição simultânea do corpo celular com excitação axonal.¹²⁶ Este fenômeno de desacoplamento resulta em uma modificação da atividade de rede, influenciando múltiplos circuitos talamocorticais.¹⁴²

A estimulação elétrica modifica a atividade patológica dos gânglios basais alterando a taxa de disparo¹²⁷ e aumentando o fluxo sanguíneo para o mesencéfalo. Ao mesmo tempo, a ECP estimula astrócitos para liberação de cálcio e neurotransmissores (adenosina e glutamato) e também estimula a neurogênese¹²⁸.

Assim, a hipótese atual das redes de gânglios da base na DP é a de que a produção total do tálamo e do córtex motor é diminuída e o circuito é capturado em um estado de entropia oscilatório hipersincronizado. As sinapses motoras eferentes do NST durante a ECP são hipoteticamente exauridas de seus neurotransmissores e, portanto, filtram oscilações de baixa frequência. A ECP de baixa frequência (20 Hz) parece aumentar a quantidade de sincronização, enquanto a ECP de alta frequência (> 70 Hz) suprime essa atividade no GPi semelhante à administração de Levodopa.¹⁴²

A estimulação de alta frequência causa potenciais de ação axonal orto- e antidrômicos. Os potenciais de ação somáticos são bloqueados, na maior parte, não atravessando o axônio até a sinapse. As fibras aferentes que se projetam para a região alvo e as fibras que passam de outras regiões cerebrais são arrastadas pela frequência da estimulação. O tecido não neural (astrócitos, microglia, células endoteliais) localizado no volume de tecido ativado também é afetado pela ECP. Esses efeitos heterogêneos combinam-se com a liberação irregular de neurotransmissores (“ruído pós-sináptico”). Os circuitos neuronais patológicos são interrompidos e transferidos para um estado mais benéfico.¹⁴²

A injeção de ruído pós-sináptico e o desacoplamento dos neurônios do NST reduzem o poder das oscilações beta, reduzem o acoplamento fase/amplitude e diminuem a entropia no padrão de disparo dos neurônios corticais. Esse novo padrão de disparo provavelmente não recria o padrão de disparo fisiológico, mas substitui o padrão intrínseco mais deletério da correspondente eletropatia.¹⁴² O efeito de rede global do ECP NST é uma atividade aumentada na saída dos gânglios da base do tálamo para o córtex motor, juntamente com a redução da sincronia em oscilações de baixa frequência.¹⁴²

A observação de que a estimulação elétrica de alta frequência causou os mesmos efeitos que as técnicas ablativas levou à suposição de que a ECP inibe a atividade neuronal do núcleo estimulado, causando uma lesão funcional via bloqueio de despolarização.⁹⁴ Embora a inativação funcional dos neurônios e os bloqueios de despolarização possam contribuir para o efeito global, pesquisas adicionais revelaram que os efeitos da DBS no nível celular, elétrico, molecular e de rede superam em muito os efeitos das lesões.¹⁴² A hipótese atual é a de que os circuitos neuronais patologicamente alterados e disfuncionais são tratáveis com ECP, e que a estimulação elétrica pode alterar esses circuitos neuronais e levá-los de volta a um estado mais fisiológico¹⁴²

Durante vários anos, tecnologia de apenas uma empresa esteve disponível no mercado. Entretanto, surgiram outras empresas com materiais novos para ECP. A concorrência trouxe avanços tecnológicos na ECP. Nos últimos cinco anos, passaram a estar disponíveis novas tecnologias, como baterias recarregáveis com longa duração (até 25 anos), possibilidade de utilizar dois contatos do mesmo eletrodo com amplitude e pulso diferentes com pulsos intervalados, possibilidade de se utilizar corrente com parâmetros independentes em oito contatos de cada eletrodo e o desenvolvimento de eletrodos com corrente direcional e de corrente constante. Esta evolução tem permitido evitar múltiplas substituições das baterias, e dá a possibilidade de mais opções na programação dos parâmetros de estimulação, ampliando a janela terapêutica e minimizando os efeitos adversos da estimulação.¹³⁹

Tem sido estudada a utilização de sistema que faz registro da atividade celular e estimulação, designado “*adaptive* DBS”, que consiste na ECP adaptável às oscilações das bandas beta. Na DP, foi estudado este sistema que estimula o NST apenas na presença de atividade beta anormal, e os primeiros resultados sugerem

existir maior benefício nos sintomas motores, ocorrência de menos efeitos adversos da estimulação e menor gasto de energia.¹³⁹

1.12. Cirurgia de Parkinson no Brasil: Alvos e Resultados

Apesar de haver vários Neurocirurgiões Funcionais pioneiros realizando procedimentos estereotáticos ablativos desde os anos 60, somente entre os anos 1980 e 1990 alguns centros começaram a publicar seus resultados com destaque para a casuística de Talamotomia ventrolateral para tratamento da Doença de Parkinson, de Silva Jr, produzida na Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto em 1997⁴⁸ e a série de Palidotomia póstero-ventral de Nasser e colaboradores produzida em São Paulo, em 1998.⁴⁹

Em 2002, surgiram novos relatos na literatura nacional de Subtalamotomia unilateral produzidos por Vilela Filho, em Goiânia,⁵⁰ e Estimulação Cerebral Profunda (ECP) unilateral no núcleo ventral intermédio para Tremor essencial⁵¹ e Subtálamo uni e bilateral para DP,⁵² por Nasser e colaboradores em São Paulo e Rio de Janeiro, mostrando que as técnicas de neuromodulação começaram a se difundir pelo Brasil a partir dos anos 2000.

Em 2005, Hamani e colaboradores publicaram a primeira revisão sistemática da literatura mundial sobre Estimulação Cerebral Profunda Bilateral -Núcleo Subtalâmico (ECPB-NST), analisando os resultados motores de 471 pacientes tratados em 34 Centros Especializados em 13 países diferentes, mostrando a disseminação da técnica pelo mundo.⁵³

A conclusão da revisão de Hamani foi que a ECPB-NST era efetiva no tratamento dos aspectos motores da DP e que refinamentos na seleção dos

pacientes e na técnica cirúrgica poderiam reduzir a incidência de complicações associadas com o procedimento.⁵³

A partir dos relatos originais, seguiram-se vários estudos randomizados e controlados na Europa e América do Norte, mostrando resultados positivos tanto motores quanto na qualidade de vida positivos tanto da ECP dos Núcleos Subtalâmicos quanto da ECP do Globo Pálido interno. Esses estudos compararam os dois alvos entre si e com o melhor tratamento medicamentoso possível, consolidando a terapia como uma opção importante no controle das flutuações motoras com melhora da qualidade de vida.^{54,55,57,58,59,60,61,62,63,67}. Resultados positivos em fase intermediárias e avançadas estimularam Schupbach e colaboradores⁵⁴ a avaliar e comprovar a melhora da qualidade de vida em pacientes com DP em fase mais precoces.

Apesar de haver ainda bastante debate na comparação da eficácia motora dos alvos NST e Gpi, vários estudos mostraram resultados motores equiparáveis. O NST se destaca com superioridade na melhora dos sintomas de OFF⁶² e na redução média da DEL, que chega a 52% em metanálise.⁶⁴ Do ponto de vista cognitivo, de sintomas não motores como depressão e redução das discinesias por efeito direto, o Gpi apresenta-se mais seguro e com vantagens em relação ao NST principalmente em idosos. Apesar destes achados de literatura, a maioria dos centros ainda prefere o NST bilateral como alvo de escolha por ter efeito superior na melhora dos sintomas de OFF.^{67,124}

Como princípio geral, o NST é um alvo que parece ser superior no controle da bradicinesia, rigidez e distonia do período OFF, e tem um perfil econômico melhor (menor densidade de carga é necessária, poupando as baterias e permitindo menor dosagem de medicação). Por outro lado, ECP-NST pode ter um perfil menos favorável quando se trata de efeitos adversos cognitivos e comportamentais.

Correlaciona-se com atenção piorada, memória de trabalho, velocidade de processamento, fluência verbal, flexibilidade cognitiva e, possivelmente, com declínio mais rápido nos testes de memória.⁷⁷

O ECP-GPi parece ser superior no controle de discinesias e distonia no período ON, e também poderia ser útil de forma unilateral, sendo indicado em pacientes com DP altamente assimétricos. Escores de humor e apatia parecem ser menos afetados quando o alvo é o GPi, provavelmente devido a uma menor redução da dose de medicação dopaminérgica.⁷⁷

Um estudo randomizado Holandês de 2013¹³⁰ comparou o STN e o GPi como alvos para ECP na DP em fases avançadas. A hipótese foi a de que o GPi seria superior na melhoria da incapacidade, devido ao benefício motor ser semelhante entre os dois alvos, mas o GPi estar associado a menos alterações cognitivas, do humor e do comportamento. No entanto, não foi encontrada diferença entre os dois alvos na melhoria da incapacidade e na associação com alterações cognitivas, do humor e do comportamento. O NST permitiu maior benefício na UPDRS-III e nas AVD em OFF, na marcha e na estabilidade postural, maior redução da DEL e menor consumo de bateria. Concluiu-se que NST deve ser o alvo preferido. Essa conclusão sobre a superioridade do NST, associada ao fato de este núcleo já ser o mais utilizado na maioria dos centros, permitiu a reconciliação da prática clínica com a medicina com base na evidência.¹²⁴

Os mesmos autores holandeses avaliaram os dois grupos de doentes aos três anos de seguimento,⁶² tendo encontrado que se mantém o maior benefício motor e funcional obtido com o STN em relação ao GPi, na condição sem medicação, e que continua a não existir diferença no escore composto para a cognição, humor e comportamento. Oito doentes foram reoperados, passando de GPi-DBS para STN-DBS, por benefício insuficiente.

As recomendações com base na evidência para tratamento da DP da European Federation of Neurological Societies, em colaboração com o capítulo Europeu da Movement Disorders Society, conferiram nível A de evidência a ECP para tratamento do tremor incapacitante, complicações motoras severas, períodos de OFF imprevisível, discinesias e distonia matinal.¹¹³

Além dos aspectos motores, a literatura também tem avaliado a qualidade de vida^{62,63,64,65,66,67} por meio de vários instrumentos. Na metanálise de Kleiner-Fisman, de 2006, avaliou-se o *Parkinson's Disease Questionnaire-39* (PDQ-39), demonstrando que a melhora média do PDQ-39 total foi de 34,5 %.⁶²

Esse questionário (*Parkinson Disease Questionnaire – PDQ-39*) é auto-administrável e foi desenvolvido em 1995 com base em entrevistas com indivíduos portadores de DP, com foco na qualidade de vida.⁹⁷ O PDQ-39 é, em parte, baseado no SF-36, um questionário genérico que avalia vários aspectos do estado de saúde, mas é mais específico quanto às características especiais da DP. São 39 itens divididos em oito dimensões: mobilidade (10 itens); atividades da vida diária (6 itens); bem-estar emocional (6 itens); estigma, que avalia várias dificuldades sociais em torno da DP (4 itens); apoio social, que avalia a percepção do apoio recebido nas relações sociais (3 itens); cognição (4 itens); comunicação (3 itens) e desconforto corporal (3 itens). A pontuação varia de 0 (nenhum problema) até 100 (máximo nível de problema), ou seja, uma baixa pontuação indica a percepção de melhor estado de saúde.

O PDQ-39 tem boa confiabilidade interna ($r=0,69$ a $0,94$)⁹⁸ e validade de constructo e de face. Ele foi adaptado para o português brasileiro pela Pesquisa em Serviços de Saúde (Departamento de Saúde Pública e Atenção Básica - Universidade de Oxford) em 1997 (vide Anexo 5). Em 2007, vários autores publicaram a sua experiência com o questionário no Brasil.^{100,101}

Em 2010, Rieder e colaboradores, por meio da Academia Brasileira de Neurologia (ABN), publicaram suas recomendações para indicação cirúrgica, que consistiam no Diagnóstico definido de DP por pelo menos cinco anos, resposta a Levodopa definida (melhora de 25 a 50% na escala UPDRS parte III -exceto para casos de tremor), resposta insatisfatória com o melhor tratamento médico possível (discinesia, tremor ou flutuações motoras), intolerância a reposição dopaminérgica e acesso aos centros especializados para ajuste dos parâmetros de estimulação. Como critérios de exclusão, citavam a presença de demência, transtorno psiquiátrico ativo (depressão e psicose), atrofia cerebral significativa com dilatação ventricular. Após essa revisão, a ECPB-NST recebeu o grau de recomendação B pela Academia Brasileira de Neurologia.⁶⁸

Na literatura nacional, acompanhando o foco nos sintomas não motores e em especial nos aspectos cognitivos e sua influência na qualidade de vida, temos o artigo de Machado e colaboradores, que descrevem sua experiência na avaliação neuropsicológica pré-operatória de ECP para DP.⁶⁹

Heluani e colaboradores, em 2012, publicaram também sua experiência com 20 pacientes submetidos à ECPB-NST e relataram que houve melhora da qualidade de vida na DP sem impacto negativo nas habilidades cognitivas e no humor.⁷⁰

Mais recentemente o foco da literatura se voltou ainda mais para a correlação da qualidade de vida com sintomas motores e não motores,⁷¹ com destaque para várias teses e publicações do grupo do Hospital das Clínicas da USP de São Paulo, analisando a modulação consciente da percepção sensitiva e a relação do alívio da dor com melhora da qualidade de vida.^{72,73}

Em 2016, o Grupo de Florianópolis descreveu variáveis associadas com os aspectos físicos da escala de qualidade de vida PDQ-39 (Mobilidade, AVD e Desconforto Corporal) em 59 pacientes submetidos a ECPB-NST e concluíram que

os sintomas psiquiátricos foram, no mínimo, tão relevantes quanto os sintomas motores nos pacientes com DP submetidos a ECPB-NST, reforçando a importância dos aspectos não motores na qualidade de vida dos pacientes.⁷⁴

Outro estudo também do Rio Grande do Sul mostrou a ausência de impacto da ECPB-NST na deglutição, porém evidenciou melhora no PDQ-39 total em uma amostra de apenas 10 pacientes.⁷⁵

Em 2016, Borges defendeu Tese de Doutorado na Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto¹⁰² com 29 pacientes submetidos a ECPB-NST e demonstrou melhora significativa na escala UPDRS parte I, II e III, comparando PREOP com POSOP 12 meses. A avaliação Neuropsicológica identificou melhora após ECP no quociente intelectual geral, nas atividades relacionadas à velocidade de processamento e nos sintomas de transtornos mentais (depressão, ansiedade e apatia). Identificou-se piora após a ECPB- NST na função executiva, memória e fluência verbal.

Em 2018, o Grupo da UNIFESP publicou sua experiência inicial com 11 pacientes, sendo que destes, apenas seis foram submetidos a ECP uni ou bilateral do NST e um ECPB-GPI. Os autores observaram que, após seis meses, os pacientes apresentaram melhora média de 9,5% na depressão avaliada pelo escala de Beck e a pontuação do PDQ-39 melhorou 10,28%.⁷⁶

Finalizando, o grupo de Brasília, também em 2018, publicou excelente artigo de revisão que teve como objetivo fornecer pistas baseadas em literatura sobre indicações personalizadas, ajudando na escolha entre NST e Gpi de acordo com espectro clínico predominante do paciente. Além disso, descrevem contraindicações, riscos, benefícios e precauções. O grupo ressalta a importância de equipes multidisciplinares trabalharem em conjunto, tanto na avaliação pré-operatória quanto do manejo clínico medicamentoso, no ajustes de parâmetros e na reabilitação

multiprofissional, para otimizar a utilização das técnicas de ECP, especialmente evitando cirurgias com indicações inadequadas e expectativas irreais.⁷⁷

Pelo fato de haver poucas séries brasileiras com seguimento de 12 meses pós-operatório avaliando resultados motores e impacto na qualidade de vida na ECPB-NST, a apresentação dos nossos dados, obtidos retrospectivamente no Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto deverá ampliar o conhecimento da realidade nacional.

Sua concepção veio da necessidade de demonstrar para a comunidade médica regional a eficácia clínica e o impacto positivo na qualidade de vida nos pacientes submetidos a esta técnica de ECP, que foi realizada pela primeira vez no nosso hospital em maio de 2010. Esperamos demonstrar em nossa casuística algumas correlações significativas entre fatores clínicos pré-operatórios que melhorem o nosso processo de seleção dos pacientes e, além disso, ampliem nosso entendimento sobre os fatores que se correlacionam aos efeitos clínicos e à melhora da qualidade de vida, tendo em mente que ainda hoje, em 2019, o tratamento cirúrgico da DP é um tratamento paliativo que visa a melhora das flutuações motoras refratárias, trazendo ganhos na funcionalidade e na qualidade de vida. Nossos dados clínico demográficos e de complicações peri- e pós-operatórias refletem a complexidade do manejo multidisciplinar de uma amostra de 40 pacientes com DP na fase intermediária/avançada operados em um Centro Especializado em Neurocirurgia Funcional Estereotática de Referência Regional no Brasil, com suas características peculiares que descreveremos no escopo desta tese.

2. OBJETIVOS:

2. Objetivos:

- Análise descritiva das complicações peri e pós-operatórias da casuística.
- Avaliação do efeito clínico da ECPB-NST-12 meses.
- Avaliação do impacto na qualidade de vida na escala PDQ-39 (Total e dimensões) após ECPB-NST- 12 meses.
- Análise das correlações entre variáveis clínicas basais, UPDRS PREOP, TLP, Efeito Motor, Qualidade de Vida (PDQ-39 Total e dimensões) e redução da DEL após ECPB-NST -12 meses.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3. Casuística e Métodos.

3.1. Caracterização da Amostra:

De maio de 2010 a maio de 2014, foram operados 60 pacientes no Serviço de Neurocirurgia Funcional da FAMERP, sendo que destes, 40 foram ECPB – NST, 12 ECPU-NST, 5 ECPB-GPi e 3 ECPU-GPi.

Foram selecionados retrospectivamente para o estudo 40 pacientes submetidos a ECPB-NST, por ser o alvo mundialmente mais utilizado e para homogeneizar a amostra. Todos os pacientes realizaram avaliação Pré-operatória após encaminhamento de neurologista clínico especializado em distúrbios de movimento. Primeiramente, foram coletados dados sócio-demográficos e clínicos: idade, sexo, idade de início da Doença de Parkinson, Tempo de Doença, Escala de Hoehn – Yahr, Escala de Schwalb & England, Dose de Equivalentes de Levodopa Pré-operatória (DEL PREOP), UPDRS em OFF e ON, avaliando-se a resposta à medicação com Teste de Levodopa Pré-operatório -TLP e complicações do tratamento medicamentoso por meio de entrevista semiestruturada e exame neurológico padronizado realizados pelo autor. O PDQ-39 pré-operatório foi aplicado em conjunto com a Avaliação Neuropsicológica pré-operatória por Neuropsicóloga experiente do nosso Serviço.

Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido sobre a cirurgia no pré-operatório (Anexo -2). As cirurgias foram realizadas e os dados clínicos referentes a complicações foram registrados na Ficha médica padrão (Anexo 4), assim como as reavaliações clínicas após 12 meses. O PDQ-39 foi repetido após 12 meses de cirurgia pela mesma Neuropsicóloga.

Após a aprovação do CEP (Anexo -1), os pacientes foram contatados para que assinassem o termo de consentimento livre e esclarecido do Projeto-Mãe “Estudo Multimodal da Doença de Parkinson: Aspectos Clínicos e Cirúrgicos”, ao qual este projeto se associa. Somente após a aprovação dos pacientes os dados foram extraídos da Ficha médica supracitada para serem analisados.

3. 2. Critérios de Inclusão:

- Pacientes com diagnóstico de Doença de Parkinson segundo os critérios do Banco de Cérebro de Londres há pelo menos cinco anos.
- Idade de 25 a 75 anos.
- Escala de Hoehn-Yahr maior ou igual a 3 em OFF.
- UPDRS – III maior que 30 em OFF
- Presença de Flutuações motoras (decaimento de dose, distonia do OFF, fenômenos ON-OFF, discinesia induzida por levodopa, tremor incapacitante) refratárias ao ajuste medicamentoso por neurologista especializado em distúrbios de movimentos por pelo menos três meses.
- Presença de resposta positiva ao Teste de Levodopa (melhora superior a 30% do UPDRS- III ON após dose 1,5 superior a dose matinal habitual quando comparado ao UPDRS –III em OFF).
- Exame de Imagem de RM 1,5 ou 3 Tesla Pré-operatório com sequências específicas com gravação em DICOM.
- Preenchimento do Questionário PDQ-39 pré-operatório (Anexo 6).

3.3. Critérios de Exclusão:

- Declínio Cognitivo Severo ou Demência conforme avaliação Neuropsicológica Padronizada (Anexo 7).

- Presença de Depressão Severa, Ideação Suicida e Drogadição ativa conforme avaliação Neuropsicológica supracitada.
- Risco Cirúrgico elevado com cardiopatia grave e uso de anticoagulantes.
- Presença de alterações significativas na RM encefálica (atrofia difusa, microangiopatia severa e malformações vasculares que aumentem o risco da intervenção).
- Instabilidade postural grave com quedas frequentes.

3.4. Procedimento Cirúrgico Padrão:

Paciente interna na manhã da cirurgia em jejum e sem medicação antiparkinsoniana desde as 24 horas do dia anterior. No Centro cirúrgico, são realizados monitorização cardiovascular e acesso venoso no meio do antebraço (para não prejudicar os testes clínicos de rigidez/tremor/bradicinesia no intra-operatório) pela equipe de anestesia. A sedação é realizada com propofol para colocação do Halo Estereotático Leksell modelo G (Elekta instruments, Suécia) no crânio com xilocaína 1% com vasoconstritor + Ropivacaína 5% nos quatro pinos.

O alinhamento do arco é realizado paralelo à linha orbitomeatal, para servir de referência anatômica externa a linha AC-PC (linha entre as comissuras anterior e posterior no interior do Terceiro Ventrículo). Do ponto médio comissural se derivam as coordenadas indiretas do alvo NST (X:12 mm lateral, Y: 3 posterior e Z: 4 mm inferior).

Para minimizar os erros do alvo indireto, utilizamos também o chamado “Alvo direto”, onde se faz uma fusão, utilizando o Software MNPS adaptado para Leksell, da TC obtida com os fiduciais estereotáticos com as sequências específicas de RM - axial e coronal T2 SENSE CLEAR de 2mm, que visualiza bem o núcleo rubro e a substância negra na base do núcleo subtalâmico, permitindo a obtenção do alvo

direto e de suas coordenadas.⁹⁶ Para obtenção da trajetória, utilizamos a sequência T1 pós gadolínio Axial volumétrico 1mm sem gap, evitando transfixar fundo de sulcos, vasos, parede ventricular e cabeça do núcleo caudado, objetivando minimizar o risco de hemorragia e confusão mental pós-operatória.

Realizamos, portanto, a obtenção deste “alvo composto” (alvo indireto + alvo direto), tentando direcionar as três trajetórias do microelétrodos em situação central (alvo direto), dois milímetros anterior e dois milímetros lateral devido à possibilidade de pequenos erros se somarem no processo de fusão e diminuírem a acurácia do alvo .

Para isto, é necessário que o paciente esteja acordado, com sedação consciente leve (dose baixa de manutenção de dexmetomidina para analgesia e controle de pressão arterial sistólica menor que 130 mmHg, diminuindo o risco de hemorragia durante a passagem dos eletrodos) para se proceder à introdução de cânulas por trepanação frontal bilateral.

Através de cânulas próprias, realiza-se o mapeamento neurofisiológico intraoperatório com Sistema de Microrregistro Neuronal (Neurostar GmbH- Tubingen Alemanha) constituído de três eletrodos simultâneos (anterior, central e lateral), a fim de refinar o alvo, mapeando e evitando as estruturas adjacentes como as fibras da cápsula interna, que trafegam ântero-lateralmente, as fibras do III par craniano e hipotalâmicas medialmente e fibras sensitivas do leminisco medial pósteroinferiormente.

O objetivo do mapeamento neurofisiológico é a obtenção de uma trajetória que tenha bom registro multicelular das células hiperativas do núcleo subtalâmico com irregularidade e com rajadas características (*bursting cells*), fazendo testes com membros contralaterais ao lado que esta sendo registrado, pois a área sensório-motora do NST está normalmente situada dorsolateralmente no núcleo e se busca

pelo menos 4 mm de extensão de células que respondem à movimentação passiva e ativa das articulações (*drive sensorimotor*), o que se considera uma boa trajetória para a introdução do eletrodo definitivo (DBS 3389 Medtronic - Minneapolis - EUA), que tem 7,5 mm de extensão com quatro polos de 1,5 mm de extensão separados por 0,5 mm de intervalo por 1,27 mm de diâmetro.

Após implantação, realiza-se o teste definitivo do eletrodo para avaliar a melhora da rigidez imediata (sinal de Polack-Limousan) e avaliar a janela terapêutica dos efeitos positivos e adversos que podem surgir, necessitando de reposicionamento intraoperatório, minimizando as dificuldades de ajuste no pós-operatório. O surgimento de parestesia transitória por poucos segundos e discinesia contralateral, especialmente nos pés, é sinal positivo de que estamos estimulando NST. Programa-se o eletrodo no intraoperatório com configuração bipolar longa (0- e 3+), subindo a voltagem de 0 a 5 volts, frequência (normalmente 130 Hz) e largura de pulso (90 milissegundos).

Encerrado o procedimento, o paciente realiza TC de controle já sem o arco estereotáxico, o que permite a análise imediata do posicionamento dos eletrodos, presença de hemorragia de trajeto e pneumoencéfalo. Depois de checada a acurácia do implante, procede-se à anestesia geral para passagem dos cabos extensores pela região retromastóide e cervical direita até a região peitoral direita, 2 cm abaixo da clavícula, onde se implanta o gerador de pulsos. O procedimento todo dura em média 6 a 8 horas.

Rotineiramente, o paciente fica em observação em UTI por pelo menos uma noite e são reintroduzidas as medicações antiparkinsonianas do paciente. No nosso serviço, por razões logísticas e de experiência pessoal do autor, o neuroestimulador é ligado cerca de 72 horas após o procedimento, já com o paciente desperto e no quarto, onde se faz a programação inicial precoce. Os parâmetros de alta

normalmente giram em torno de 1 a 1,5 volt, 60 μ s e 130 Hz em estimulação monopolar, com o polo a ser escolhido baseado no ponto de melhor resposta intraoperatória na trajetória escolhida.

Devido a esta preferência da equipe, optamos por não fazer de rotina a recomendação⁷⁷ de teste monopolar de todos os contatos para avaliar a janela terapêutica de cada polo a não ser que haja uma resposta muito diferente do que se obteve na macroestimulação intraoperatória ou se suspeite de migração ou mal posicionamento do eletrodo recém implantado. Além da TC de controle pós operatório imediato, realizamos RM encefálica pós operatória eletivamente, seguindo as recomendações do fabricante.

3.5. Coleta de Dados:

O seguimento dos pacientes foi realizado em nível ambulatorial com sessões de regulação quinzenais nos primeiros dois meses e mensais até o sexto mês, quando os parâmetros normalmente se estabilizam e, quando possível, as doses de medicação foram sendo reduzidas, como regra não mais de 30% da dose de levodopa no primeiro mês, salvo em situações excepcionais de discinesias intensas.

O seguimento com as avaliações de UPDRS OFF e ON seguem o padrão descrito na ficha clínica (Anexo 3) e a reavaliação neuropsicológica é realizada com 12 meses da cirurgia para repetir o questionário PDQ-39,⁹⁶ versão validada em língua portuguesa para o Brasil.^{96,97}

O período de coleta de dados do estudo compreendeu de maio de 2010 a maio de 2015 (cinco anos), para completar as reavaliações anuais dos pacientes operados até maio de 2014.

3.6. Análise dos Dados:

A tabulação em planilha de Excel-Microsoft e a análise dos dados coletados entre 2010 e 2014 iniciaram-se em 2014 após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – SP (Anexo 1).

Avaliamos as características Clínico-Demográficas da amostra com estatística descritiva com média e desvio padrão (Tabela1). As complicações foram descritas em porcentagem de frequência (Quadro 1 e Tabela 2).

As doses de medicamentos foram convertidas em doses de equivalentes de levodopa (DEL), assumindo que 100 mg levodopa = 120 mg L-Dopa retard = 75 mg L-dopa mais entacapona = 5 mg ropinirole = 5 mg rotigotina = 1 mg pramipexol = 1 mg pergolide = 10 mg de bromocriptina.¹⁰⁸

Para avaliação do efeito clínico (Tabela 3) e da qualidade de vida (Tabela 4) e para a comparação dos dados clínicos no pré-operatório e no momento do estudo, foi aplicado o teste de Normalidade de Komogorov-Smirnov. Em seguida, dependendo da natureza dos dados, foi aplicado o Teste t pareado ou o teste de Wilcoxon sign-ranked (significância estatística determinada em $p < 0,05$).

Para análise dos dados, conceituamos o TLP, Efeito Motor e % Melhora PDQ-39 Total segundo as equações abaixo:

$$\text{TLP: Teste de Levodopa Pré-operatório: } \frac{\text{UPDRS III OFF} - \text{UPDRS III ON}}{\text{UPDRS III OFF}} \times 100$$

$$\text{Efeito Motor : } \frac{\text{UPDRS III OFF MED} - \text{UPDRS III OFF MED ECP ON}}{\text{UPDRS III OFF MED}} \times 100$$

$$\% \text{ Melhora PDQ-39 Total : } \frac{\text{PDQ-39 Total PREOP} - \text{PDQ-39 Total POSOP}}{\text{PDQ-39 Total PREOP}} \times 100$$

Realizamos uma análise curva ROC para encontrar o ponto de corte de porcentagem de melhora no TLP que pudesse demonstrar diferenças de melhora no Efeito Motor e no PDQ-39 total entre os grupos e escolhemos o ponto de 56% de melhora no TLP (área da Curva: 78,94%; valor de $p < 0,0001$; sensibilidade: 80%, IC: 64,35% a 90,95%; especificidade: 62,5%, IC:45,80% a 77,27%). Em seguida, baseados neste ponto de corte de 56%, criamos dois grupos (< 56% e >56%), e aplicamos o teste t de student para a comparar a média do Efeito Motor dos grupos > 56% e <56%, por serem dois grupos independentes e paramétricos. Realizamos também Teste de Mann-Whitney para comparar média da % de melhora do PDQ-39 Total dos grupos > 56% e <56% por serem dois grupos independentes e não paramétricos.

Além disso, foram realizadas correlações de Pearson para dados paramétricos avaliando as correlações das variáveis Clínico Demográficas, UPDRS PREOP, TLP, Efeito Motor, Qualidade de Vida (PDQ-39 total e subitens) e Redução dos Equivalentes de Levodopa. Para descrever as correlações, usamos a Classificação de Cohen de 1988¹⁴³, onde valores de r entre 0,10 e 0,29 podem ser considerados pequenos; valores de r entre 0,30 e 0,49 podem ser considerados como médios; e valores de r entre 0,50 e 1 podem ser interpretados como grandes.

Os programas utilizados para análise estatística foram o Prisma versão 6.07 (2015), o GraphPad InStat 3.10 (2009) e o SPSS (IBM, versão 23, 2014).

4. RESULTADOS:

4. Resultados:

4.1. Caracterização Clínico-Demográfica Basal da Casuística

Tabela 1. Demografia e Características Clínicas Basais da Amostra de 40 pacientes Parkinsonianos submetidos a ECPB-NST

Demografia	ECPB-NST N= 40
Idade em anos (DP)	59,4(± 9,41)
Sexo Masculino (%)	29 (72,5%)
Escolaridade em anos (DP)	9,17 (±3,60)
Características Clínicas Basais	ECPB-NST N= 40
Idade de início em anos (DP)	48,3 (±9,46)
Tempo de Doença em anos (DP)	11,17 (±4,68)
Hoehn-Yahr em OFF (DP)	3,77 (±0,69)
DEL em mg (DP)	1437,32 (±490,21)
UPDRS -parte I (DP)	2,73 (±0,93)
UPDRS - parte II em OFF (DP)	20,93 (±5,33)
UPDRS - parte III em OFF (DP)	35,48 (±3,17)
UPDRS - parte III em ON (DP)	17,30 (±5,22)
Melhora no Teste de Levodopa em % (DP)	51,59% (±12,72)
UPDRS - parte IV (DP)	7,75 (±3,26)
Escala de AVD Schwab e England - OFF em % (DP)	46 (±11)

DP: Desvio Padrão, AVD: Atividades de Vida Diária, UPDRS: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*

ECPB-NST: Estimulação Cerebral Profunda Bilateral – Núcleo Subtalâmico.

DEL: Dose Equivalente de Levodopa

A nossa casuística foi composta de 40 pacientes com DP predominantemente do sexo masculino (72,5%), com idade média de 59,4 (± 9,41) anos na época da cirurgia. Apresentavam-se clinicamente em fase intermediária com escala de Hoehn-Yahr em OFF de 3,77 (±0,69) com 11,17 ±4,68) anos de evolução da DP. Utilizavam 1437 (± 490,21) mg de DEL.

4.2. Complicações Peri- e Pós-operatórias da Casuística.

4.2.1. Complicações Perioperatórias e Conduta

Quadro 1. Complicações Perioperatórias– Conduta

Complicações Perioperatórias- Conduta	
Hipertensão Arterial Intraoperatória: 15% - Pressão Arterial Invasiva + Nitroprussiato de sódio endovenoso	ECP ON: Estimulação Cerebral Profunda ligada.
Confusão Mental/ Desorientação: 12,5% - aumento da dexmedetomidina	
Contrações Cápsula Interna: 7,5% - reposicionamento intraoperatório do eletrodo	
Diplopia: 5% - reposicionamento intraoperatório do eletrodo	
Parestesia: 2,5% - - reposicionamento intraoperatório do eletrodo	Oco rrer am
Apraxia abertura ocular pós operatório imediato: 2,5%. -Retornar Levodopa + ECP ON	
Hiperpirexia parkinsonismo: 2,5% - (vide Anexo 8)	
Ataque de Pânico: 2,5% Conversão para Anestesia Geral e verificação por TC e fusão pós-operatória	

complicações perioperatórias em 37,5% dos nossos pacientes conforme ilustra o

Quadro 1.

As complicações perioperatórias mais frequentes foram hipertensão arterial intraoperatória (15%) e destes apenas um (2,5%) não apresentou associadamente confusão mental e desorientação (12,5%).

Conforme descrito no Quadro 1 acima, houve efeitos adversos com limiares baixos durante a microestimulação com eletrodo definitivo em 15% dos nossos pacientes (7,5% - contrações capsulares, 5% - diplopia e 2,5% parestesia), necessitando o seu reposicionamento e mostrando que nem sempre a melhor trajetória do microrregistro foi a escolhida para implante definitivo do eletrodo.

Houve um paciente com apraxia de abertura ocular (2,5%) associado ao tempo cirúrgico prolongado em OFF que melhorou no primeiro dia pós-operatório com retorno da Levodopa e ligação precoce da estimulação.

Ocorreu um caso grave (2,5%) de Hiperpirexia-Parkinsonismo que associamos ao longo tempo em OFF e demora para reintroduzir a Levodopa ao término da cirurgia. Os detalhes foram descritos na publicação incluída no anexo 8.

Um paciente (2,5%), após ataque de pânico, foi sedado e, mediante consentimento familiar no transoperatório, optou-se por variação técnica, realizando o implante guiado e verificando a acurácia por TC e fusão com RM.

4.2.2 Complicações Pós-operatórias e Conduta

Tabela 2. Complicações Precoces < 3 meses e Evolução até 12 meses.

Complicações Precoces < 3 meses - Conduta	Evolução 3 a 12 meses - Conduta
Seroma da loja do gerador peitoral: 5% - Punção + antibiótico guiado por cultura	melhora
Discinesia de difícil controle: 7,5% Redução agressiva Levodopa + Reprogramação ECP para polo mais dorsal	2,5 % Quedas - treino de equilíbrio e marcha
Transtorno controle impulso / hipersexualidade 7,5% - Retirada do Agonista Dopaminérgico	2,5% Transtorno do controle do impulso- recaída em drogadição omitida na avaliação inicial -melhora após 3 meses.
Apatia 5%:Aumento do Agonista Dopaminérgico	melhora
Hipofonia 2,5%:Reprogramação para Bipolar + Fonoterapia	2,5% Hipofonia- melhora parcial com fonoterapia
Parestesia 2,5%: Reprogramação ECP para polo mais dorsal	melhora
Contrações Cápsula Interna: 5% - Reprogramação para Bipolar	melhora
Psicose por 3 meses: 5% - Desligamento da ECP, Quetiapina, Retorno das doses LevodopaPreoperatórias	2,5 % Controlado com Quetiapina
Diplopia olho esquerdo: 2,5%- Reprogramação para Bipolar	melhora
Freezing de marcha: 5%- Reprogramação dos parâmetros - 90 HZ + Fisioterapia com treino de marcha	2,5% Persiste com Freezing da marcha - Treino de equilíbrio e marcha
Infecção/Biofilme: 2,5 %- Desbridamentos múltiplos + antibióticos endovenoso	2,5% Explante -Reimplante* após 6 meses após liberação infectologista

* Começamos a contar os 12 meses após o reimplante. ECP: Estimulação Cerebral Profunda

Apresentamos, conforme ilustrado na tabela 2 acima, o surgimento de complicações precoces em 50% dos casos que, em sua maioria, se resolveu dentro dos primeiros três meses com reprogramação dos parâmetros de estimulação e ajuste medicamentoso, mostrando a importância do manejo especializado multidisciplinar integrado no pós-operatório. Apenas 10% dos pacientes permaneceram com complicações na avaliação de 12 meses pós ECPB-NST, sendo que destes 5% persistiam com distúrbios do equilíbrio e marcha, 2,5% com hipofonia e 2,5% com psicose controlada as custas de quetiapina.

Com relação a complicações infecciosas, 7,5% dos pacientes a apresentaram, sendo que em 5% foi associada a seroma na loja peitoral do gerador que melhorou com punção e antibiótico. Um dos pacientes (2,5%) apresentou infecção recidivante com característica de biofilme, necessitando de explantação de todo o sistema seguido de reimplante em 3 meses após liberação do infectologista.

4.3. Avaliação do Efeito Clínico da ECPB-NST após 12 meses

Tabela 3. Efeitos Clínicos da ECPB-NST após 12 meses.

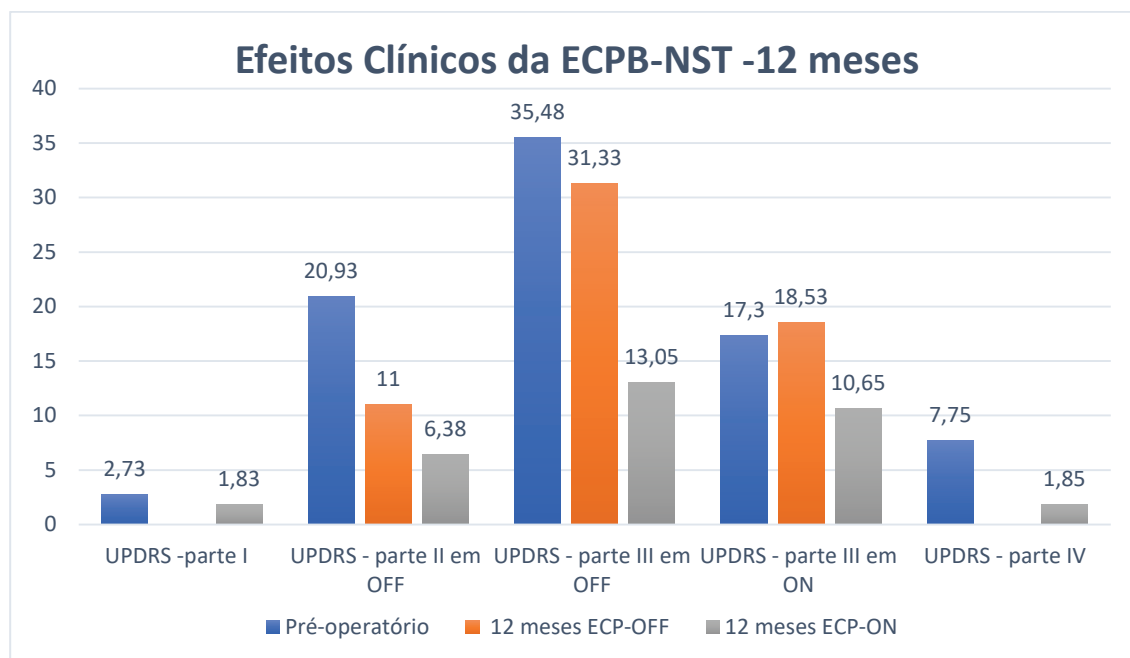
	Pré-operatório	12 meses ECP-OFF	12 meses ECP-ON	Diferença (+ ou - %)
UPDRS - parte I (DP)	2,73 ($\pm 0,93$) ₁	-	1,83 ($\pm 1,03$) ₁	1: - 32,96%
UPDRS - parte II em OFF (DP)	20,93 ($\pm 5,33$) _{2,3}	11 ($\pm 4,03$) ₂	6,38 ($\pm 4,44$) ₃	2: - 47,44%, 3: - 69,51%
UPDRS - parte III em OFF (DP)	35,48 ($\pm 3,17$) _{4,5}	31,33 ($\pm 4,41$) ₄	13,05 ($\pm 4,93$) ₅	4: - 11,69%, 5: - 63,21%
UPDRS - parte III em ON (DP)	17,30 ($\pm 5,22$) ₆	18,53 ($\pm 5,14$) ₇	10,65 ($\pm 4,71$) _{6,7}	6: 7,1%, 7: - 38,43%
UPDRS - parte IV (DP)	7,75 ($\pm 3,26$) ₈	-	1,85 ($\pm 1,54$) ₈	8: - 76,12%
Escala de AVD Schwab e England - OFF (DP)	46% (± 11) ₉	-	83% (± 15) ₉	9: 86,95%
Dose Equivalente de Levodopa em mg (DP)	1437,32 ($\pm 490,21$) ₁₀	-	647,83 ($\pm 321,42$) ₁₀	10: - 54,97%

Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test $P < 0.05$ é considerado significativo, $P < 0,0001$.

UPDRS : *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, AVD: Atividade de Vida Diária,

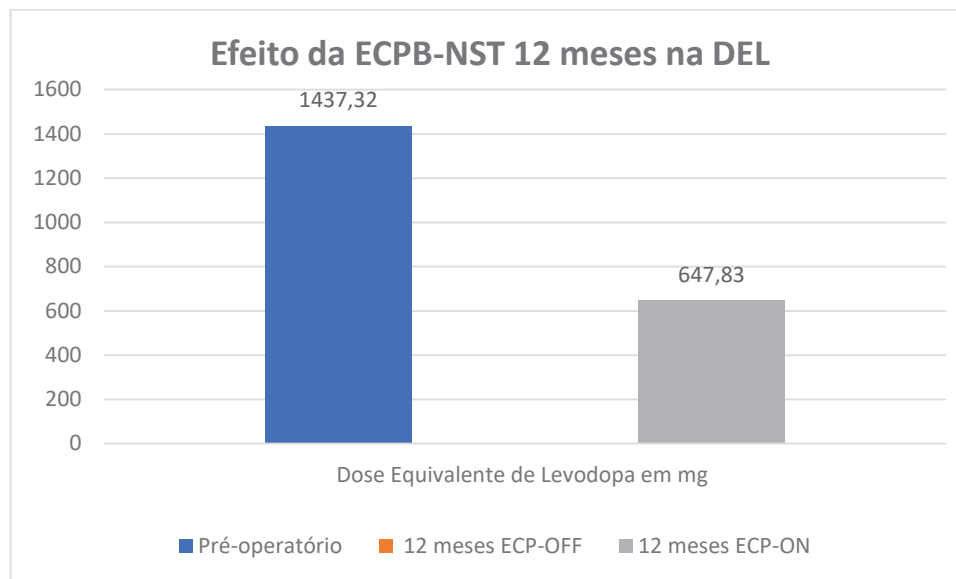
ECPB-NST: Estimulação Cerebral Profunda Bilateral - Núcleo Subtalâmico. ECP OFF: estimulação desligada, ECP ON: estimulação ligada.

Com relação aos efeitos clínicos avaliados, observamos melhora estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) em todas as suas quatro partes, tanto em OFF quanto em ON, após 12 meses de ECPB-NST, conforme demonstrado na Tabela 3 e ilustrado no Gráfico 1. Observamos redução de 63,21% quando comparamos o UPDRS III em OFF PREOP com UPDRS III em OFF ECP ON e de 69,51% quando comparamos UPDRS II em OFF PREOP com UPDRS II em OFF ECP ON. Na escala de AVD de Schwab e England, houve melhora de 86,95%. A redução da DEL após 12 meses de ECPB-NST foi de 54,97% conforme mostrado na tabela 3 e ilustrado no Gráfico 2.

Gráfico 1- Efeitos Clínicos da ECPB-NST -12 meses.

Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test $P < 0.05$ é considerado significativo, $P < 0.0001$.

UPDRS : *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*. ECP OFF: estimulação desligada, ECP ON: estimulação ligada.
ECPB-NST: Estimulação Cerebral Profunda Bilateral - Núcleo Subtalâmico.

Gráfico 2. Efeito da ECPB-NST 12 meses na DEL.

Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test $P < 0.05$ é considerado significativo, $P < 0.0001$

ECPB-NST: Estimulação Cerebral Profunda Bilateral - Núcleo Subtalâmico.

DEL: Dose Equivalente de Levodopa.

4.4 Impacto na Qualidade de Vida PDQ-39 (Total e Dimensões) da ECPB-NST-12 Meses

Tabela 4. Qualidade de Vida pelo PDQ-39 no Pré-operatório e 12 meses Pós-operatório

PDQ-39 – Dimensões e total	Pré-operatório	12 meses Pós-operatório	diferença (%)
Mobilidade (DP)	61,12 (\pm 19,70)	19,37 (\pm 14,92)	-68,30%
Atividades de Vida Diária (DP)	53,23 (\pm 20,49)	17,08 (\pm 12,93)	-67,91%
Bem Estar Emocional (DP)	64,06 (\pm 20,32)	26,25 (\pm 19,01)	-59,02%
Estigma (DP)	54,53 (\pm 16,14)	19,37 (\pm 13,85)	-64,47%
Suporte Social (DP)*	52,29 (\pm 23,03)	47,30 (\pm 21,63)	-9,54%
Cognição (DP)	40,78 (\pm 16,14)	26,71 (\pm 14,22)	-34,5%
Comunicação (DP)	37,7 (\pm 18,87)	17,29 (\pm 17,12)	-54,13%
Desconforto Corporal (DP)	47,71 (\pm 13,99)	15,21 (\pm 11,92)	-68,11%
PDQ-39 total (DP)	54,08 (\pm 8,56)	22,50 (\pm 9,12)	-58,39%

PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire- 39, DP: Desvio Padrão. Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test $P < 0.05$ é considerado significativo. $P < 0,0001$ em todas as dimensões do PDQ-39 exceto em Suporte Social * $P = 0,3248$

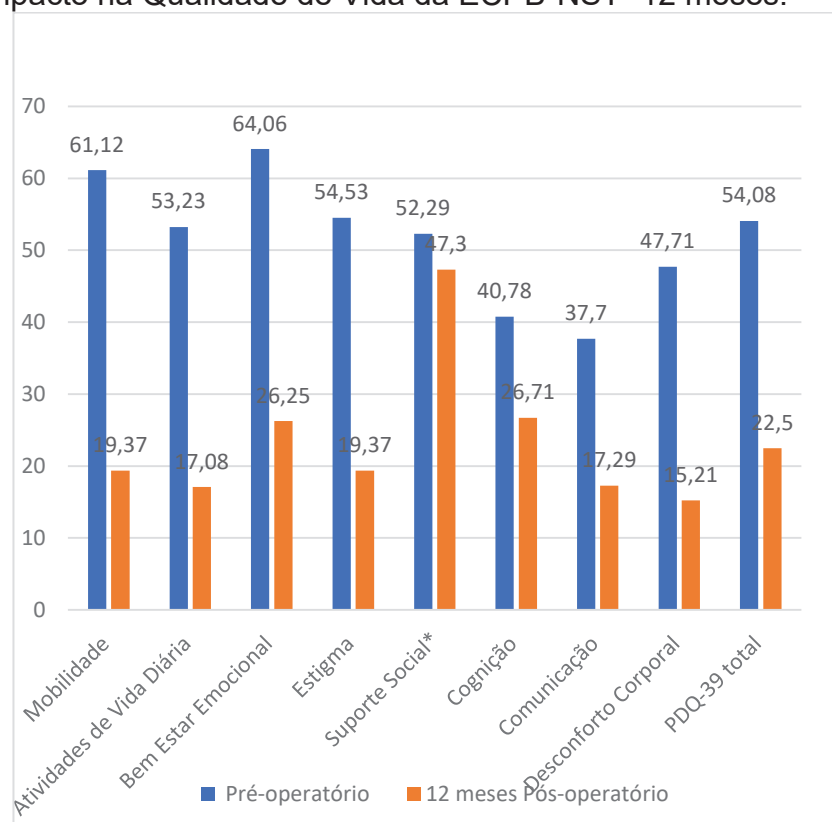
Observamos uma melhora significativa no índice do PDQ-39 total após 12 meses de ECPB-NST com redução média de 58,39%, conforme ilustrado na tabela 4 acima. Todas as dimensões apresentaram redução significativa ($p < 0,0001$), com

destaque para Mobilidade, Atividades de Vida Diária e Desconforto Corporal, com melhoras médias na casa de 68%.

A dimensão Estigma apresentou melhora média de 64,47%. As dimensões Cognição, Comunicação e Bem Estar Emocional apresentaram melhoras médias de 34,5%, 54,13% e 59,02% respectivamente.

A dimensão Suporte Social apresentou melhora média de 9,54%, porém não atingiu significância estatística ($p= 0,3248$), conforme também ilustrado no gráfico 3 abaixo.

Gráfico 3. Impacto na Qualidade de Vida da ECPB-NST -12 meses.

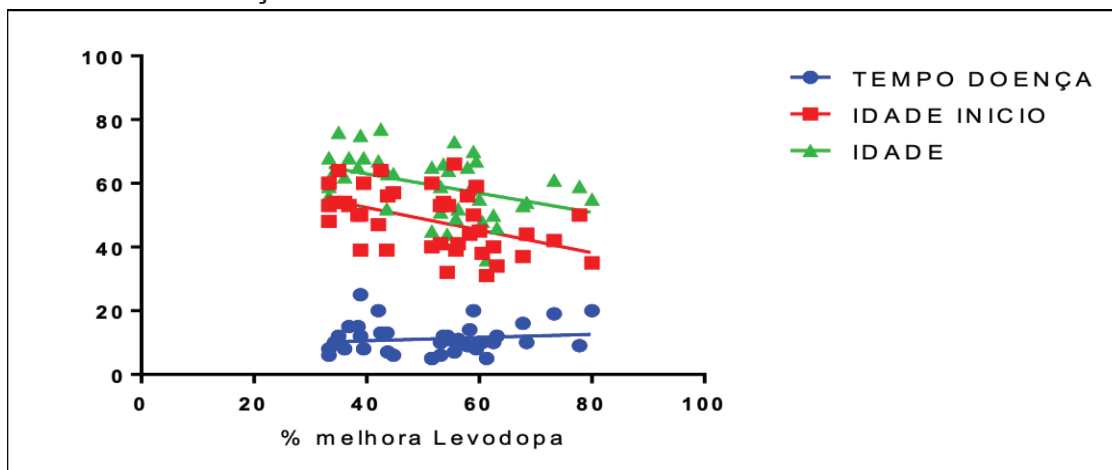


Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test $P < 0.05$ é considerado significativo. $P < 0,0001$ em todas as dimensões do PDQ-39 exceto em Suporte Social * $P=0,3248$. PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire- 39, ECPB-NST: Estimulação Cerebral Profunda Bilateral - Núcleo Subtalâmico.

4.5. Correlações do Teste de Levodopa Pré-operatório (TLP):

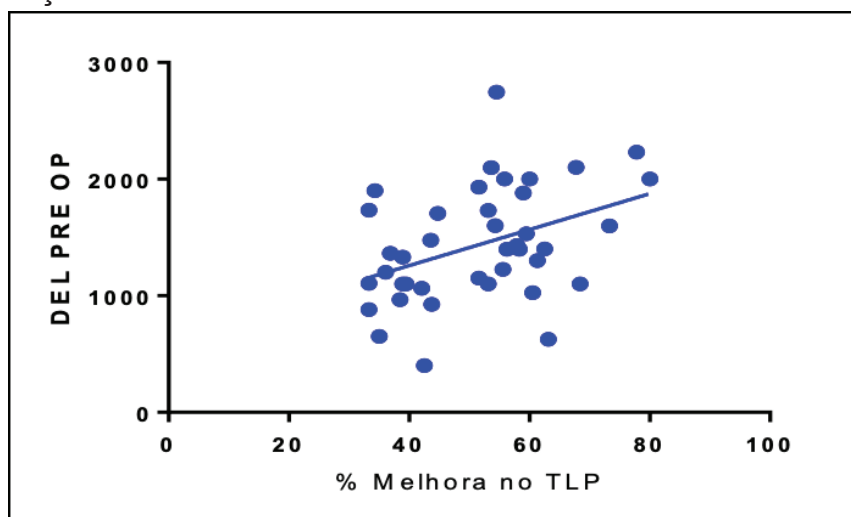
4.5.1. Correlação entre o TLP e Variáveis Clínico-Demográficas Básicas.

Gráfico 4. Correlação entre o TLP com Idade, Idade de Início da Doença e Tempo de Doença.



A análise de Correlação de Pearson mostrou uma correlação negativa moderada e significativa entre a porcentagem de melhora no TLP e a Idade de início da DP e a Idade ($r = -0,4741$, $p = 0,002$ e $r = -0,4024$, $p = 0,0101$ respectivamente).

Gráfico 5. Correlação do TLP com DEL PREOP.

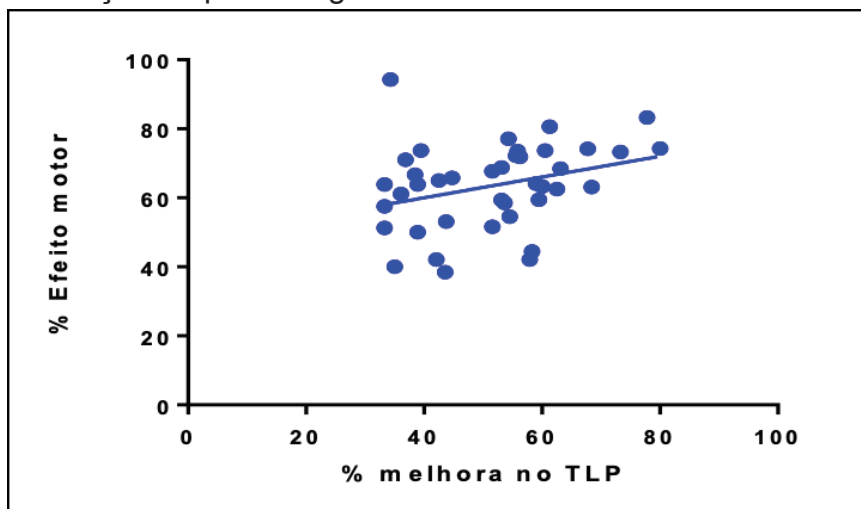


A análise de Correlação de Pearson mostrou uma correlação positivamoderada e significativa entre a porcentagem de melhora no TLP e a DEL PREOP ($r = 0,3999$, $p = 0,0106$).

As demais variáveis clínicas basais como sexo, Tempo de Doença, escala de Hoehn&Yarh e Escala de Schwab&England PREOP não apresentaram correlações significativas.

4.5.2. Correlação do TLP e o Efeito Motor.

Gráfico 6. Correlação da porcentagem de melhora no TLP com o Efeito Motor .



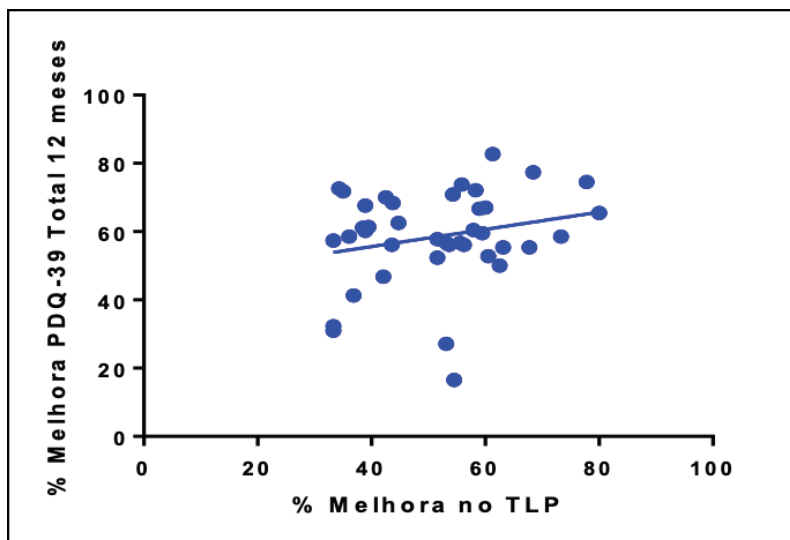
A análise de Correlação de Pearson mostrou uma correlação positiva moderada, porém não significativa, entre a % de melhora no TLP e o Efeito Motor ($r=0,3097$, $p= 0,0518$).

4.5.2.1 Ponto de Corte de 56% no TLP e Efeito Motor.

Realizamos o Teste de t de Student para avaliar a diferença média do Efeito Motor entre os subgrupos de pacientes, obtidos através de análise da curva ROC, que apresentaram melhora do Teste de Levodopa pré-operatório (TLP) inferior a 56% ($49,47 \pm 7,29$) e os que apresentaram melhora superior a 56% ($70,26 \pm 7,68$). Concluimos que a diferença entre os grupos foi considerada extremamente significativa ($p < 0,0001$).

4.5.3. Correlação do TLP e PDQ-39 Total 12 Meses POSOP.

Gráfico 7. Correlação da porcentagem de melhora no TLP com a porcentagem de melhora PDQ-39 Total 12 meses POSOP.



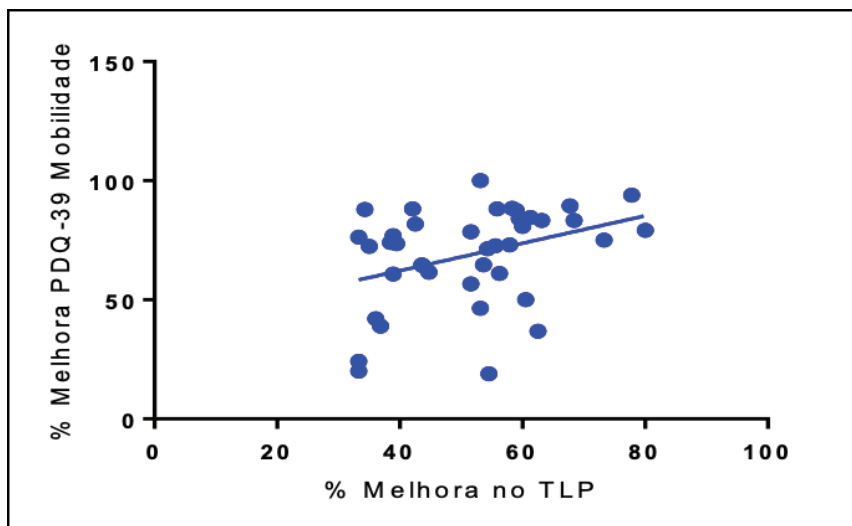
A análise de Correlação de Pearson mostrou uma correlação positiva fraca e não significativa entre a porcentagem de melhora no TLP e a porcentagem de melhora PDQ-39 Total 12 meses POSOP. ($r=0,2316$; $p=0,1504$).

4.5.3.1 Ponto de Corte de 56% no TLP e PDQ-39 Total 12 meses POSOP.

Realizamos o Teste de Mann-Whitney para avaliar a diferença média da porcentagem de melhora do PDQ-39 total entre os subgrupos de pacientes, obtidos através de análise da curva ROC, que apresentaram melhora do Teste de Levodopa Pré-operatório (TLP) inferior a 56% ($64,21 \pm 21,72$) e os que apresentaram melhora superior a 56% ($76,70 \pm 15,81$). Concluímos que a diferença entre os grupos foi considerada significativa ($p=0,0293$).

4.5.4. Correlação do TLP e Dimensões do PDQ-39 12 Meses POSOP.

Gráfico 8. Correlação da porcentagem de melhora no TLP com a porcentagem de melhora PDQ-39 Mobilidade 12 meses POSOP.



A análise de Correlação de Pearson mostrou uma correlação positiva moderada e significativa entre a porcentagem de melhora no TLP e a porcentagem de melhora PDQ-39 dimensão Mobilidade 12 meses POSOP. ($r=0,3587$, $p=0,0231$).

As demais dimensões do PDQ-39 (AVD, Bem Estar, Estigma, Apoio Social, Cognição, Comunicação e Desconforto Corporal) não apresentaram correlações significativas com TLP.

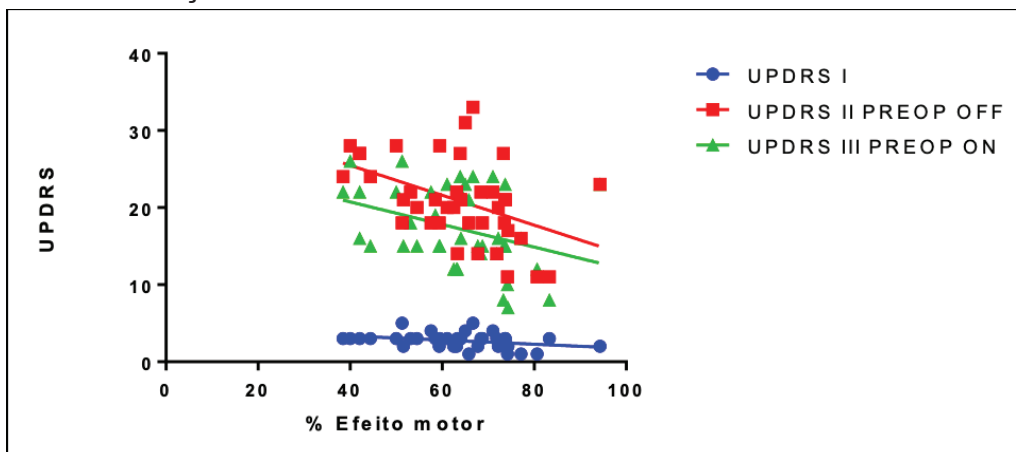
4.6. Correlações do Efeito Motor:

4.6.1. Correlações entre o Efeito Motor e Variáveis Clínicas-Demográficas Básicas.

As variáveis clínicas básicas como Sexo (sem diferença entre sexo masculino e feminino, Teste t Student; $p=0,3174$), Idade, Idade de Início, Tempo de Doença, escala de Hoehn&Yarh em OFF PREOP (correlações negativas fracas), Escala de Schwab&England PREOP e DEL PREOP (correlações positivas fracas) não apresentaram significância estatística.

4.6.2. Correlações entre Efeito Motor e UPDRS PREOP.

Gráfico 9 - Correlação do Efeito Motor com UPDRS PREOP.

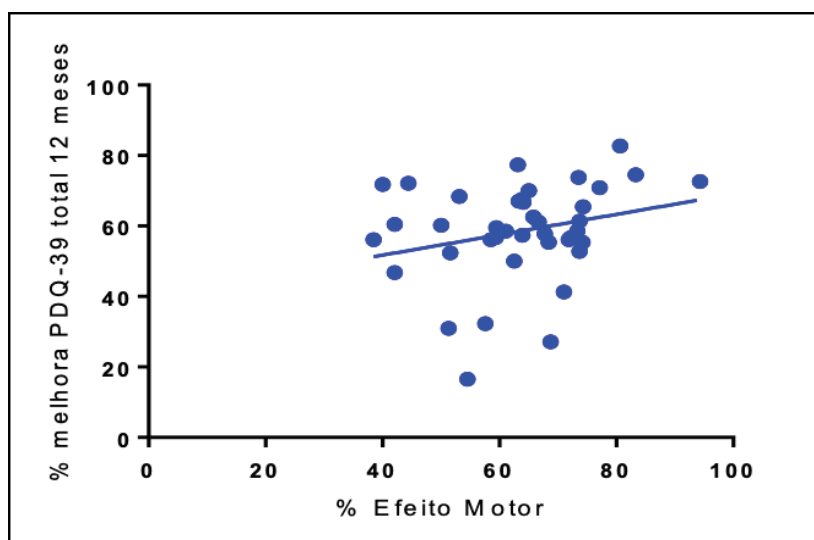


A análise de Correlação de Pearson mostrou uma correlação negativa moderada e significativa entre a porcentagem do Efeito Motor e UPDRS I ($r = -0,3543$, $p = 0,0249$), UPDRS II OFF PREOP ($r = -0,4499$, $p = 0,0036$) e UPDRS III em ON ($r = -0,347$; $p = 0,0283$).

As subescalas UPDRS III PREOP OFF, UPDRS IV PREOP e Schwab&England de AVD PREOP não se correlacionaram estatisticamente com o Efeito Motor.

4.6.3. Correlação entre Efeito Motor e PDQ-39 Total 12Meses.

Gráfico 10 - Correlação do Efeito Motor com porcentagemde melhora PDQ-39 Total 12 meses.



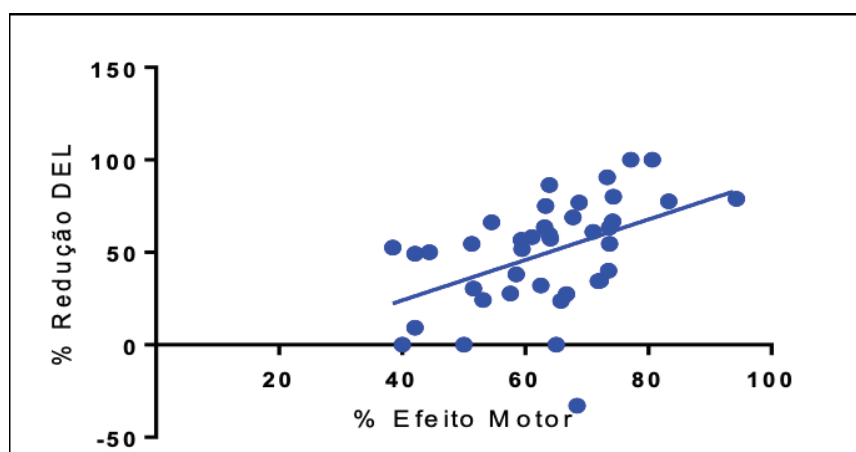
A análise de Correlação de Pearson mostrou uma correlação positiva fraca, porém não significativa ($r=0,258$; $p=0,108$) entre o Efeito Motor e a porcentagem de melhora PDQ-39 Total 12 meses.

4.6.4. Correlações entre Efeito Motor e Dimensões do PDQ-39 12 Meses.

A análise de Correlação de Pearson mostrou uma correlação positiva fraca, porém não significativa entre a porcentagem do Efeito Motor e a porcentagem de melhora PDQ-39 12 meses das dimensões Mobilidade ($r=0,1949$, $p=0,2281$), AVD ($r=0,1049$, $p=0,5195$), Bem Estar ($r=0,273$, $p=0,0883$), Apoio Social ($r=0,09851$, $p=0,5454$), Cognição ($r=0,1558$, $p=0,3372$), Comunicação ($r=0,1653$, $p=0,308$) e Desconforto Corporal ($r=0,04358$, $p=0,7895$). Na dimensão Estigma, a correlação foi negativa fraca e também não significativa ($r= -0,2564$, $p=0,1102$).

4.6.5. Correlação entre Efeito Motor e DEL POSOP.

Gráfico 11. Correlação entre Efeito Motor e a porcentagem de redução de DEL POSOP.



A análise de Correlação de Pearson mostrou uma correlação positiva moderada e significativa ($r=0,4626$; $p=0,0027$) entre a porcentagem do Efeito Motor com a porcentagem de redução de DEL POSOP 12 meses.

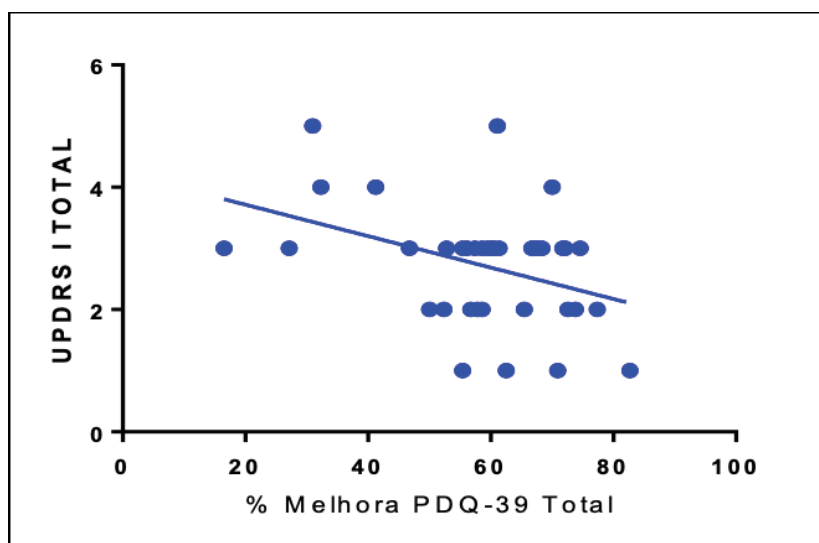
4.7. Correlações do PDQ-39 Total:

4.7.1. Correlação entre PDQ-39 Total e variáveis clínico-demográficas basais.

A análise mostrou correlações negativas fracas e não significantes com sexo masculino ($r = -0,0150$, $p = 0,9264$), idade ($r = -0,1682$, $p = 0,2996$), idade de início ($r = -0,2084$, $p = 0,1969$) e DEL PREOP ($r = -0,1153$, $p = 0,4787$). Com o Tempo de Doença e a Escala Hoehn-Yahr PREOP OFF, as correlações foram positivas fracas e não significantes ($r = 0,07812$, $p = 0,6318$ e $r = 0,004336$, $p = 0,9788$ respectivamente).

4.7.2: Correlação entre PDQ-39 Total e UPDRS PREOP.

Gráfico 12. Correlação entre Qualidade de Vida (PDQ-39 Total) e UPDRS I PREOP.



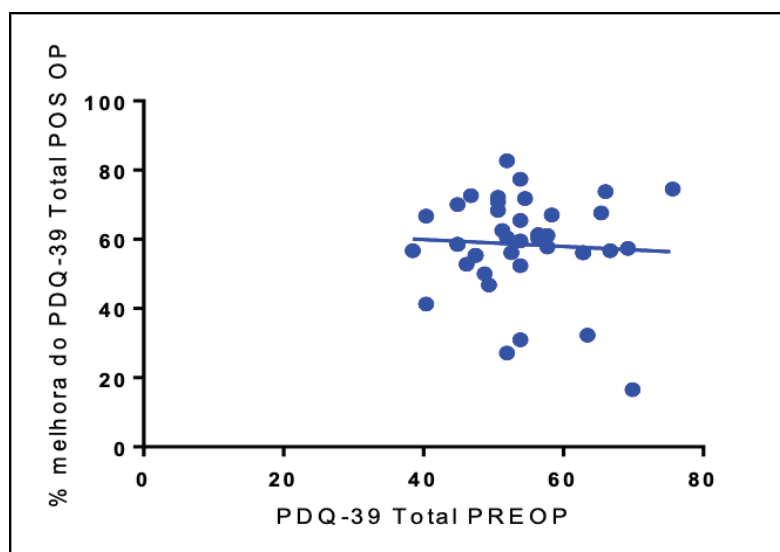
A análise mostrou correlação negativa moderada e significativa entre a subescala UPDRS I PREOP e PDQ-39 total ($r = -0,382$, $p = 0,015$).

Assubescalas UPDRS II em OFF, UPDRS III em OFF e AVD de Schwab&England PREOP apresentaram correlações positivas fracas, porém não significantes ($r = 0,0984$, $p = 0,6687$; $r = 0,9654$, $p = 0,5534$ e $r = 0,09358$, $p = 0,5658$ respectivamente) e para as subescalas UPDRS III PREOP ON e UPDRS IV PREOP

apresentaram correlações negativas fracas e também não significantes ($r = -0,174$, $p = 0,2828$ e $r = -0,1488$, $p = 0,3594$ respectivamente).

4.7.3: Correlação entre PDQ-39 Total PREOP e a porcentagem de melhora do PDQ-39 Total POSOP 12 meses.

Gráfico 13. Correlação entre PDQ-39 Total PREOP e a porcentagem de melhora do PDQ-39 Total POSOP 12 meses.

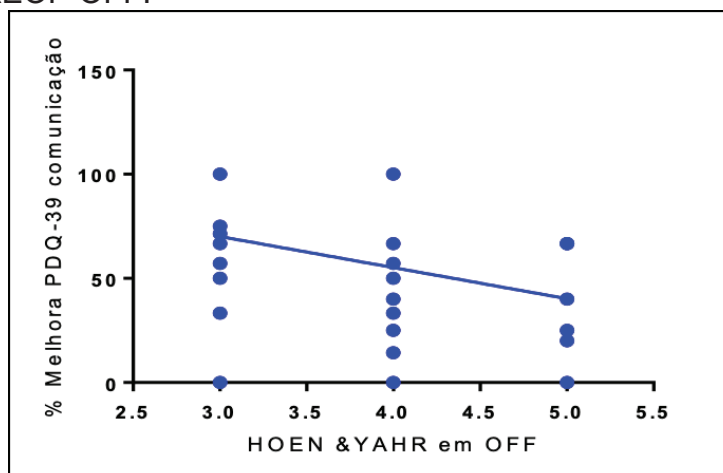


A análise mostrou correlação negativa fraca e não significante entre PDQ-30 Total PREOP e a porcentagem de melhora do PDQ-39 Total POSOP 12 meses ($r = -0,06161$, $p = 0,7057$).

4.8. Correlações das Dimensões do PDQ-39

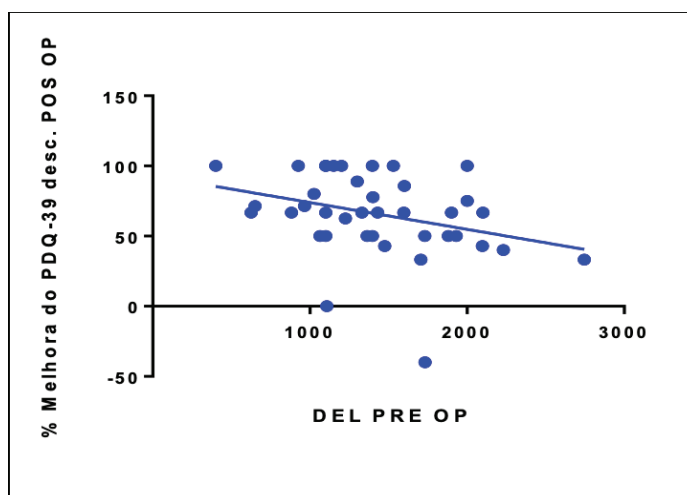
4.8.1. Correlações entre a porcentagem de melhora das dimensões do PDQ-39 -12 meses e variáveis clínicas demográficas básicas.

Gráfico 14. Correlação entre PDQ-39 Comunicação e Escala de Hoehn&Yahr PREOP OFF.



A análise mostrou correlação negativa moderada e significativa ($r = -0,3249$ $p = 0,0408$).

Gráfico 15. Correlação entre PDQ-39 Desconforto Corporal e DEL PREOP.

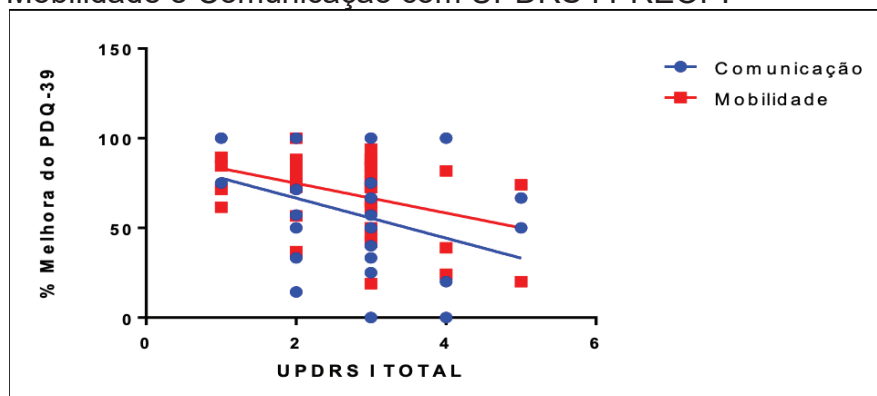


A análise mostrou correlação negativa moderada e significativa ($r = -0,3216$ $p = 0,043$).

As demais variáveis clínicas basais, como sexo, idade, tempo de doença e idade na cirurgia, não mostraram correlações significantes com nenhuma das dimensões do PDQ-39 POS OP 12 meses.

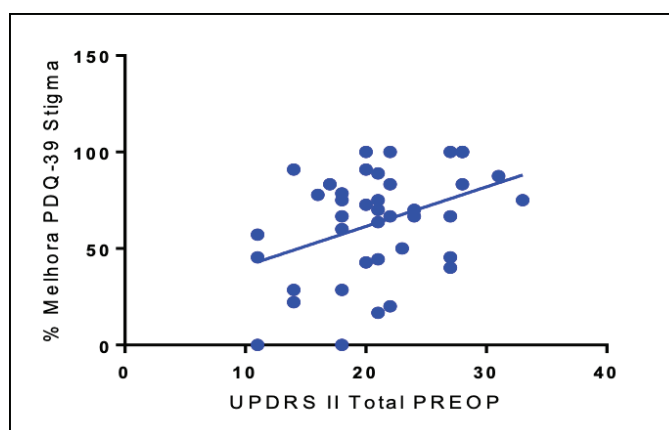
4.8.2. Correlações entre a porcentagem de melhoradas dimensões do PDQ-39 -12 meses e UPDRS PREOP.

Gráfico 16. Correlação entre a porcentagem de melhora das dimensões do PDQ-39 Mobilidade e Comunicação com UPDRS I PREOP.



A análise mostrou correlação negativa moderada e significativa entre as dimensões Mobilidade ($r = -0,3785$, $p = 0,016$) e Comunicação ($r = -0,3247$ e $p = 0,041$) e o UPDRS I PREOP.

Gráfico 17 - Correlação entre a porcentagem de melhora PDQ-39 Estigma com UPDRS II OFF PREOP.



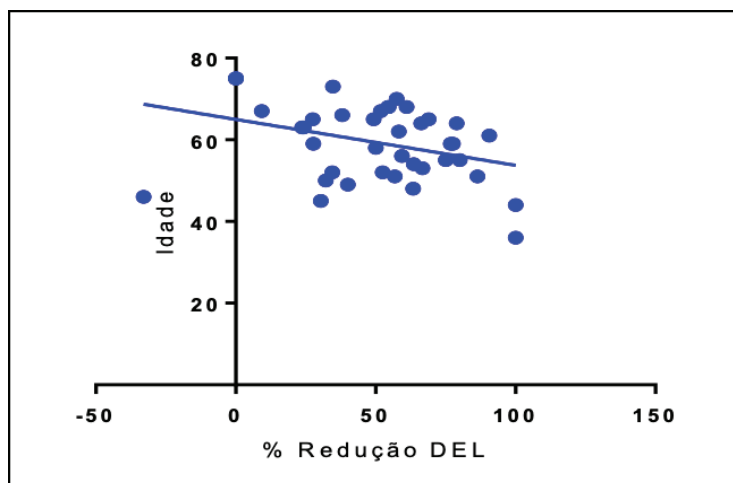
A análise mostrou correlação positiva moderada e significativa entre a dimensão Estigma ($r = 0,3928$, $p = 0,0122$).

As demais subescalas do UPDRS não mostraram correlações significantes com nenhuma das dimensões do PDQ-39 POS OP 12 meses.

4.9. Correlações da redução da DEL POSOP.

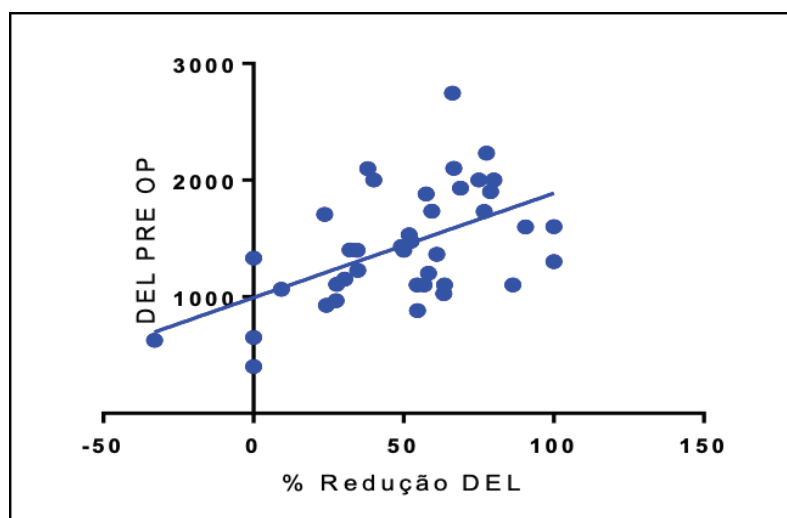
4.9.1. Correlação entre a porcentagem de redução da DEL POSOP e variáveis clínicas basais.

Gráfico 18. Correlação entre porcentagem de redução de DEL e Idade.



A análise mostrou correlação negativa moderada e significativa entre a porcentagem de redução de DEL e Idade ($r = -0,3494$, $p = 0,0271$).

Gráfico 19. Correlação entre porcentagem de redução de DEL e DEL PREOP.



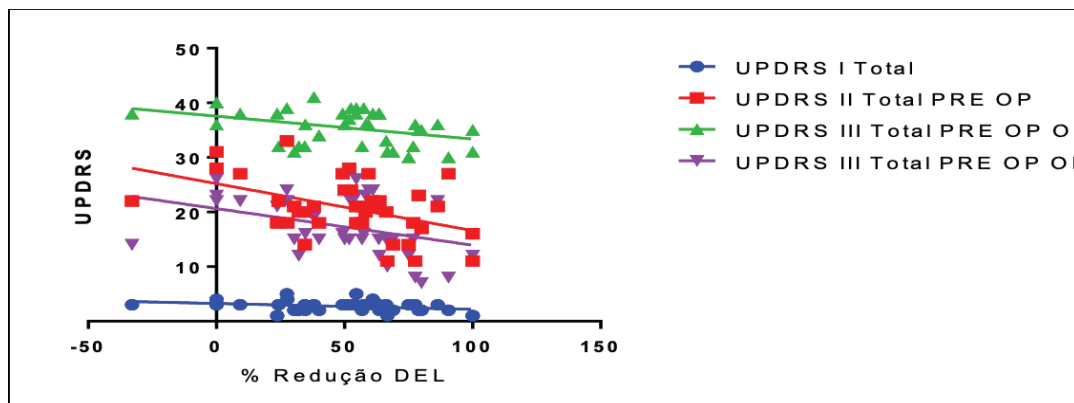
A análise mostrou correlação positiva moderada e significativa entre a porcentagem de redução de DEL e DEL PREOP ($r = 0,5337$, $p = 0,0004$).

As demais variáveis clínicas basais, como sexo, tempo de doença, idade na cirurgia e Escala Hoehn & Yahr OFF PREOP, não se correlacionaram com a

porcentagem de redução de DEL.

4.9.2. Correlação entre a porcentagem de redução da DELPOSOP e UPDRS PREOP.

Gráfico 20. Correlação entre porcentagem de redução de DEL e UPDRS PREOP.

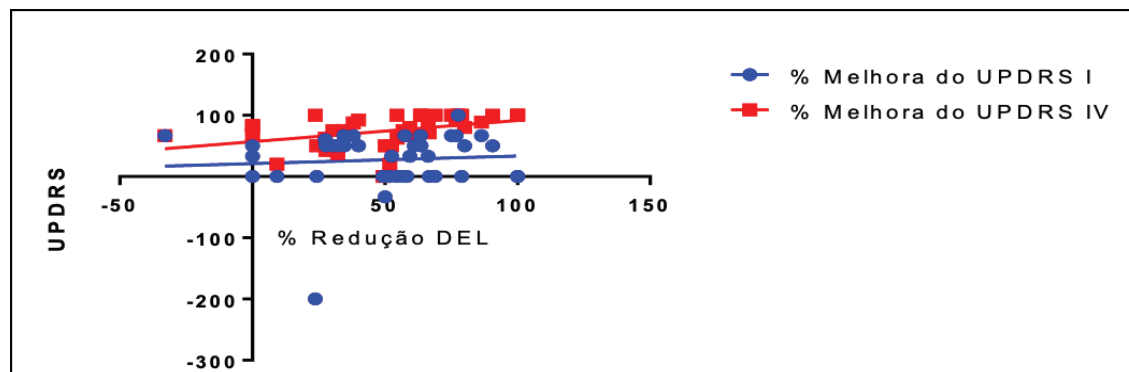


A análise mostrou correlação negativa moderada e significativa entre a porcentagem de redução de DEL e UPDRS I PREOP ($r = -0,3354$, $p = 0,0343$), UPDRS II OFF PREOP ($r = -0,4721$, $p = 0,0021$), UPDRS III PREOP OFF ($r = -0,3863$, $p = 0,0138$) e UPDRS III PREOP ON ($r = -0,375$, $p = 0,0171$).

Não houve correlação significativa entre a porcentagem de redução de DEL e UPDRS IV PREOP ($r = 0,1987$ e $p = 0,2191$).

4.9.3. Correlação entre a porcentagem de Redução de DEL e a porcentagem de Melhora UPDRS I e IV.

Gráfico 21.Correlação entre a porcentagemde redução de DEL e a porcentagemde melhora UPDRS I e IV.



A análise mostrou correlação positiva moderada e significativa entre a porcentagem de redução de DEL e a porcentagem de melhora UPDRS IV ($r= 0,4027$, $p=0,01$) e correlação positiva fraca e não significativa entre a porcentagem de redução de DEL e porcentagem de melhora da UPDRS I ($r= 0,07565$, $p= 0,6427$).

5. DISCUSSÃO:

5. Discussão:

5.1. Demografia e Características Clínicas Basais:

Aproximadamente 0,3% da população geral tem DP e sua prevalência aumenta exponencialmente com a idade: 0,3% daqueles com idade entre 55 e 64 anos, 1% daqueles entre 65 e 74 anos, 3,1% daqueles entre 75 e 84 anos e 4,3% para aqueles entre 85 e 94 anos. Cinco a 10% dos pacientes apresentam sintomas antes dos 40 anos.^{104,79}

A identificação de mais de dez loci genéticos autossômicos dominantes e recessivos tem estabelecido a DP como um distúrbio de movimento com uma base genética considerável ao menos em uma parcela dos doentes. Quatro das formas conhecidas como *Parkin*, *PINK1*, *DJ1* e *LRRK2* podem se apresentar clinicamente com Parkinson Idiopático e perfazem cerca de 1 % de todos os pacientes com DP. Contudo, todas as formas monogênicas combinadas explicam somente cerca de 20% dos casos de instalação precoce antes dos 40 anos e menos de 3% dos casos de instalação tardia.¹⁰⁶

O nosso estudo traz uma amostra brasileira de 40 pacientes com DP na fase intermediária (Escala de Hoehn & Yahr em OFF de $3,77 \pm 0,69$) representativa da realidade do nosso serviço.

A nossa casuística é composta predominantemente de Homens (72,5%) com idade média 59,4 ($\pm 9,41$) anos um pouco acima da metanálise de Kleiner-Fisman⁶⁴ e colaboradores em 2006, em que a idade média no momento da cirurgia foi de 58,6 ($\pm 2,4$) anos. A nossa amostra apresenta 9,17 ($\pm 3,6$) anos de escolaridade, representando a realidade social brasileira em nossa região e sendo superior a 7,5 ($\pm 4,5$) anos de escolaridade publicada em série brasileira de Heluani e colaboradores em 2012.⁷⁰

A nossa amostra iniciou a DP com 48,3 (\pm 9,46) anos de idade em média e foi operada por flutuações motoras refratárias ao ajuste medicamentos após 11,17 (\pm 4,68) anos em média do início da doença, cerca de três anos a menos do que a metanálise de 2006⁶⁴, que mostrava uma duração da DP de 14,1 (\pm 1,6) anos, indicando que o conhecimento sobre os efeitos clínicos da ECP aumentou na última década e vem fazendo com que os neurologistas encaminhem seu pacientes para cirurgia um pouco mais cedo. Este fato pode ser corroborado por um achado de UPDRS III em OFF de 35,48 (\pm 3,17), o que mostra pacientes moderadamente comprometidos em OFF.

Zetucky e colaboradores, em 1985,¹²⁰ sugeriram e, depois, Jankovic em 1990, com estudo DATATOP,¹²¹ confirmaram que diferentes fenótipos clínicos podem ter diferentes prognósticos, com prognósticos clínicos piores em pacientes com bradicinesia, rigidez, instabilidade postural e distúrbios da marcha e um curso mais leve em pacientes com características clínicas com tremor predominante. Não fizemos análise separada das pontuações da UPDRS para estudar especificamente cada sintoma motor em nossa casuística pois queríamos avaliar o efeito clínico global da escala UPDRS .

Kempster e colaboradores, em 2007, investigaram a relação entre idade na instalação da DP, heterogeneidade nos padrões de resposta a terapias dopaminérgicas e no curso clínico da DP, observando que pacientes jovens com flutuações motoras severas mostram uma evolução de doença mais lenta que pacientes mais velhos sem flutuações, mesmo em ambos os grupos que alcançaram curso clínico similar em idade similar.^{106,107}

Com relação à Escala Clínica UPDRS basal pré-operatória, a nossa amostra apresentou-se com 2,73 (\pm 0,93) na parte I – Estado Mental, Comportamento e Estado Emocional, 20,93 (\pm 5,33) na parte II – Atividades da Vida Diária, 35,48 (\pm

3,17) na parte III – Motor em OFF, 17,30 (\pm 5,22) na parte III – Motor em ON, 7,75 (\pm 3,26) na parte IV – Complicações da Terapia e a escala de Schwab & England de AVD foi de 46% (\pm 11), características estas semelhantes às apresentadas em outros estudos da literatura, mostrando comprometimento tanto dos aspectos motores quanto das AVDs, além das complicações do tratamento medicamentoso que refletem as flutuações motoras, a porcentagem do dia em períodos de OFF e a distonia do OFF, que são algumas das principais causas do encaminhamento para cirurgia devido a sua refratariedade clínica. Uma limitação ao nosso estudo foi a ausência de preenchimento de um diário motor que daria informações interessantes sobre o efeito da ECPB-NST sobre a diminuição do tempo em OFF e do tempo em ON com discinesias, como previamente descrito.⁵⁴

Com relação ao tratamento medicamentoso pré-operatório, nossa casuística usava em média 1437,32 mg (\pm 490,21) em Doses Equivalentes de Levodopa (DEL) e, quando submetida ao Teste de Levodopa Pré-operatório (TLP), apresentou redução média de 51,59% (\pm 12,72) entre os escores de UPDRS-III em OFF para ON, o que os habilitou a serem submetidos a ECPB-NST, sendo que todos apresentavam melhora superior a 30%, o que foi considerado como critério de inclusão desta tese por ser de amplo conhecimento que a resposta dopaminérgica é um dos principais preditores do resultado cirúrgico.¹⁰⁹ Interessante citar que dois pacientes (5%) com fenótipo de predomínio tremorigênico não estavam usando levodopa aos 12 meses de ECP-NST na nossa casuística o que certamente contribuiu para a redução importante da dose média total.

5.2 :Complicações Perioperatória e Pós-operatórias

Descrevemos, conforme demonstrado no **Quadro 1**, complicações perioperatórias em 15 pacientes (37,5%), sendo a hipertensão arterial

intraoperatória a mais frequente, tendo ocorrido em seis pacientes (15%), para os quais foi necessário o uso de nitroprussiato de sódio endovenoso em bomba de infusão e controle rigoroso da pressão arterial pela Equipe de Anestesia através de medida invasiva. Esta técnica se tornou rotina em nosso serviço devido a evidências de literatura de que uma pressão arterial sistólica maior que 130 mm Hg está associada a maior risco de hemorragia cerebral e devido à ocorrência de um caso hemorragia intracerebral grave associado a pico hipertensivo durante um caso de ECP unilateral-NST . Vale ressaltar que não tivemos nenhum caso de hemorragia na nossa casuística ECP-NST bilateral, apesar de existirem relatos de 1 a 3,9% em revisão sistemática da literatura,⁵³ com risco de sequela graves e óbito em 0,5%.

Associamos empiricamente o aumento da pressão arterial intraoperatória à presença de hipertensão arterial prévia, ansiedade pelo procedimento cirúrgico, idade avançada e ao fato de se realizar a cirurgia em OFF. Não realizamos a análise destas correlações no escopo desta tese por ser objetivo de outro estudo em andamento do nosso Serviço de Neurocirurgia Funcional.

Vários centros têm feito esforços para reduzir os efeitos adversos sérios. Zrinzo e colaboradores¹¹⁰ fizeram uma revisão sistemática das complicações hemorrágicas na neurocirurgia funcional e apresentaram uma série com 214 doentes submetidos à cirurgia para ECP. Nesta revisão, a incidência de hemorragia foi 5%, assintomática em 1,9%, sintomática em 2,1%, e com déficit permanente ou morte em 1,1% dos doentes. Os fatores com maior relação com hemorragia foram a idade avançada, a hipertensão, a utilização de microrregistro intra-operatório da atividade celular, o número de trajetos utilizados para registro e o envolvimento de sulcos ou dos ventrículos nos trajetos. Na série dos autores citados, a implantação dos eletrodos foi guiada por imagem, sem registro da atividade neuronal, e com confirmação da posição dos eletrodos com ressonância magnética pós-operatória.

Nesta série, sem utilização de registro intraoperatório e com implantação guiada por imagem, a incidência de hemorragia intracraniana foi 0,9%, sintomática em 0,5% dos casos, e não existiram sequelas permanentes.

Diferentemente do estudo de Zrinzo e colaboradores¹¹⁰ numa publicação recente em 220 doentes tratados com ECP¹³⁰ em que foi encontrada hemorragia sintomática em 1,81% dos doentes, a maioria com recuperação dos sintomas, não existiu relação entre hemorragia e o número de trajetos para registro da atividade celular, nem relação entre hemorragia e a idade.

A presença de confusão mental e desorientação ocorreu em cinco (12,5%) dos seis pacientes que tiveram Hipertensão Arterial durante a cirurgia e, além das medidas previamente descritas, foi necessário aumento da dose de dexmetomidina, que é droga de escolha no nosso serviço para sedação consciente durante o procedimento por ter menor influência na taxa de disparo neuronal observada durante o Microrregistro.

Dos cinco pacientes (12,5%) com desorientação/confusão mental perioperatória, dois (5%) pacientes mantiveram o quadro de alucinações e desorientação pós operatória, sendo necessária a introdução de Quetiapina na dose de 25mg via oral à noite no primeiro paciente e 100 mg via oral à noite no segundo paciente, além de deixar desligado a ECP por um mês e promover o retorno das medicações parkinsonianas prévias.

Como descrito na **Tabela 2**, os dois pacientes melhoraram da psicose até o terceiro mês da cirurgia, porém foi necessário o uso contínuo de 50 mg de Quetiapina no segundo paciente (2,5%). Anderson e colaboradores, em 2005,⁵⁴ realizaram uma comparação duplo cega de ECPB-NST e ECPB-GPi em 20 pacientes e, apesar de a melhora motora no UPDRS III ter sido equiparável entre os

grupos, os autores relataram que dois pacientes submetidos a ECPB-NST apresentaram alteração cognitiva e comportamental persistente após 12 meses.

A literatura associa a presença de confusão mental e desorientação ao fato de realizar a cirurgia de longa duração em OFF e a possíveis trajetórias do eletrodo cruzando a cabeça do núcleo caudado.⁵⁴ Porém, não estudamos esta correlação nos nossos pacientes por dificuldade de resgatar todos os exames de RM pós-operatórios na nossa série necessários para esta análise.

Um dos pacientes (2,5%) apresentou ataque de pânico ainda na fase de cálculo das coordenadas do alvo e optamos por uma variante da técnica cirúrgica acordada, realizando, por necessidade da situação intraoperatória, anestesia geral e verificação do alvo por controle de imagem pós-operatório imediato ainda com o Halo de estereotaxia para checar a acurácia com a fusão com a RM pré-operatória.

Um estudo randomizado de 2006⁵⁵ mostrou que os eventos adversos sérios foram mais frequentes no grupo operado, incluindo uma morte por hemorragia intracerebral bem como um suicídio. Já o número total de eventos adversos foi maior entre pacientes no grupo tratamento medicamentoso. Um paciente desse grupo faleceu de um acidente de carro durante episódio psicótico.

Outro paciente da nossa casuística (2,5%) apresentou apraxia da abertura ocular que foi associada empiricamente ao longo tempo em OFF pelo procedimento cirúrgico e melhorou no primeiro pós-operatório após retorno das doses de levodopa associado à ligação precoce do ECPB-NST.

Tivemos também um caso (2,5%) de Hiperpirexia-Parkinsonismo que, devido à sua raridade e complexidade, foi relatado separadamente em artigo original (vide **Anexo 9**).

Houve necessidade de reposicionamento intraoperatório do eletrodo em seis pacientes (15%) por efeitos adversos da estimulação, sendo três pacientes por

contrações capsulares (7,5%), dois pacientes (5%) por diplopia e um paciente (2,5%) por parestesia. Concluímos, portanto, que nem sempre a melhor trajetória no microrregistro neuronal vai ser a escolhida para a implantação definitiva do eletrodo e sim a que apresente melhor efeito clínico com maior janela terapêutica, permitindo ajustes ao longo do tempo com a progressão da DP. Não houve necessidade de reposicionamento pós-operatório dos eletrodos, apesar de a necessidade de reprogramação dos parâmetros por efeitos adversos da estimulação nos primeiros três meses ter ocorrido em dez pacientes (25%).

Acreditamos que as novas gerações de eletrodos direcionais e de geradores com capacidade de estimulação em corrente constante e independente a cada um dos oito polos e com larguras de pulso menores que os tradicionais 60 milissegundos possam apresentar efetividade clínica similar, ou mesmo superior, além de facilitar o manejo pós-operatório de efeitos adversos induzidos pela estimulação, porém às custas de um tempo maior gasto nas sessões de programação. Estudos recentes^{144,145} com novos sistemas chamados de “alça fechada” com estimulações sincronizadas com o movimento (*adaptive DBS*) mostram resultados motores promissores, além de otimizarem o consumo de energia das baterias, barateando os custos da técnica no longo prazo e evitando risco de infecções na troca do gerador ou mesmo complicações relacionadas a parkinsonismo agudo após término inesperado da bateria.

Entre os efeitos adversos mais frequentes da estimulação tivemos a discinesia de difícil controle em três pacientes (7,5%), que foi manejada com redução mais agressiva que 30% da dose de levodopa pré-operatória no primeiro mês e reprogramação da ECP para polo mais dorsal, visando estimular a zona incerta acima do NST. Um desses pacientes (2,5%) apresentou surgimento de quedas, sendo manejado além das reprogramações frequentes com treino

fisioterapêutico de equilíbrio e marcha. Dois pacientes (5%) apresentaram sintomas de apatia transitória no pós-operatório associada à redução importante nas doses de levodopa acima de 30% e foram manejados com reintrodução/aumento de agonistas dopaminérgicos.

Houve necessidade de reprogramação do eletrodo de monopolar para bipolar em cinco pacientes (12,5%) para melhorar os efeitos adversos que consistiram em estimulação capsular em dois pacientes (5%), diplopia em um paciente (2,5%), parestesia em um paciente (2,5%) e hipofonia em um paciente (2,5%), sendo que neste último paciente a melhora foi apenas parcial, havendo a necessidade de acompanhamento fonoaudiológico intensivo.

Além disso, três pacientes (7,5%) apresentaram transtorno do controle do impulso e desinibição transitória manejada com sucesso com a retirada dos agonistas dopaminérgicos. Infelizmente, um dos pacientes (2,5%) apresentou recaída após quatro meses de drogadição em cocaína omitida previamente na avaliação pré-operatória. O quadro foi manejado com ajuda do psiquiatra, apresentando nova remissão após três meses.

O comportamento da depressão e outros sintomas cognitivos não foram avaliados no escopo desta tese por já terem sido estudados no nosso serviço em tese de 2016 por Borges.¹⁰² Os outros sintomas não motores não foram avaliados sistematicamente em nossa série.

Dois pacientes (5%) apresentaram persistência do congelamento (*Freezing*) da marcha, sendo que um (2,5%) deles melhorou com ajuste dos parâmetros e o outro (2,5%) persiste com vários episódios de congelamento da marcha em ON mesmo com ECP em baixa frequência (60-90Hz) e treino de marcha intensivo.

Com relação à infecção, ocorreu seroma em loja de gerador peitoral de dois pacientes (5%), o que foi manejado com sucesso com punção e antibioticoterapia

guiada por cultura. Outro paciente (2,5%) desenvolveu infecção/biofilme, sendo manejado com desbridamentos múltiplos e antibiótico endovenoso por três meses (paciente se recusava a explantar o sistema devido ao ótimo resultado clínico). Porém, após recidivas frequentes, houve necessidade da e retirada do sistema. Após explantação, uso de antibiótico prolongado por 4 semanas e liberação posterior pelo infectologista, paciente foi submetido a reimplante, com manutenção do ótimo efeito clínico previamente obtido.

Comparando com a literatura,¹¹² nossa casuística apresentou taxas de infecção/rejeição do sistema em três pacientes (7,5%), taxas estas que são normalmente mais frequentes na região do gerador peitoral, variando de 3 a 9% dos casos e somente um paciente (2,5%) precisou ser explantado para posterior reimplante.

O relato das complicações nesta tese deve-se à necessidade de demonstrar a complexidade da terapia de ECP para Parkinson que envolve acurácia no implante e manejo das complicações peri- e pós-operatórias, reforçando a recomendação de Brandão e colaboradores⁷⁷ de que a ECP, para ter melhores resultados, deve ser realizada em Centros Terciários de Neurocirurgia Funcional Estereotáctica com equipe multidisciplinar experiente no manejo pré-, peri- e pós-operatório.

5.3. Efeitos Clínicos da ECPB-NST após 12 meses:

Em relação à escala UPDRS basal, obtivemos em casuística após 12 meses de ECPB-NST a redução estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) em todas as pontuações da UPDRS em suas quatro partes (vide **Tabela 3**).

Na comparação avaliando a UDPRS II em OFF e a UPDRS III em OFF PREOP com UPDRS II MED OFF ECP ON e UPDRS III MED OFF ECP ON, obtivemos redução de 20,93 ($\pm 5,33$) para 6,38 ($\pm 4,44$), mais de 14 pontos e de 35,48

($\pm 3,17$) para 13,05 ($\pm 4,93$), mais de 22 pontos, respectivamente. Em metanálise de 2006,⁶⁴ encontrou-se redução média um pouco diferente de 13,3 pontos no UPDRS II e 27,55 no UPDRS III. Schrag e colaboradores, em 2006, mostraram que uma redução de 5 pontos na escala UPDRS tem resultado clinicamente significativo¹¹⁶.

Comparando os dados de UPDRS-III motor da revisão sistemática publicada por Hamani e colaboradores em 2005,⁵³ que apresentavam melhora de 56% no UPDRS -III OFF PREOP em relação ao UPDRS-III MED OFF ECP ON após 12 meses, com a nossa casuística, observamos resultado ligeiramente superior de 63,21% em favor da nossa série, fato este que atribuo em parte a uma evolução dos métodos de imagem pré-operatória com incorporação da RM de 3.0 tesla e softwares de fusão de imagens que permitem uma melhor acurácia na obtenção das coordenadas estereotáticas diretas do alvo, além do refinamento e curva de aprendizado com as técnicas de microrregistro, permitindo acessar boas trajetórias passando pela porção sensório-motora do NST. Além disso, operamos nossos pacientes em média (11,17 anos) com três anos a menos de tempo de DP do que a média (14,1 anos) da metanálise de 2006,⁶⁴ em fase intermediária (Escala de Hoehn & Yahr em OFF de $3,77 \pm 0,69$) e moderadamente comprometidos com UPDRS III em OFF de 35,48 ($\pm 3,17$).

Mesmo não tendo dados de localização dos eletrodos em RM de controle de todos os pacientes de nossa casuística, podemos afirmar que a ECPB-NST na nossa amostra foi considerada efetiva por apresentar UPDRS III MED OFF ECP ON menores do que a UPDRS III PREOP ON. Nossos dados foram surpreendentemente 32% superiores à expectativa do UPDRS III ON. Esperávamos que a UPDRS III MED OFF ECP ON 12 meses fosse igual a ou pelo menos cerca de 70 a 90% da UPDRS III ON PREOP e justificamos este achado por uma exaustiva busca por parâmetros de estimulação que obtivessem o melhor efeito clínico, equilibrando as

necessidades individuais de medicação e de estimulação e valorizando as queixas dos pacientes, além de um possível efeito residual e prolongado de agonistas dopaminérgicos e da levodopa, contribuindo para este resultado mais favorável mesmo com 12 horas sem medicação dopaminérgica, como preconizado na avaliação em OFF.

Comparando o UPDRS III OFF PREOP com o UPDRS III OFF MED ECP OFF 12 meses, observamos diferença estatística significativa de -11,69% ($p < 0,0001$) e justificamos este fato pela presença mecânica do eletrodo implantado, além da observação na prática de que grande parte dos pacientes apresentam uma latência de retorno dos sintomas motores como rigidez, bradicinesia e alterações de marcha de vários minutos ou horas, exceto o tremor, que volta mais rapidamente. Pode ter ocorrido também algum efeito residual de agonistas dopaminérgicos, ou mesmo da levodopa, influenciando este resultado.

Outro ponto que merece destaque nos nossos resultados é o fato de observamos uma progressão significativa de + 7,11% ($p < 0,0001$) dos valores de UPDRS III em ON PREOP para UPDRS III ON ECP OFF após 12 meses. Mesmo levando em conta os possíveis efeitos residuais da ECP e presença mecânica do eletrodo citados acima, os dados mostram que provavelmente ocorreu uma progressão pequena da DP.

Os doentes com DP tratada com ECP-NST apresentam agravamento progressivo dos sintomas motores, sobretudo dos sintomas axiais, o que corresponde à progressão da doença. No entanto, fatores ligados à ECP e ao manejo dos doentes no pós-operatório, como a redução da medicação, podem contribuir para esse agravamento. Citamos na discussão sobre as complicações na nossa casuística que um paciente apresentou piora de quedas associado a redução

da levodopa para controle das discinesias e outro não melhorou o congelamento da marcha.

Portanto, apesar de existirem evidências experimentais favoráveis,^{114,115} a ECPB-NST não tem efeito neuroprotetor na progressão da DP, existindo alguns estudos que associam o ECPB-NST a uma piora de sintomas axiais como fala, equilíbrio e marcha.

Os efeitos positivos iniciais do ECP-NST no equilíbrio e na estabilidade postural, que foram relatado pela maioria dos autores nos primeiros anos da cirurgia, parecem estar mais relacionados à melhoria da rigidez e bradicinesia, em vez de um efeito específico no equilíbrio e na marcha.¹¹⁸

Algumas características da marcha, como a antecipação, ajustes posturais e congelamento da marcha, podem melhorar com a cirurgia, mas instabilidade postural e quedas são menos propensos a melhorar, podendo piorar.¹¹⁹

Hamani e colaboradores⁵³ também avaliaram a discinesia no ON aferida pela UPDRS- parte IV, relatando redução de 94% em 12 meses, provavelmente relacionada à redução de 52% na Dosagem de Equivalentes de Levodopa (DEL). Na nossa casuística, tivemos redução um pouco menor de 76,12% na UPDRS- parte IV, porém obtivemos uma redução um pouco maior de 54,97% na Dosagem de Equivalentes de Levodopa. Na metanálise de 2006,⁶⁴ a redução média de DEL foi de 55,9%, semelhante aos nossos dados. A redução da DEL na nossa casuística foi estatisticamente significativa de 1437,32 (\pm 490,24) para 647,83 (\pm 321,45) mg ($p < 0,0001$). (vide **Gráfico 2**)

Uma limitação do nosso estudo foi restringir a avaliação de 12 meses. Os estudos de longo prazo¹²³ demonstram uma estabilidade do efeito no tremor e na rigidez, porém a bradicinesia vai piorando progressivamente até o quinto ano de

seguimento, assim como os sinais axiais como disartria, instabilidade postural e marcha.

5.4. Impacto na Qualidade de Vida na Escala PDQ-39 (total e dimensões) 12 meses após ECPB-NST.

As doenças crônicas e incapacitantes como a DP variam consideravelmente na deficiência que produzem e seus tratamentos diferem em eficácia e eventos adversos. Portanto, medir a gravidade da doença ou a eficácia das intervenções médicas pela mera resposta de sintoma, marcadores biomédicos ou taxas de sobrevivência não cobre todas as dimensões relevantes para o paciente.¹⁰³

O efeito de uma terapia deve ser avaliado quanto à sua capacidade de manter uma vida útil para ser vivida com respeito às dimensões física, psicológica e social de acordo com a definição de saúde da Organização Mundial da Saúde. Estas dimensões também são os componentes fundamentais do conceito de qualidade de vida relacionada à saúde.¹⁰³

Como medida de resultado, “Qualidade de vida” foi originalmente introduzida no campo de oncologia há mais de 30 anos e foi apenas recentemente transferida para neurologia com sua ampla gama de desordens crônicas e incapacitantes.¹⁰³

Em termos cirúrgicos, refere-se à qualidade de vida como a percepção e avaliação pelos próprios pacientes do impacto que a doença e suas consequências causaram em sua vida.¹⁰³

Vários fatores relacionados à doença, demográficos e psicossociais, potencialmente influenciam a qualidade de vida. Pacientes com períodos de OFF, congelamento, flutuações imprevisíveis, acinesia noturna e acinesia matutina, distonia, discinesia, quedas, dose de levodopa, insônia, comprometimento cognitivo,

depressão e insatisfação com a forma como o diagnóstico foi comunicado e nível baixo de otimismo têm piores escores de qualidade de vida.

Observamos na nossa casuística a redução significativa ($P < 0,0001$) da escala de qualidade de vida PDQ-39 Total e todos suas dimensões, exceto a dimensão Suporte Social após 12 meses de ECPB-NST (**vide Tabela 4**).

Como já mencionado, um estudo randomizado de 2006,⁵⁵ que inclui 156 pacientes com sintomas motores severos de Parkinson, comparou ECPB-NST versus melhor tratamento clínico por um período de seis meses. O objetivo primário do estudo foi a mudança na qualidade de vida pelo PDQ-39 após seis meses. O PDQ-39 Total foi de 41.8 ± 13.9 de 100 na linha de base e 31.8 ± 16.3 aos seis meses no grupo de ECPB-NST, comparando a 39.6 ± 16 e 40.2 ± 14.5 no grupo de tratamento clínico. Isto corresponde a uma melhora de cerca de 25% no grupo de ECPB-NST versus um quadro praticamente inalterado no grupo de tratamento médico.

Um estudo controlado, em fases menos avançadas da DP, mostrou superioridade na melhoria da qualidade de vida da ECPB-NST associada ao tratamento clínico de 28%, em comparação com tratamento clínico aos 24 meses de seguimento.⁶¹ Os doentes incluídos tinham idade igual ou inferior a 60 anos, duração da doença de 4 ou mais anos, presença de flutuações motoras ou discinesias há menos de 3 anos, melhora com levodopa igual ou superior a 50%, e *score* na UPDRS-II em OFF superior a 6 ou incapacidade social e ocupacional ligeira a moderada.

Diferentemente do encontrado em nossos dados, Heluani e colaboradores publicaram, em 2012, sua experiência com 20 pacientes submetidos à ECPB-NST e relataram somente melhora estatisticamente significativa no escore total do PDQ-39 e nas dimensões mobilidade, atividades de vida diária e bem-estar emocional ($P =$

0,009; 0,025; 0,001 e 0,034, respectivamente). Nenhuma diferença significativa foi encontrada na bateria cognitiva ou escala de humor que foi aplicada. Concluíram, então, que a ECPB-NST melhorou a qualidade de vida na DP sem impacto negativo nas habilidades cognitivas e no humor⁷⁰.

A melhora média do PDQ-39 Total na nossa casuística foi de 58,39% (\pm 8,5%), cerca de 25% superior à média da metanálise de Kleiner – Fismam e colaboradores, de 2006,⁶⁴ que foi de 34,5% (\pm 15,3%). O PDQ-39 total pré-operatório médio da nossa casuística foi 54,08 (\pm 8,56), pouco menor que o PDQ-39 total do estudo de Alves e colaboradores, de 2018, que foi 56,54. Os autores apresentaram uma série mista de ECP bilateral e unilateral com STN e GPi com apenas seis pacientes operados e com melhora do PDQ-39 de 22,1%.⁷⁶

De modo semelhante ao que foi observado na mesma metanálise, as dimensões que mais melhoraram na nossa casuística foram: Mobilidade (-68,3%), Desconforto Corporal (-68,11%), AVD (-67,91%), Estigma (-64,47%) e Bem Estar Emocional (-59,02%); as dimensões que tiveram benefício mais modesto foram: Comunicação (-54,13%), Cognição (-34,5%) e Suporte Social (-9,54%).

Nossos dados (vide **Tabela 4**) mostraram melhora significativa tanto no PDQ-39 Total quanto nas dimensões Mobilidade, AVD, Bem estar emocional, Estigma, Cognição, Comunicação e Desconforto Corporal ($p < 0,0001$). Não houve melhora significativa na dimensão suporte social ($p = 0,3248$). Este fato pode ser parcialmente explicado porque tivemos dois casos de deterioração do relacionamento conjugal, sendo que um deles resultou em separação após a ECP. Apesar disso, o suporte familiar se manteve estável, com discreta melhora não significativa, apresentando redução de -9,54% na média desta dimensão.

O impacto na qualidade de vida é maior nos estágios avançados da doença do que na doença precoce, mas a relação entre a duração da doença e o impacto na

qualidade de vida é pobre. A relação entre a gravidade da doença nas escalas de classificação clínica e os escores de qualidade de vida é apenas moderada. Embora a gravidade das características motoras da DP seja um fator importante na forma como os pacientes vivenciam subjetivamente o impacto da doença, outros fatores também desempenham um papel.

Em 2005, Drapier e colaboradores,¹⁴⁹ relataram, em sua série de 27 pacientes submetidos a ECPB-NST após 12 meses, que apenas as dimensões físicas do PDQ-39 (mobilidade, atividades da vida diária, estigma, desconforto corporal) melhoraram e a melhora no PDQ-39 Total foi de 21,1%. As demais escalas ficaram estáveis, sendo que a dimensão comunicação piorou, fato este diferente dos nossos dados em que tivemos melhora significativa em todas as dimensões, exceto no suporte social.

Os dados das dimensões do PDQ-39 devem ser analisados com cautela porque existem algumas críticas ao seu dimensionamento.¹²² Porém, no nosso estudo, a escala foi escolhida para termos um referencial de comparação com a literatura por ser uma referência importante para estudo do impacto da Qualidade de Vida após ECP para DP.

Em 2016, o Grupo de Florianópolis descreveu variáveis associadas com os aspectos físicos da escala de qualidade de vida PDQ-39 (Mobilidade, AVD e Desconforto Corporal) em 59 pacientes submetidos a ECPB-NST e através de análises de regressão linear múltipla, usando os escores de UPDRS -III em ON, duração da doença, idade, presença de comorbidades e os sintomas de Ansiedade e Depressão pela Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade (HADS) como variáveis independentes. Como resultado, relataram que os escores da HADS foram independentemente associados ao subitem Mobilidade: *Beta* coeficiente 1,36 (95% IC 0,55-2,15) e no subitem Desconforto corporal: *Beta* coeficiente 1,57 (95% IC 0,67-

2,48); e o escore UPDR-III em ON foi associado de forma independente ao subitem Mobilidade: *Beta* coeficiente 0,42 (95% IC 0,03-0,81). O modelo de cada análise de regressão linear múltipla explica 25% da variabilidade do subitem Mobilidade ($p < 0,01$) e 24% da variabilidade do subitem Desconforto Corporal ($p < 0,01$). Concluem que os sintomas psiquiátricos foram no mínimo tão relevantes quanto os sintomas motores nos pacientes com DP submetidos a ECPB-NST, reforçando a importância dos aspectos não motores na qualidade de vida dos pacientes ⁷⁴.

Os aspectos não motores não foram estudados nesta tese por terem sido tema de tese da Neuropsicóloga da nossa equipe, com ênfase nas alterações neuropsicológicas em 29 pacientes após ECPB-NST ¹⁰². Seus dados apontaram melhora significativa após ECPB-NST no quociente intelectual geral ($p = 0,0022$), nas atividades relacionadas à velocidade de processamento e nos sintomas de transtornos mentais: depressão ($p < 0,0001$), ansiedade ($p = 0,0038$) e apatia ($p < 0,001$). Foi identificada piora após ECPB-NST na função executiva, memória e fluência verbal.

5.5 Correlações Importantes:

5.5.1. Teste de Levodopa Pré-operatório-TLP.

Vários parâmetros clínicos foram previamente analisados na literatura como preditores do desfecho clínico pós-operatório da ECPB-NST. O parâmetro que é clinicamente mais aceito deriva da observação de que quanto menor o escore motor pré-operatório MED ON UPDRS III, melhores os efeitos da ECPB-NST, confirmando que a resposta dopaminérgica é o melhor preditor de evolução pós-operatória.

Desde a introdução da ECP NST e Gpi, o benefício obtido pela cirurgia tem sido frequentemente comparado em contraste com o obtido com levodopa.

De fato, nos melhores respondedores ao ECP- NST, a melhora em geral equivale ao obtido com doses supramáximas de levodopa e alguns pacientes são capazes de descontinuar esta droga completamente, fato este que ocorreu em 5% (dois pacientes) na nossa avaliação de 12 meses POSOP. Assim como uma excelente resposta à Levodopa é capaz de prever uma boa resposta ao ECP, a persistência de características resistentes à Levodopa, por exemplo, como exemplificado por altas pontuações nas pontuações axiais do UPDRS III, pode prever uma pior resposta na cirurgia.

Assim, a maioria dos centros com experiência em cirurgia ECP incorpora uma avaliação cuidadosa da resposta à Levodopa com TLP por receio de existirem sintomas não motores relacionados à retirada abrupta da levodopa, principalmente apatia. Em 7,5% (três pacientes) dos casos da nossa casuística, foi necessária a redução mais rápida da levodopa visando controle de discinesias intensas induzidas pela estimulação do núcleo e em dois casos (5%) a apatia foi manejada com agonistas dopaminérgicos .

5.5.1.1. Teste de Levodopa Pré-operatório-TLP com Variáveis Clínicas Basais.

A análise de Correlação de Pearson mostrou uma correlação negativa moderada e significativa entre a porcentagem de melhora no TLP e a Idade de início da DP e a Idade ($r = -0,4741$, $p = 0,002$ e $r = -0,4024$, $p = 0,0101$ respectivamente – vide **Gráfico 4**), mostrando que quanto menor a idade na cirurgia e a idade de início, maior a resposta ao TLP.

Com relação a DEL PREOP, houve correlação positiva moderada e significativa entre a porcentagem de melhora no TLP e a DEL PREOP ($r = 0,3999$, $p = 0,0106$ - vide **gráfico 5**), mostrando a associação entre maiores doses de DEL PREOP e melhor resposta ao TLP.

As demais variáveis clínicas basais como sexo, Tempo de Doença, escala de Hoehn & Yarh e Escala de Schwab & England PREOP não apresentaram correlações significativas.

5.5.1.2 – Correlação do TLP e o Efeito Motor.

A análise de correlação de Pearson mostrou uma correlação positiva moderada e não significativa entre a porcentagem da melhora no TLP com Efeito Motor ($r=0,3097$, $p= 0,0518$ - vide **gráfico 6**). Esperávamos que houvesse uma correlação significativa semelhante aos estudos previamente descritos por Welter e colaboradores, de 2002,¹²⁹ e na metanálise de Kleiner –Fisman, de 2006.⁶⁴ Acreditamos que este fato possa estar relacionado em parte à amostra pequena de 40 pacientes da nossa casuística ou a um subdimensionamento do UPDRSIII em OFF por efeito residual prolongado de levodopa ou agonistas dopaminérgicos além das 12 horas preconizadas no nosso protocolo, influenciando os resultados no Efeito Motor .

Obtivemos Efeito Motor com melhora média de -63,21% comparando a UPDRS III OFF PREOP com UPDRS III MED OFF e ECP ON -12 meses (vide **tabela 4**) e, objetivando tentar mostrar a influência do TLP no Efeito Motor, realizamos a análise de uma curva ROC e achamos um ponto de corte no TLP de 56%. Comparando os subgrupos de pacientes que apresentaram melhora do Teste de Levodopa Pre-operatório (TLP) inferior a 56% ($49,47 \pm 7,29$) dos que apresentaram melhora superior a 56% ($70,26 \pm 7,68$), observamos uma diferença entre os grupos extremamente significativa ($p < 0,0001$). Acreditamos que estes achados corroboram a nossa impressão de que a resposta dopaminérgica é um dos melhores preditores de efeito clínico motor da ECPB-NST.

5.5.1.3. Correlação do TLP e PDQ-39 total 12 meses POSOP

A análise de Correlação de Pearson mostrou uma correlação positiva fraca e não significativa entre a porcentagem de melhora no TLP com a porcentagem de melhora no PDQ-39 Total 12 meses POSOP ($r=0,2316$; $p= 0,1504$ – vide **gráfico 7**).

Como obtivemos diferença estatística nos subgrupos $> 56\%$ e $< 56\%$ de resposta no TLP para o Efeito Motor, realizamos teste semelhante, porém para dados não paramétricos, e observamos que a diferença média da porcentagem de melhora do PDQ-39 total dos subgrupos de pacientes que apresentaram melhora do TLP inferior a 56% ($64,21 \pm 21,72$) dos que apresentaram melhora superior a 56% ($76,70 \pm 15,81$) foi considerada significativa ($p = 0.0293$).

5.5.1.4 Correlação do TLP e dimensões do PDQ-39 12 meses POSOP.

A análise de Correlação de Pearson mostrou uma correlação positiva moderada e significativa entre a porcentagem de melhora no TLP e a porcentagem de melhora PDQ-39 Mobilidade 12 meses POSOP. ($r=0,3587$, $p= 0,0231$ – vide **gráfico 8**). Justificamos esta correlação pelo fato de a dimensão mobilidade ser a que está mais associada a aspectos motores e indiretamente a correlação entre resposta ao teste de levodopa e efeitos motores estar consolidada na literatura.^{64, 129}

As demais dimensões do PDQ-39 (AVD, Bem Estar, Estigma, Apoio Social, Cognição, Comunicação e Desconforto Corporal) não apresentaram correlações significantes com TLP.

Em geral, a literatura não correlaciona plenamente a resposta dopaminérgica no TLP com Qualidade de Vida no PDQ-39 Total, uma vez que, sabidamente, a qualidade de vida pode sofrer influência de sintomas motores e não motores além do impacto psicossocial da DP.

Observamos em nossos dados que os pacientes mais jovens na cirurgia e com menor idade de início da DP apresentam melhores respostas ao TLP e o teste apresentou uma tendência a se correlacionar com o Efeito Motor. Apesar de não se correlacionar com o PDQ-39 Total 12 meses POSOP, o TLP se correlacionou estatisticamente de forma moderada com a dimensão mobilidade do PDQ-39 12 meses POSOP.

Com o objetivo de ajudar o Neurologista Clínico a encaminhar para ECPB-NST com uma expectativa de resultado mais positiva tanto no Efeito Motor quanto na Qualidade de Vida PDQ-39 Total, observamos que a melhora extremamente significativa ocorreu em todos os pacientes selecionados acima de 30% de melhora no TLP conforme o critério de inclusão; porém, comparando os subgrupos com < 56% de resposta no TLP com os que tinham > 56% na nossa casuística, a melhora foi estatisticamente superior em ambos os quesitos nos subgrupos que tinham resposta superior a 56%

5.5.2. Efeito Motor:

5.5.2.1. Correlações do Efeito Motor e Variáveis Clínicas Basais.

As variáveis clínicas basais como Sexo, Idade, Idade de Início, Tempo de Doença, Escala de Hoehn & Yarh em OFF PREOP (correlações negativas fracas), Escala de Schwalb & England PREOP e DEL PREOP (correlações positivas fracas) não apresentaram significância estatística na nossa casuística.

A literatura cita que a idade mais jovem na cirurgia, início da DP mais precoce, presença de tremor nos primeiros sintomas e existência de história familiar de DP estão associados a maior benefício ao longo do tempo no pós-operatório, o que provavelmente será reflexo de menor progressão da doença nos doentes com estas características.

A associação da idade mais avançada com maior progressão dos sintomas e menor benefício com a ECPB-NST está de acordo com estudos clínicos e patológicos que indicam que a idade e a duração da doença têm efeitos aditivos e independentes na apresentação clínica da DP.^{106,107,132}

A idade na cirurgia do núcleo subtalâmico e o desfecho clínico da ECP foram abordados por vários estudos^{129,133} que encontraram uma maior extensão de melhora e uma menor incidência de sintomas axiais em pacientes mais jovens com menor tempo de doença, embora uma melhora significativa das flutuações motoras e discinesias também tenha sido descrita em pacientes idosos.

5.5.2.2 Correlações entre Efeito Motor e UPDRS PREOP.

A análise de Correlação de Pearson mostrou uma correlação negativa moderada e significativa entre o Efeito Motor com UPDRS I ($r = -0,3543$, $p = 0,0249$), UPDRS II OFF PREOP ($r = -0,4499$, $p = 0,0036$) e UPDRS III em ON ($r = -0,347$; $p = 0,0283$ – vide **gráfico 9**). Os dados mostram que, na nossa casuística, quanto maior o acometimento clínico nas subescalas acima, menor o Efeito Motor. Estes dados podem nos sugerem que, para termos melhor resultado no Efeito Motor, não podemos deixar a doença piorar muito nos aspectos mentais/comportamentais, nas AVDs e nos aspectos motores em ON, sendo que neste último se caracteriza um critério de exclusão quando maior que 30 em 108 pontos possíveis na UPDRS-III, mostrando que os sintomas motores são pouco responsivos ao melhor efeito da levodopa, exceção a esta fato ocorre quando maior parte dos pontos é devida ao tremor refratário¹¹⁹.

As subescalas UPDRS III PREOP OFF, UPDRS IV PREOP, Schwalb & England de AVD PREOP não se correlacionaram estatisticamente com o Efeito Motor.

5.5.2.3 Correlações entre Efeito Motor e a porcentagem de melhora PDQ-39 Total e dimensões.

A análise de Correlação de Pearson mostrou uma correlação positiva fraca porém não significativa ($r=0,258$; $p=0,108$ – vide **gráfico 10**) entre o Efeito Motor com % de melhora PDQ-39 Total 12 meses. Com relação às dimensões do PDQ-39, a análise mostrou uma correlação positiva fraca porém não significativa entre o Efeito Motor com % de melhora PDQ-39 12 meses das dimensões Mobilidade ($r=0,1949$, $p=0,2281$), AVD ($r=0,1049$, $p=0,5195$), Bem Estar ($r=0,273$, $p=0,0883$), Apoio Social ($r=0,09851$, $p=0,5454$), Cognição ($r=0,1558$, $p=0,3372$), Comunicação ($r=0,1653$, $p=0,308$) e Desconforto Corporal ($r=0,04358$, $p=0,7895$). Na dimensão Estigma, a correlação foi negativa fraca e também não significativa ($r= -0,2564$, $p=0,1102$) Floden e colaboradores, em 2014, descreveram que, na sua série de pacientes, 51% deles relataram melhora clinicamente significativa na qualidade de vida, enquanto 47% relataram qualidade de vida estável e 2% pioraram. Semelhante ao que encontramos na nossa casuística, os escores motores UPDRS-III não foram relevantes para as mudanças do PDQ-39 total, potencialmente devido à raridade dos resultados motores ruins. Os escores de aprendizagem unilateral e de depressão foram as variáveis mais importantes na previsão de alterações na qualidade de vida.¹³⁴

Já Daniels e colaboradores,¹³⁵ mostraram que, no período pós-operatório, mudanças no PDQ-39 se correlacionam significativamente com a redução do tempo em OFF diário acumulado, uma melhora no UPDRS (UPDRS III OFF) e mudanças de humor positivas. Entre os parâmetros da linha de base, o tempo acumulado em OFF diário foi o preditor mais forte de melhora no PDQ-39 depois do ECP na sua casuística.

Schuepbach e colaboradores,¹³⁶ em 2019, argumentam que a discrepância entre a qualidade de vida relacionada à saúde e a gravidade da doença motora no início do estudo como preditores para o desfecho da qualidade de vida pode ser explicada pela quantidade individual de sofrimento atribuída a um determinado comprometimento motor. A melhora motora objetiva não equivale à melhora subjetiva dos questionários específicos para a doença para DP. Além disso, os autores consideram que o PDQ-39 não apenas avalia os aspectos motores da DP, mas questões afetivas, comportamentais, cognitivas, não motoras e psicossociais também são pesadas com este instrumento. Sabe-se que os sinais motores não são os determinantes mais importantes da qualidade de vida em pacientes com DP.¹³⁷ De fato, aspectos não motores também influenciam fortemente o PDQ-39- Total e, assim, contribuem decisivamente para as mudanças da qualidade de vida após a ECPB-NST. Esta é provavelmente a razão pela qual a resposta de L-dopa do escore motor da UPDRS no início do estudo é preditiva para o desfecho motor¹³⁸, mas não necessariamente para o desfecho de qualidade de vida pelo PDQ-39 após dois anos¹³⁶.

Troster e colaboradores de 2003¹⁴⁶, relatam em sua causística que a melhora dos escores de qualidade de vida nos pacientes com ECPB-NST foi mais relacionada à melhora dos escores de depressão do que dos escores motores de UPRDS, sugerindo que o efeito é pelo menos parcialmente mediado pela melhora da depressão. Infelizmente, não avaliamos sintomas não motores em toda nossa amostra para podermos realizar esta análise

O papel das expectativas não realistas foi avaliado por Maier e colaboradores em 2013¹⁴⁷, relatando que dos 30 pacientes de sua casuística, oito tiveram um resultado negativo subjetivo, oito um misto e 14 um resultado positivo. Todos os grupos melhoraram significativamente no funcionamento motor porém, os pacientes

com desfecho negativo subjetivo foram caracterizados por expectativas irreais pré-operatórias, sem melhora pós-cirúrgica na qualidade de vida, escores significativamente mais elevados de apatia e depressão pré-cirúrgica e pós-cirúrgica.

Neste estudo escores pré-operatórios de apatia e depressão mais altos foram preditores significativos de desfecho subjetivo negativo e concluem que a melhora significativa do efeito motor não leva necessariamente a um resultado subjetivo positivo.

5.5.2.4 Correlação entre Efeito Motor e porcentagem de redução DEL POSOP.

A análise de correlação de Pearson mostrou uma correlação positiva moderada e significativa ($r= 0,4626$; $p=0,0027$ - **gráfico 11**) entre o Efeito Motor com a porcentagem de redução DEL POSOP 12 meses, o que pode ser explicado pelo fato de, em se tratando de cirurgia no núcleo subtalâmico, a melhora motora se relacionar à menor necessidade de medicação e, por consequência, diretamente relacionada à maior a redução DEL pós operatória de 12 meses.

5.5.3 PDQ-39 total e dimensões.

5.5.3.1 Correlação entre PDQ-39 total e dimensões e as variáveis clínico-demográficas basais.

A análise mostrou correlações negativas fracas e não significantes com sexo masculino ($r= -0,0150$, $p=0,9264$), idade ($r= - 0,1682$, $p= 0,2996$), idade de início ($r= - 0,2084$, $p= 0,1969$) e DEL PREOP ($r= - 0,1153$, $p=0,4787$). Com o Tempo de Doença e a Escala Hoehn-Yahr PREOP OFF, as correlações foram positivas fracas e não significantes ($r= 0,07812$, $p= 0,6318$ e $r= 0,004336$, $p=0,9788$ respectivamente).

Com a dimensão Comunicação e a escala de Hoehn & Yahr PREOP OFF, a análise mostrou correlação negativa moderada e significativa ($r = -0,3249$ $p = 0,0408$), indicando que quanto mais avançada a DP, pior a melhora no PDQ-39 subitem comunicação.

O PDQ-39 Subitem Desconforto Corporal mostrou correlação negativa moderada e significativa ($r = -0,3216$ $p = 0,043$) com DEL PREOP, indicando que a maior DEL PREOP está associada à menor melhora do Desconforto Corporal, provavelmente porque doses altas de levodopa mostram indiretamente uma doença clínica mais severa, com mais necessidade de medicação para alívio de rigidez e acinesia da levodopa e efeitos não motores associados, que levam à piora do desconforto corporal.

Cury e colaboradores, em 2014⁷² estudaram o impacto da ECPB-NST na dor e outros sintomas não motores e sua influência na qualidade de vida, observando que a prevalência de dor mudou de 70% para 21% após a cirurgia ($p < 0,001$). Houve melhora significativa na intensidade da dor, nos sintomas não motores e na qualidade de vida após STN-DBS ($p < 0,05$). A dor distônica e musculoesquelética respondeu bem à ECP, enquanto a dor central e a dor neuropática não foram influenciadas pela cirurgia. Houve forte correlação entre a mudança na intensidade da dor e a melhora na qualidade de vida ($r = 0,708$, $p < 0,005$). Não foi encontrada correlação entre a melhora da dor e a resposta pré-operatória à levodopa.

Não estudamos a presença de dor e outros sintomas não motores na nossa casuística.

5.5.3.2 Correlações entre PDQ-39 total e dimensões e UPDRS PREOP.

A análise mostrou correlação negativa moderada e significativa entre a subescala UPDRS I PREOP e PDQ-39 total ($r = -0,382$, $p = 0,015$ – vide **gráfico 12**).

As dimensões Mobilidade e Comunicação mostraram correlação negativa moderada e significativa ($r = -0,3785$, $p = 0,016$ e $r = -0,3247$ e $p = 0,041$ – vide **gráfico 16**) com UPDRS I PREOP. A explicação indireta para este fato pode estar relacionada aos sintomas não motores cognitivos e de humor que a literatura associa, em parte, à piora no PDQ-39. Apesar de a UPDRS-I não ser uma escala específica para avaliar aspectos cognitivos e de humor, os escores mais altos mostram a presença de alguns destes sintomas. Como já foi discutido, citando novamente Daniels e colaboradores,¹³⁵ melhoras na qualidade de vida após ECPB-STN também se correlacionam com mudanças nas funções motoras e mudanças na depressão e ansiedade. Uma limitação do nosso estudo atual foi a não inclusão de dados avaliando sintomas não motores cognitivos e de humor devido a sua relação com a qualidade de vida na DP.

Já a dimensão Estigma correlacionou-se de forma positiva moderada significativa ($r = 0,3928$, $p = 0,0122$ – vide **gráfico 17**) com UPDRS II OFF PREOP, mostrando que pacientes com maior comprometimento das AVDs obtiveram maior melhora na dimensão Estigma no PDQ-39, fato este associado à melhora clínica do paciente após cirurgia.

5.5.3.3 Correlação entre PDQ-39 total PREOP com a porcentagem de melhora do PDQ-39 total.

A análise mostrou correlação negativa fraca e não significativa entre a PDQ-30 Total PREOP e a porcentagem melhora do PDQ-39 Total POSOP 12 meses ($r = -0,06161$, $p = 0,7057$). Nossos dados não mostraram o achado encontrado por Schuepbach e colaboradores, em 2019, que, após realizarem uma análise secundária dos dados do estudo previamente publicado, encontraram associação entre piora da qualidade de vida pré-operatória e a melhora da qualidade de vida pós-operatória. Os autores utilizaram-se de regressão linear, avaliando

características basais como idade, duração da doença, duração das complicações motoras e gravidade da doença medida no início do estudo com a Escala Unificada de Doença de Parkinson para determinar os preditores de mudança no PDQ-39-Total. Concluíram que a qualidade de vida prejudicada, avaliada subjetivamente pelo paciente, é o preditor mais importante de benefício em pacientes com DP e complicações motoras precoces, preenchendo os critérios de inclusão padrão-ouro para ECPB-NST. Sugeriram a inclusão da avaliação do PDQ-39 sempre ao selecionar pacientes com DP para cirurgia¹³⁶.

5.5.4 Redução DEL

5.5.4.1. Correlações entre a porcentagem de redução DEL e variáveis clínicas basais.

A análise mostrou correlação negativa moderada e significativa entre a porcentagem de redução da DEL e Idade ($r = -0,3494$, $p = 0,0271$ – vide **gráfico 18**), indicando que a quanto menor a idade, maior a redução de DEL em 12 meses.

A análise mostrou correlação positiva moderada e significativa entre a porcentagem de redução de DEL e DEL PREOP ($r = 0,5337$, $p = 0,0004$ – vide **gráfico 19**), ilustrando que quanto maior a DEL PREOP maior sua redução em 12 meses.

5.5.4.2. Correlação entre a porcentagem de redução da DEL e UPDRS

A análise mostrou correlação negativa moderada e significativa entre a porcentagem de redução da DEL e UPDRS I PREOP ($r = -0,3354$, $p = 0,0343$), UPDRS II OFF PREOP ($r = -0,4721$, $p = 0,0021$), UPDRS III PREOP OFF ($r = -0,3863$, $p = 0,0138$) e UPDRS III PREOP ON ($r = -0,375$, $p = 0,0171$ - vide **gráfico 20**). Semelhante ao que observamos no Efeito motor, a porcentagem de redução da DEL

foi menor nos pacientes que tinham escalas clínicas UPDRS com maiores valores, o que denota uma DP mais avançada com mais sintomas axiais e não motores que dependem de uma dose maior de levodopa para serem controlados.

5.5.4.3. Correlação entre a porcentagem de redução DEL e a porcentagem de melhora IV.

A análise mostrou correlação positiva moderada e significativa entre a porcentagem de redução da DEL e a % de melhora UPDRS IV ($r= 0,4027$, $p=0,01$ –**gráfico 21**). Este fato mostra uma correlação entre a redução da DEL e a porcentagem de redução da escala UPDRS parte IV, que representa as complicações da terapia medicamentosa corroborando a melhor indicação da ECPB-NST que seria o alívio das complicações motoras associadas ao tratamento medicamentoso de longo prazo necessário para DP.

6- CONCLUSÕES:

6- Conclusões:

As complicações perioperatórias ocorreram em 40% dos pacientes da nossa casuística e uma abordagem multidisciplinar especializada tanto no período peri-quanto no pós-operatório conseguiu manejar e resolver grande partes das complicações, chegando na avaliação de 12 meses após ECPB-NST com 10% de complicações parcialmente controladas. Esse resultado mostra a importância da ECP ser realizada em centros terciários de referência com experiência em Neurocirurgia Funcional e Distúrbios do Movimento.

A ECPB-NST apresentou eficácia clínica comprovada por redução significativa de todas as Subescalas do UPDRS associada à redução significativa da DEL após 12 meses de cirurgia na nossa casuística.

A ECPB-NST apresenta melhora significativa na escala de Qualidade de Vida (PDQ-39 Total e dimensões, exceto suporte social) após 12 meses de cirurgia na nossa casuística.

O TLP apresentou correlação positiva não significante com o Efeito Motor e com a porcentagem de melhora do PDQ-39 Total, porém se correlacionou positivamente de forma significativa com a dimensão Mobilidade do PDQ-39 após 12 meses.

A resposta ao TLP no subgrupo > 56% apresenta melhor Efeito Motor e Melhor Qualidade de Vida (PDQ-39 Total) em comparação com o subgrupo de resposta ao TLP <56%, reforçando a importância da resposta à levodopa como fator prognóstico em ECPB-NST.

O Efeito Motor se correlacionou de forma moderada negativa e significativa com a UPDRS I, UPDRS II em OFF e UPDRS III em ON, mostrando que os pacientes mais comprometidos no estado mental, comportamento e estado

emocional, nas atividades de vida diária em OFF e nos aspectos motores em ON tiveram pior Efeito Motor na nossa casuística.

O Efeito Motor não se correlacionou com Qualidade de Vida (PDQ-39 Total), porém a UPDRS I PREOP se correlacionou negativamente pela influência de Sintomas não motores associados ao estado mental, comportamento e estado emocional.

Com relação às dimensões do PDQ-39, houve correlação moderada negativa significativa entre a escala de Hoehn-Yahr PREOP OFF e a dimensão Comunicação, a DEL PREOP e a dimensão Desconforto Corporal, a UPDRS I PREOP e as dimensões Mobilidade e Comunicação. Houve correlação positiva moderada e significativa entre UPDRS II em OFF PREOP com a dimensão Estigma.

A redução da DEL correlaciona-se negativamente com idade, UPDRS I, II e III em OFF e ON e positivamente com Efeito Motor e com % de melhora da UPDRS IV – após ECPB-NST 12 meses.

Os resultados obtidos nessa tese permitem afirmar que o sucesso da terapia de ECP para doença de Parkinson compreende a seleção adequada dos pacientes, a acurácia no implante dos eletrodos, o manejo adequado dos parâmetros de estimulação e das medicações no período pós-operatório e a reabilitação multidisciplinar individualizada.

REFERÊNCIAS:

Referências Bibliográficas

- 1- Manyam BV. 1990. Paralysis agitans and levodopa in “Ayurveda”: Ancient Indian medical treatise. *Mov Disord.* 5: 47–48
- 2- Zhang Z-X, Dong Z-H, Román GC. 2006. Early descriptions of Parkinson's disease in ancient China. *Arch Neurol.* 63: 782–784
- 3- Koehler PJ, Keyser A. Tremor in Latin texts of Dutch physicians: 16th-18th centuries. *Mov Disord* 1997;12:798-806
- 4- Bereczki D. The description of all four cardinal signs of Parkinson's disease in a Hungarian medical text published in 1690. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:290-3.
- 5- Parkinson J. 2002. An essay on the shaking palsy. London: Sherwood, Neely and Jones; 1817. Reprinted in: *Neuropsychiatric classics.* *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.*14:223–236.
- 6- Goetz, CG The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies .*Cold Spring Harb Perspect Med* 2011;1:a008862
- 7- Charcot, J. M. “LeÇons sur le maladies du système nerveux,” in *Oeuvres Complètes* (Tome 1). 1872 *Bureaux du Progrès Médical*, eds A. Delahaye and E.Lecrosnier. Paris: *Bureaux du Progrès Médical.* 155–188.
- 8- Blocq, C., and Marinescu, G. Sur un cas de tremblement parkinsonian hémiplegique symptomatique d'une tumeur du pédoncle cérébral. 1893 *C. R. Cos. Biol.* 5, 105–111.
- 9- Brissaud, E. *Leçons sur les Maladies Nerveuses*, 1899 Vol. 2. Escondido, CA:Masson & Associates, Inc.
- 10- Trétiakoff, C. D. *Contribution à L'étude De L'anatomie Pathologique Du Locus Niger De Soemmering Avec Quelques Deductions Relatives A La Pathogenie Des Troubles Du Tonus Musculaire Et De La Maladie De Parkinson.* Paris: *Universtié de Paris* 1919.
- 11- Lewy, F. Zur pathologischen anatomie der paralysis agitans. *Dtsch. Z. Nervenheilkd.* 50, 50–55 1912.
- 12- Postuma, R. B., and Berg, D. Advances in markers of prodromal Parkinson disease. *Nat. Rev. Neurol.* 12, 622–634. doi: 10.1038/nrneurol.2016.152
- 13- Horsley, V.. The Linacre lecture on the function of so called motor area of the brain. *BMJ.* 2:125-132 1909.
- 14- Leriche, R. Ueber chirurgischen Eingriff bei Parkinson'scher Krankheit. *Neurologische Zeiblaetter* 19 12, 13: 1093-1096.

- 15-Foerster OH. Ressection of the posterior spinal nerve roots in the treatment of gastric crises and spastic paralysis. Proceedings of the Royal Society of Medicine 1911;3:226-254.
- 16-Sherrington CS. Decerebrate rigidity and reflex coordination of movements. J Physiol. 22:319-322 1898.
- 17-The Matheson Commission. Epidemic encephalitis; etiology, epidemiology, treatment: report of a survey by the Matheson Commission 1929.. New York: Columbia university Press.
- 18-Bucy PC, Case JT Tremor : Physiologic mechanism and abolition by surgical means. Arch Neurol Psychiatr. 41:721-746. 1939.
- 19-Dandy WE, The location of the conscious center in the brain: the corpus striatum. Bull Johns Hopkins Hosp 1946. 79; 34-46.
- 20-Meyers R. The modification of alternanting tremors, rigidity and festination by surgery of the basal ganglia. Proc Assoc Nerv Ment Dis 21: 602-665.
- 21-Putnan TJ. 1938. Relief from unilateral paralysis agitans by section of the pyramidal tract. Arch Neurol. 40 1049-1050.
- 22-Walker AE. Cerebral pedunculotomy for the relief of involuntary movements. II Parkinsonian Tremor . J New Ment Dis. 1952 . 116 766-775.
- 23-Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AJ. Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. Science 1947;106(2754):349-350
- 24-Cooper IS. Ligation of the anterior choroidal artery for involuntary movements; parkinsonism. Psychiatr Q. 27(2):317-9.
- 25-Hassler R. 1955. The influence of stimulations and coagulations in the human thalamus on the tremor at rest and its physiopathologic mechanism. Proc Second Intl Congr Neuropath 1: 637-642
- 26-Reichert T. 1962. Long term follow-up of results of stereotaxic treatment in extrapyramidal disorders. Confin Neurol 22: 336-363.
- 27-Svennilson E, Torvik A, Lowe E, Leksell L. treatment of parkinsonism by stereotactic thermolesions in the pallidal region: a clinical evaluation of 81 cases. 1960 Acta Psychiatr Neurol Scand. 25:358-377.
- 28-Del Rey NL-G, Quiroga-Varela A, Garbayo E e col. (2018) Advances in Parkinson's Disease: 200 Years Later. Front. Neuroanat. 12:113.doi: 10.3389/fnana.2018.00113
- 29-Ehringer, H., and Hornykiewicz, O. (1960). Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system. Klin. Wochenschr. 38, 1236-1239.
- 30-Cotzias CG, Papavasiliou Ps, Gallene R (1969) Modification of parkinsonism-chronic treatment with L-dopa . N Engl J Med. 280: 337-345.

- 31-Hoehn MM, Yahr MD. 1967. Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology* 17: 427–442.
- 32-Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR Eds. 2009 . History of Surgery for Movement Disorders. In : Textbook of Stereotatic and Functional Neurosurgery. Vol I. Springer Science and Business Media.
- 33-Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992;76(1):53-61.
- 34-Speelman JD, Bosch DA. 1988. Ressurgence of Fucntional neurosurgery for Parkinson's disease: A historical perspective. *Mov Disord*.13:582-588
- 35-Langston, J. W., Ballard, P., Tetrud, J. W., and Irwin, I. (1983). Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 219, 979–980. doi: 10.1126/science.6823561
- 36-Langston JW, Langston EB, Irwin I. MPTP-induced parkinsonism in human and nonhuman primates—clinical and experimental aspects. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1984;100:49-54.
- 37-Alexander GE, DeLong MR, Strick PL (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 9:357–381. 10.1146/annurev.ne.09.030186.002041
- 38-Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR (1991) Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, “prefrontal” and “limbic” functions. *Prog Brain Res* 85:119–146.
- 39-Bergman, H., Wichmann, T., and DeLong, M. R. (1990). Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 249, 1436–1438. doi: 10.1126/science.2402638
- 40-Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol*. 1987;50(1-6):344-346
- 41-Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao D, Hommel M, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet*. 1991;337(8738):403-406
- 42-Benazzouz A, Gross C, Feger J, Boraud T, Bioulac B. Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *Eur J Neurosci* 1993; 5: 382–89.
- 43-Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet*. 1995;345(8942):91-95.

- 44- Langston JW, Widner H, Goetz C, Brooks D, Fahn S, Freeman T, Watts R. Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). *Mov Disord* 1992;7:2–13.
- 45- Defer GL, Widner H, Marie RM, Remy P, Levivier M, and Conference Participants. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord* 1999;14:572–584.
- 46- Fahn S, Elton RL. Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne D, Holstein N, editors. *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Vol. 2. Macmillan Healthcare Information; Plorhan Park, NJ, USA: 1987. pp. 153–163
- 47- Gibb WRG, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51:745-752.
- 48- Silva Jr. SC Stereotatic Ventrolateral Thalamotomy for Parkinsonians . Thesis FAMERP – São José do Rio Preto-SP, 1997 *Arq Neuropsiquiatr* 1998; 56(3-A)
- 49- Nasser JA, Confort CI, Ferraz A, Bouza AA Preliminary Results in Surgery of Parkinson's Disease *Arq Neuropsiquiatr* 1998;56(3-B)
- 50- Vilela Filho O, Silva DJ. Unilateral subthalamic nucleus lesioning: a safe and effective treatment for Parkinson's disease. *Arq. Neuro- Psiquiatr.* Dec. 2002, vol.60, no.4 p.935-948.
- 51- Nasser JA, Falavigna A, Alaminos A et al. Deep brain stimulation of VIM thalamic nucleus for tremor control. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* [online]. June 2002, vol.60, no.2B p.429-434.
- 52- Nasser JA, Falavigna A, Alaminos A, Bonatelli A, Ferraz F: Deep brain stimulation of subthalamic nucleus in Parkinson's disease *Arq Neuropsiquiatr* 60:86–90, 2002.
- 53- Hamani C, Richter E, Schwalb JM, Lozano AM. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a systematic review of the clinical literature. *Neurosurgery* 2005; 56: 1313–24.
- 54- Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, Favre J, Hammerstad JP. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2005 Apr;62(4):554-60.
- 55- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2006 Aug;355(9):896-908.
- 56- Schüpbach WM, Maltête D, Houeto JL, Montcel ST, Mallet L, Welter ML et al. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial. *Neurology.* 2007 Jan;68(4):267-71.

- 57-Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ Jr et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009 Jan;301(1):63-73.
- 58-Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2010 Jun;9(6):581-91.
- 59-Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2010 Jun;362(22):2077-91.
- 60- Okun MS, Gallo BV, Mandybur G, Jagid J, Foote KD, Revilla FJ et al. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012 Feb;11(2):140-9.
- 61-Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*. 2013 Feb;368(7):610-22.
- 62-Odekerken VJ, Boel JA, Schmand BA, Haan RJ, Figee M, Munckhof P et al. GPi vs STN deep brain stimulation for Parkinson disease: three-year follow-up. *Neurology*. 2016 Feb;86(8):755-61
- 63-Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, Kirsch-Darrow L, Bowers D, Bova F et al. Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial. *Ann Neurol*. 2009 May;65(5):586-95.
- 64-Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord*. 2006 Jun;21(S14 Suppl 14):S290-304.
- 65-Diamond A, Jankovic J. The effect of deep brain stimulation on quality of life in movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1188–93.
- 66-Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2009;8:67–81.
- 67-Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H et al. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*.2006Apr;66(7):983-95.

- 68- Rieder CR, Silva DJ. Indicações de tratamento cirúrgico na doença de Parkinson. In: Dias-Tosta E, Rieder CRM, Borges V, Correa-Neto Y. Doença de Parkinson: recomendações. São Paulo: Omnifarma, 2010. p. 129-39.
- 69- Machado FA, Rieder CR, Hilbig A, e col. Neuropsychological profile of Parkinson's disease patients selected for deep brain stimulation surgery. *Dement Neuropsychol* 2016 December;10(4):296-302
- 70- Heluani AS, Porto FHG, Listik S e col. Neuropsychological and quality of life assessment in patients with Parkinson's disease submitted to bilateral deep brain stimulation in the subthalamic nucleus *Dement Neuropsychol* 2012 December;6(4):260-265.
- 71- Fasano, A., Daniele, A. & Albanese, A. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *Lancet Neurol.* 11, 429–442 (2012)
- 72- Cury RG, Galhardoni R, Fonoff ET, Dos Santos Ghilardi MG, et al. Effects of deep brain stimulation on pain and other nonmotor symptoms in Parkinson disease. *Neurology*. 2014 Oct 14; 83(16):1403-9. Epub 2014 Sep 12.
- 73- Cury RG, Galhardoni R, Teixeira MJ, et al. Subthalamic deep brain stimulation modulates conscious perception of sensory function in Parkinson's disease. *Pain*. 2016;157(12):2758–2765.
- 74- Diaz AP, Freitas FC, Thais MEO e col. Variables associated with physical health-related quality of life in Parkinson's disease patients presenting for deep brain stimulation *Neurol Sci* (2016) 37:1831–1837
- 75- Olchik Mr, Ghisi R, Ayres A e col. The Impact of Deep Brain Stimulation on the Quality of Life and Swallowing in Individuals with Parkinson's Disease. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2018;22:125–129.
- 76- Alves GKJ, Barcelos LB, Borges V, e col. Impacto da Estimulação Cerebral Profunda na Qualidade de Vida e Humor em pacientes com Doença de Parkinson. *Rev Bras Neurol.* 54(1):5-9, 2018
- 77- Brandão P, Grippe TC, Modesto LC, Ferreira AGF, Silva FM, Pereira FF et al. Viewpoint: decisions about deep brain stimulation therapy in Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018;76(6):411-20. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20180048>
- 78- Maier Hoehn MM. Parkinson's disease: Progression and mortality. In: Yahr MD, Bergmann KJ, eds. *Adv Neurol*. New York: Raven Press, 1986: 457-461.
- 79- Hely MA, Morris JG, Traficante R, Reid WG et al. The Sydney multicentre study of Parkinson's disease: progression and mortality at 10 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:300-307.
- 80- Carr J. Tremor in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2002;8:223-234.

- 81- Pahapill PA, Lozano AM. The pedunclopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain* 2000; 123: 1767-1783.
- 82- Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003, 24:197-211.
- 83- Hamani C, Saint-Cyr JA, Fraser J, Kaplitt M, Lozano AM (2004) The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain* 127:4–20.
- 84- Parent M, Parent A (2004) The pallidofugal motor fiber system in primates. *Parkinsonism Relat Disord* 10:203–211.
- 85- Rodriguez MC, Obeso JA, Olanow CW (1998) Subthalamic nucleus mediated excitotoxicity in Parkinson's disease: a target for neuroprotection. *Ann Neurol* 44:S175–S188.
- 86- Haynes WI, Haber SN (2013) The organization of prefrontal subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration: implications for Basal Ganglia models and deep brain stimulation. *J Neurosci* 33:4804–4814.
- 87- Parent M, Wallman MJ, Gagnon D, Parent A (2011) Serotonin innervation of basal ganglia in monkeys and humans. *J Chem Neuroanat* 41:256–265.
- 88- Magariños-Ascone CM, Figueiras-Mendez R, Riva-Meana C, Córdoba-Fernández A (2000) Subthalamic neuron activity related to tremor and movement in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 12:2597–2607.
- 89- Deffains M, Iskhakova L, Katabi S, Haber SN, Israel Z, Bergman H (2016) Subthalamic, not striatal, activity correlates with basal ganglia downstream activity in normal and parkinsonian monkeys. *Elife* 5
- 90- Eusebio A, Chen CC, Lu CS, Lee ST, Tsai CH, Limousin P, Hariz M, Brown P (2008) Effects of low-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on movement in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 209:125
- 91- López-Azcárate J, Tainta M, Rodríguez-Oroz MC, Valencia M, González R, Guridi J, Iriarte J, Obeso JA, Artieda J, Alegre M (2010) Coupling between beta and high-frequency activity in the human subthalamic nucleus may be a pathophysiological mechanism in Parkinson's disease. *J Neurosci* 30:6667–6677.
- 92- Florence G, Sameshima K, Fonoff ET, Hamani C (2016) Deep brain stimulation: more complex than the inhibition of cells and excitation of fibers. *Neuroscientist* 22:332–345
- 93- Hamani C, Temel Y (2012) Deep brain stimulation for psychiatric disease: contributions and validity of animal models. *Sci Transl Med* 4:142rv8.
- 94- Vitek JL (2002) Mechanisms of deep brain stimulation: excitation or inhibition. *Mov Disord* 17 [Suppl3]:S69–S72.

- 95- Magariños-Ascone C, Pazo JH, Macadar O, Buño W (2002) Highfrequency stimulation of the subthalamic nucleus silences subthalamic neurons: a possible cellular mechanism in Parkinson's disease. *Neuroscience* 115:1109–1117.
- 96- Savas A, Bozkurt M, Akbostancı C. A comparison between stereotactic targeting methods of the subthalamic nucleus in cases with Parkinson's disease. *Acta Neurochir Suppl.* 2013;117:35-41. doi: 10.1007/978-3-7091-1482-7_6.
- 97- Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, Greenhall R. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. *Quality Life Res* 1995; 4: 241-8.
- 98- Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing* 1997; 26: 353-7.
- 99- Siegfried J, Lippitz B "Chronic electric stimulation of the VL-VPL complex and of the pallidum in the treatment of movement disorders: Personal experience since 1982," *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, vol. 62, no. 1-4, pp. 71–75, 1994.
- 100- Souza RG, Borges V, Azevedo-Silva SMC, Ferraz HB. Quality of life scale on Parkinson's disease PDQ-39 (Brazilian Portuguese version) to assess patients with and without levodopa motor fluctuation. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65:787-791;
- 101- Carod AR, Martin PM, Vargas PS. Independent Validation of SCOPA-Psychosocial and Metric Properties of the PDQ-39 Brazilian Version. *Mov Disord*, 2007;22:91-98.
- 102- Borges KK, *Avaliação Neuropsicológica Pré e Pós Deep Brain Stimulation (DBS) em Pacientes com Doença de Parkinson*. São José do Rio Preto. FAMERP - Tese de Doutorado 2016.
- 103- Martinez-Martin P. An introduction to the concept of "quality of life in Parkinson's disease". *J Neurol* 1998;245 (Suppl. 1):2-5.
- 104- Moghal S, Rajput AH, D'Arcy C, Rajput R. Prevalence of movement disorders in elderly community residents. *Neuroepidemiology* 1994;13:175-178.
- 105- Klein C. Implications of genetics on the diagnosis and care of patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2006; 63:328-34.
- 106- Kempster PA, Williams DR, Selikhova M, Holton J, Revesz T, Lees AJ. Patterns of levodopa response in Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain* 2007; 130: 2123–8.
- 107- Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain* 2010; 133: 1755–62.

- 108- Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE (2010) Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 25:2649–2653.
- 109- Charles PD, Van Blercom N, Krack P, et al. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology* 2002;59:932-4.
- 110- Zrinzo L, Foltynie T, Limousin P, Hariz MI. Reducing hemorrhagic complications in functional neurosurgery: a large case series and systematic literature review. *Journal of neurosurgery* 2012;116:84-94.
- 111- Tonge M, Ackermans L, Kocabicak E, et al. A detailed analysis of intracerebral hemorrhages in DBS surgeries. *Clin Neurol Neurosurg* 2015;139:183-7.
- 112- Bhatia R, Dalton A, Richards M, Hopkins C, Aziz T, Nandi D. The incidence of deep brain stimulator hardware infection: the effect of change in antibiotic prophylaxis regimen and review of the literature. *Br J Neurosurg* 2011;25:625-31.
- 113- Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *European journal of neurology* 2013;20:5-15.
- 114- Musacchio T, Rebenstorff M, Fluri F, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation is neuroprotective in the A53T α -synuclein Parkinson's disease rat model. *Ann Neurol*. 2017;81(6):825–836. doi:10.1002/ana.24947
- 115- McKinnon, C., Gros, P., Lee, D. J., Hamani, C., Lozano, A. M., Kalia, L. V., & Kalia, S. K. (2018). Deep brain stimulation: potential for neuroprotection. *Annals of clinical and translational neurology*, 6(1), 174–185. doi:10.1002/acn3.682
- 116- Schrag A, Sampaio C, Counsell N, Poewe W. Minimal clinically important change on the Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Mov Disord* 2006;21: 1200-7.
- 117- Fasano A, Lozano AM. Deep brain stimulation for movement disorders: 2015 and beyond. *Curr Opin Neurol*. 2015 Aug;28(4):423-36. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000226>.
- 118- Lang AE, Houeto JL, Krack P, Kubu C, Lyons KE, Moro E et al. Deep brain stimulation: preoperative issues. *Mov Disord*. 2006 Jun;21(S14)Suppl 14):S171-96. <https://doi.org/10.1002/mds.20955>.
- 119- Fasano A, Aquino CC, Krauss JK, Honey CR, Bloem BR. Axial disability and deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2015 Feb;11(2):98-110. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.252>
- 120- Zetuský WJ, Jankovic J, Pirozzolo FJ. The heterogeneity of Parkinson's disease: clinical and prognostic implications. *Neurology* 1985; 35:522–6).
- 121- Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology* 1990; 40: 1529–34.)

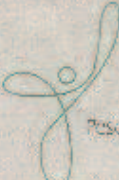
- 122- Hagell, P., & Nygren, C. (2007). The 39-item Parkinson's disease questionnaire (PDQ-39) revisited: implications for evidence-based medicine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78(Apr 18), 1191-1198. DOI:10.1136/jnnp.2006.111161
- 123- Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *The New England journal of medicine* 2003;349:1925-34.
- 124- Krack P, Hariz MI. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: reconciliation of evidence-based medicine with clinical practice. *The Lancet Neurology* 2013;12:25-6.
- 125- Herrington T M, Cheng J J, Eskandar E N, Mechanisms of deep brain stimulation, *Journal of Neurophysiology*, vol. 115, pp. 19–38, 2016.
- 126- McIntyre C C, Grill W M, Sherman D L, Thakor NV, Cellular effects of deep brain stimulation: model-based analysis of activation and inhibition,” *Journal of Neurophysiology*, vol. 91, no. 4, pp. 1457–1469, 2004.
- 127- Kuhn A A, Kempf F, Brucke C et al., High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses oscillatory β activity in patients with Parkinson's disease in parallel with improvement in motor performance, *The Journal of Neuroscience*, vol. 28, no. 24, pp. 6165–6173, 2008.
- 128- Vedam-Mai V, Gardner B, Okun M S et al., Increased precursor cell proliferation after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a human study,” *PLoS ONE*, vol. 9, no. 3, Article ID e88770, 2014.
- 129- Welter M-L, Houeto J-L, Montcel ST, Mesnage V, Bonnet A-M, Pidoux B, et al. Preoperative Clinical Factors Predict the Effects of Subthalamic Stimulation in Parkinson's Disease (PD). *Neurology* 2001;56:A146.
- 130- Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology* 2013;12:37-44
- 131- Perestelo-Perez L, Rivero-Santana A, Perez-Ramos J, Serrano-Perez P, Panetta J, Hilarion P. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of neurology* 2014;261:2051-60.
- 132- Lee CS, Schulzer M, Mak EK, et al. Clinical observations on the rate of progression of idiopathic parkinsonism. *Brain : a journal of neurology* 1994;117 (Pt 3):501-7.
- 133- Derost,P.P.,Ouchchane,L.,Morand,D.,Ulla,M.,Llorca,P.M.,Barget,M., Debilly,B.,Lemaire,J.J.,and Durif, F.(2007).Is DBS-STN appropriate to treat severe Parkinson disease in an elderly population? *Neurology* 68, 1345–1355.

- 134- Floden D, Cooper SE, Griffith SD, Macahdo AG. Predicting quality of life outcomes after subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Neurology* Oct 2014, 83 (18) 1627-1633; DOI:10.1212/WNL.0000000000000943.
- 135- Daniels C, Krack P, Volkmann J, et al. Is improvement in the quality of life after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease predictable? *Mov Disord* 2011;26:2516-2521
- 136- Schuepbach, WMM, Tonder L, Schnitzler A e Quality of life predicts outcome of deep brain stimulation in early Parkinson disease. *Neurology* March 05, 2019; 92 (10)
- 137- Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N How does Parkinson's disease affect quality of life? A comparison with quality of life in the general population. *Mov Disord* 2000;15:1112–1118
- 138- Abboud H, Genc G, Thompson NR, et al Predictors of functional and quality of life outcomes following deep brain stimulation surgery in Parkinson's disease patients: disease, patient, and surgical factors. *Parkinsons Dis* 2017;2017:5609163.
- 139- Mendes FAM. Evolução da doença de Parkinson – operacionalização da decisão cirúrgica Dissertação de candidatura ao grau de Doutor em Ciências Médicas submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto 2017 .
https://www.aberto.up.pt/bitstream/10216/105128/2/198683.pdf&usq=AOvVaw0igPw6_lxh8B5lqBZ79-pC.
- 140- Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL. The sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*. (2008) 23:837–44. doi: 10.1002/mds.21956
- 141- Hamani C, Florence G, Heinsen H, Plantinga BR, Temel Y, Uludag K, Alho E, Teixeira MJ, Amaro E, Fonoff ET. 2017. Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation: Basic Concepts and Novel Perspectives. *eNeuro* 4:ENEURO.0140-17.2017. doi:10.1523/ENEURO.0140-17.2017
- 142- Jakobs M, Fomenko A, Lozano AM, Kiening KL. Cellular, molecular, and clinical mechanisms of action of deep brain stimulation—a systematic review on established indications and outlook on future developments. *EMBO Molecular Medicine* (2019) 11, e9575. DOI 10.15252/emmm.201809575
- 143- Cohen, J. (1988). Set Correlation and Contingency Tables. *Applied Psychological Measurement*, 12(4), 425–434. <https://doi.org/10.1177/014662168801200410>
- 144- Umemura A, Oyama G, Shimo Y, et al. Current Topics in Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2016;56:613-25.

- 145- Little S, Beudel M, Zrinzo L, et al. Bilateral adaptive deep brain stimulation is effective in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2016;87:717-21.
- 146- Troster AI, Fields JA, Wilkinson S, Pahwa R, Koller WC, Lyons KE. Effect of motor improvement on quality of life following subthalamic stimulation is mediated by changes in depressive symptomatology. *Stereotact Funct Neurosurg* 2003;80(1 – 4):43–7.
- 147- Maier F, Lewis CJ, Horstkoetter N, et al. Patients' expectations of deep brain stimulation, and subjective perceived outcome related to clinical measures in Parkinson's disease: a mixed-method approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1273-1281.
- 148- Tumas V. Fisiologia dos Gânglios da Base in: Silva, Delson José da. *Transtornos do movimento : diagnóstico e tratamento 2 edrev. E ampl.- São Paulo: Editora e Eventos Ominfarma, 2016.*
- 149- Drapier S, Raoul S, Drapier D e colaboradores Only physical aspects of quality of life are significantly improved by bilateral subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol* (2005) 252:583–588.

8. ANEXOS

ANEXO 1: PARECER DO CEP PARA O PROJETO-MÃE.

 Comitê de Ética em
Pesquisa em Seres Humanos
CEP/FAMERP

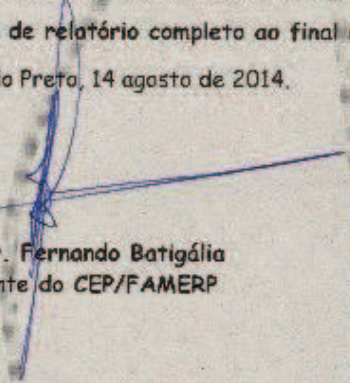
Parecer nº 750.741

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

O projeto de pesquisa CAAE 34140714.6.0000.5415 sob a responsabilidade de Carlos Eduardo Dall' Aglio Rocha com o título "Estudo Multimodal na Doença de Parkinson - Aspectos Clínicos e Cirúrgicos" está de acordo com a resolução do CNS 466/12 e foi aprovado por esse CEP.

Lembramos ao senhor(a) pesquisador(a) que, no cumprimento da Resolução 251/97, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) deverá receber relatórios semestrais sobre o andamento do Estudo, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos, com certeza para conhecimento deste Comitê. **Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do Estudo.**

São José do Rio Preto, 14 agosto de 2014.


Prof. Dr. Fernando Batigália
Presidente do CEP/FAMERP

17 2201 4813
cep@famerp.br
Av. Brigadeiro Faria Lima 2410 | Vila São Pedro
14030-000 | São José do Rio Preto SP
www.famerp.br/cep

ANEXO 2:**TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO DA ECPB-NST****TERMO DE ESCLARECIMENTOS, CIÊNCIA E CONSENTIMENTO.
("CONSENTIMENTO INFORMADO")**

Por este instrumento, eu _____ (nome legível completo do paciente), portador(a) do documento de identidade _____ sob nº. _____, inscrito(a) no CPF sob nº. _____ e/ou responsável: _____ (nome legível do responsável), portador(a) do documento de identidade _____ sob nº. _____, inscrito(a) no CPF sob nº. _____

DECLARO QUE:

1. Fui informado(a) pelo(a) médico(a) de que as avaliações e os exames realizados revelaram a(s) seguinte(s) alteração(ões) e diagnóstico(s) de meu estado de saúde: **DOENÇA DE PARKINSON COM RIGIDEZ E TREMORES BRADICINESIA.**
2. Recebi todas as explicações necessárias quanto aos riscos, benefícios, alternativas de tratamento, bem como fui informado(a) sobre os riscos e/ou benefícios de não ser tomada nenhuma atitude terapêutica diante da natureza da(s) enfermidade(s) diagnosticada(s);
3. Estou ciente de que, durante o(s) exame(s) e/ou procedimento **IMPLANTE DE ELETRODO DBS BILATERAL NO NÚCLEO SUBTALÂMICO** para tentar melhorar a(s) supra citada(s) condição(ões), poderá(ão) ocorrer situação(ões) imprevisível(eis) ou fortuitas;
4. Estou ciente de que, durante o procedimento **IMPLANTE DE ELETRODO DBS BILATERAL NO NÚCLEO SUBTALÂMICO** pode não ser possível a abolição completa do tremor, devido a hemorragias com risco de lesões ou agravamento de lesões em estruturas cerebrais ou cranianas.
5. Estou ciente de que, em procedimentos médicos invasivos como o citado, podem ocorrer complicações gerais como sangramento, durante ou mesmo nos dias seguintes ao ato cirúrgico, infecções (seja da região operada ou mesmo em outras áreas do corpo), problemas cardiovasculares (alterações de batimentos cardíacos, trombozes de veias ou artérias, infarto miocárdio) e respiratórios (infecções, embolia pulmonar). Além disso, as principais complicações associadas especificamente a este procedimento são as seguintes (que podem ter duração temporária com recuperação após dias, semanas, meses ou permanecer em caráter definitivo, como sequela):
 - a) Edema (inchaço) de áreas cerebrais que podem comprometer áreas vitais do cérebro, podendo ocasionar coma ou morte
 - b) Paralisias de braços ou pernas e recidiva do tremor.
 - c) Paralisias de nervos da face, com alterações ou até perda de movimentos do rosto ou de sua sensibilidade.
 - d) Dificuldades para falar, para ouvir e para entender as palavras
 - e) Dificuldades para enxergar, podendo haver deficiências visuais significativas no pós-operatório, sendo que algumas vezes de maneira

transitória (quer dizer, que vai se recuperar ao longo de dias ou semanas ou meses), ou deficiências visuais de caráter definitivo.

- f) Alterações de memória.
 - g) Alterações de humor.
 - h) Alterações da afetividade (emoções).
 - i) Ainda, em alguns casos, dificuldade para engolir (deglutição).
6. Estou ciente de que podem ocorrer alterações na dinâmica circulatória cerebral (circulação do sangue no cérebro) com dificuldade de oxigenação cerebral e suas consequências já citadas nas alíneas “a, b, c, d, e, f, g e h” do Item acima.
 7. Estou ciente de que, para realizar o(s) procedimento(s) acima especificado(s), será necessário o emprego de anestesia, cujos métodos, as técnicas e os fármacos anestésicos serão de indicação e responsabilidade exclusiva do(a) médico(a) anestesista.
 8. Por livre iniciativa, autorizo que o(s) procedimento(s) seja(m) realizado(s) da forma como foi exposto no presente termo, excetuando-se os procedimentos necessários para tentar solucionar as situações imprevisíveis, emergenciais, as quais deverão ser conduzidas e resolvidas de acordo com a concretude singular de cada evento (quer dizer, de acordo com a necessidade de cada situação clínica do paciente no decorrer deste ato e de características e mudanças no quadro clínico da doença de base e/ou de eventuais complicações, conforme acima orientado).
 9. Esta autorização é dada ao(a) médico(a) **Dr. Carlos Eduardo Dall’Aglio Rocha**, neurocirurgião, bem como ao(s) seu(s) assistente(s) e/ou outro(s) profissional(is) por ele selecionado(s) a intervir no(s) procedimento(s) e de acordo com o seu julgamento profissional, quanto à necessidade de participação.
 10. Tive a oportunidade de esclarecer todas as minhas dúvidas relativas ao(s) procedimento(s), após ter lido e compreendido todas as informações deste documento, antes de sua assinatura.
 11. Consinto, portanto, ao(a) médico(a) supra identificado, realizar o(s) procedimento(s) e permito que utilize seu julgamento técnico para que sejam alcançados os melhores resultados possíveis através dos recursos conhecidos na atualidade pela Medicina e disponíveis no local onde se realiza(m) o(s) tratamento(s).
 12. Declaro, outrossim, que o(a) referido(a) médico(a), após a apresentação de métodos alternativos, sugeriu o tratamento médico-cirúrgico de **IMPLANTE DE ELETRODO DBS BILATERAL NO NÚCLEO SUBTALÂMICO** antes apontado, apresentando informações detalhadas sobre o diagnóstico e sobre os procedimentos a serem adotados no tratamento proposto para ser autorizado. Admito ter sido suficientemente orientado(a) a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o(s) exame(s), o(s) tratamento(s) e a(s) cirurgia(s).
 13. Foi discutida com o(a) médico(a) Dr(a). **Carlos Eduardo Dall’Aglio Rocha e/ou com membros de sua equipe** a minha decisão de aceitar esse procedimento. Ficaram claros para mim quais são os propósitos dos procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos. Concordo voluntariamente com o que será realizado e que as informações foram prestadas de viva voz pelo (a) médico(a) e/ou com membros de sua equipe, tendo sido perfeitamente entendidas e aceitas.
 14. Declaro, igualmente, estar ciente de que o tratamento adotado não assegura a garantia total de cura e que a evolução da doença e o resultado do tratamento podem obrigar o(a) médico(a) a modificar as condutas inicialmente propostas,

sendo que, neste caso, fica o(a) mesmo(a) autorizado(a) desde já, a tomar providências necessárias para tentar a solução dos problemas surgidos, segundo seu julgamento.

Diante dos esclarecimentos acima e das alternativas que me foram apresentadas pelo(a) **Dr(a). Carlos Eduardo Dall'Aglio Rocha.**e/ou por membros da sua equipe, decido pelo procedimento descrito no Item "3" deste Termo, para que surtam seus legais e jurídicos efeitos.

São José do Rio Preto, _____ de _____ de 20__.

(assinatura do paciente)

(assinatura do(a) responsável) pelo(a) paciente)

No caso de pacientes menores, ou que tenham responsáveis legais, ou não possam assinar este documento.

Testemunho(amos) que este documento foi assinado pela pessoa acima identificada:

1) _____ - _____
(assinatura) (nº do documento de identidade)

(nome completo e legível)

(endereço)

2) _____ - _____
(assinatura) (nº do documento de identidade)

(nome completo e legível)

(endereço)

CONFIRMO que expliquei detalhadamente para o paciente e/ou seu(s) familiar(es), ou responsável(eis), o propósito, os riscos, os benefícios e as alternativas para o tratamento (s)/procedimento(s) acima descritos.

Data: ____/____/____

Dr. Carlos Eduardo Dall'Aglio Rocha
CRM:105456

**ANEXO 3:
TERMOS DE CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO PARA COLETA E ANÁLISE
DE DADOS OBTIDOS.**

Eu,.....,RG.....

concordo em participar como voluntário(a) na pesquisa: Estudo Multimodal na Doença de Parkinson – Aspectos Clínicos e Cirúrgicos no seu braço:

Estimulação Cerebral Profunda Bilateral dos Núcleos Subtalâmicos na Doença de Parkinson: Efeito Clínico, Impacto na Qualidade de Vida, Complicações e suas Correlações.

, sob a responsabilidade de Dr. Carlos Eduardo Dall’Aglio Rocha. Declaro que fui satisfatoriamente informado sobre os objetivos, riscos e benefícios da pesquisa; que terei minha identidade preservada e autorizo a utilização dos dados em imprensa e eventos científicos; que poderei consultar os pesquisadores, em qualquer momento, para esclarecer dúvidas. Minha participação é voluntária e poderei desistir a qualquer momento, sem que seja penalizado por isto e não perderei benefícios que possuía antes de entrar na pesquisa. Em caso de qualquer dúvida poderei também contatar o orientador responsável, Prof. Dr. Waldir Antônio Tognola, pelo telefone 17 – 32015000, ramal Dep. Ciências Neurológicas ou o Comitê de Ética em Pesquisa, da FAMERP, pelo telefone 17 – 32015813.

Assim, consinto em participar desse estudo.

Pesquisador:

Participante:

Orientador:

ANEXO 4:**FICHA CLÍNICA COM DADOS PRÉ, INTRA E PÓS OPERATÓRIOS:****PROTOCOLO DBS-STN NCR FAMERP- CCC**

NOME: _____ DATA / /
 RG: _____ IDADE: ANOS SEXO: _____ DOMINÂNCIA:
 DIAGNÓSTICO: _____ Tempo:
 HISTÓRIA CLÍNICA:

CIRURGIA PROPOSTA: ECP Bilateral -NST

ESTEREOTC: _____ FUSÃO RM: Sim Eletrodo: 3389

ALVO Indireto: X Y Z Aparelho: Leksel

STN D: MCP-12: MCP-2 MCP+5

STN E: MCP+12: MCP-2 MCP+5

ALVO STN: X= 12 mm lateral, Y= 3 mm posterior Z= 4 mm inferior ao

Alvo Composto: Direto (Fusão com RM T2) + Indireto

MACROESTIMULAÇÃO:

STN--D Imped Freq Volt Motora Sensitiva SNNV

STN—E Imped Freq Volt Motora Sensitiva SNNV

Teste do DBS implantado: 1 a 5 volt, 90 ms de amplitude e 130Hz

Parestesias: lemnisco medial / contrações focais: corticobulbar e corticoespinal

Fenômenos oculares ipsilaterais: fascículos do III nervo

PROTOCOLO DBS-STN NCR FUNCIONAL FAMERP- CCC
Pré-operatório

NOME: DATA / /
RG: IDADE: ANOS SEXO: DOMINÂNCIA:
MEDICAÇÃO:

PROTOCOLO DBS-STN NCR FUNCIONAL FAMERP- CCC
Reavaliação Pós operatória

NOME: DATA: / /
RG: IDADE: ANOS SEXO: DOMINÂNCIA:

Complicações:

- POI:

- < 3 meses:

ANEXO 5: ESCALAS CLÍNICAS

Escala de Hoehn e Yahr Modificada:

- 0- Nenhum sinal de doença
- 1- Doença Unilateral
- 1,5- Envolvimento unilateral e axial.
- 2- Doença Bilateral , sem comprometer o equilíbrio.
- 2,5- Doença bilateral leve, recuperando no teste de puxar o paciente pelas costas
- 3- Doença bilateral de leve a moderada, alguma instabilidade postural, fisicamente independente.
- 4- Incapacidade grave, ainda capaz de andar e ficar ereto sem ajuda.
- 5- Preso a cadeira de rodas ou ao leito. Necessita de ajuda.

Escala de AVD de Schwab e England:

- 100%- Completamente independente. Capaz de realizar os afazeres diários sem dificuldade ou lentidão. Essencialmente normal. Não percebe dificuldades.
- 90% - Completamente independente. Capaz de realizar os afazeres diários mas com alguma dificuldade ou lentidão. Pode gastar o dobro do tempo. Começa a perceber dificuldades.
- 80% - Completamente independente na maioria dos afazeres. Gasta duas vezes mais tempo. Consciente da dificuldade e da Lentidão.
- 70% - Não completamente independente. Mais dificuldades com alguns afazeres. 3 a 4 vezes mais lento em alguns afazeres . Gasta a maior parte do tempo fazendo as tarefas diárias.
- 60% - Alguma dependência. Pode ainda realizar a maioria dos afazeres, mas extremamente lento e com muito esforço. Erros. Alguns afazeres impossíveis de serem realizados.
- 50% - Mais dependente. Precisa de ajuda com a metade dos afazeres, mais lento. Dificuldade para tudo.
- 40% - Muito dependente. Necessita de ajuda com a maioria dos afazeres. Realiza poucos sozinho.
- 30% - Com esforço, aqui e acolá faz alguma coisa sozinho ou começa a fazer sozinho. Necessita de muita ajuda.
- 20% - Não realiza nada sozinho. Invalidez grave.
- 10% - Totalmente dependente. Completamente inválido.
- 0% - Funções vegetativas como deglutição, urinar e defecar não funcionam. Preso ao leito.

PROCOLO DBS-STN NCR FUNCIONAL FAMERP- CCC
Pré-operatório

NOME: _____ DATA: / /
 RG: IDADE: ANOS SEXO: DOMINÂNCIA:

ESCALA UNIFICADA DE AVALIAÇÃO PARA DOENÇA DE PARKINSON –
UPDRS

A escala unificada de avaliação para a doença de Parkinson (UPDRS) foi desenvolvida com a finalidade de unificar elementos de escalas pré-existentes criando uma escala única, eficiente e flexível, para monitorizar de modo objetivo a evolução do comprometimento motor e a piora funcional dos paciente portadores de doença de Parkinson, bem como avaliar o efeito do tratamento sobre o desempenho funcional do paciente. A escala é composta de 4 componentes:

Parte I : **Estado mental, comportamento e estado emocional**
Parte II: **Atividades da vida diária**
Parte III: **Motora**
Parte IV: **Complicações da Terapia**

I. ESTADO MENTAL/COMPORTAMENTO/ESTADO EMOCIONAL

1. Comportamento intelectual
 - 0= NENHUM
 - 1= MÍNIMO. Esquecimento consistente com lembrança parcial de eventos, sem outras dificuldades
 - 2= MODERADO. Perda moderada da memória, com desorientação. Dificuldade moderada para resolver problemas complexos. Mínimo, mas definitivo comprometimento das atividades em casa, com necessidade de ajuda ocasional.
 - 3= GRAVE. Perda grave de memória com desorientação temporal e, freqüentemente de lugar. Grande dificuldade de resolver problemas.
 - 4= GRAVE. Perda grave da memória com orientação preservada apenas para sua pessoa. Incapaz de fazer julgamentos ou resolver problemas. Necessita de muita ajuda para cuidados pessoais. Não pode ficar sozinho em nenhuma situação.

2. Desordem do pensamento (devido à demência ou intoxicação por drogas)
 - 0= nenhum
 - 1= sonhos vívidos
 - 2= alucinações “benignas” com julgamento (insight) mantido
 - 3= ocasionais a freqüentes alucinações sem julgamento, podendo interferir com as atividades diárias.
 - 4= alucinações freqüentes ou psicose evidente. Incapaz de cuidar-se.

3. Depressão
- 1= ausente
 - 2= períodos de tristeza ou culpa acima do normal. Nunca permanece por dias ou semanas.
 - 3= depressão permanente com sintomas vegetativos (insônia, anorexia, perda de peso, desinteresse).
 - 4= depressão permanente com sintomas vegetativos. Pensamento ou tentativa de suicídio.
4. Motivação/iniciativa
- 0= normal
 - 1= mais passivo, menos interessado que o habitual
 - 2= perda da iniciativa ou desinteresse por atividades fora do dia-a-dia

II. ATIVIDADES DA VIDA DIÁRIA

5. Fala
- 0= normal
 - 1= comprometimento superficial. Nenhuma dificuldade em ser entendido.
 - 2= comprometimento moderado. Solicitado a repetir frases, às vezes.
 - 3= comprometimento grave. Solicitado frequentemente a repetir frases.
 - 4= retraído, perda completa da motivação.
6. Salivação
- 0= normal
 - 1= excesso mínimo de saliva, mas perceptível. Pode babar à noite.
 - 2= excesso moderado de saliva. Pode apresentar alguma baba (drooling)
 - 3= excesso acentuado de saliva. Baba frequentemente.
 - 4= baba continuamente. Precisa de lenço constantemente.
7. Deglutição
- 0= normal
 - 1= engasgos raros
 - 2= engasgos ocasionais
 - 3= deglute apenas alimentos moles.
 - 4= necessita de sonda nasogástrica ou gastrostomia.
8. Escrita
- 0= normal
 - 1= um pouco lenta ou pequena.
 - 2= menor e mais lenta, mas as palavras são legíveis.
 - 3= gravemente comprometida. Nem todas as palavras são comprometidas.
 - 4= a maioria das palavras não são legíveis.

9. Cortar alimentos ou manipular

0= normal

1= lento e desajeitado, mas não precisa de ajuda.

2= capaz de cortar os alimentos, embora desajeitado e lento. Pode precisar de ajuda.

3= alimento cortado por outros, ainda pode alimentar-se, embora lentamente.

4= precisa ser alimentado por outros.

10. Vestir

0= normal.

1= lento mas não precisa de ajuda.

2= necessita de ajuda para abotoar e colocar os braços em mangas de camisa.

3= necessita de bastante ajuda, mas consegue fazer algumas coisas sozinho.

4= não consegue vestir-se (nenhuma peça) sem ajuda.

11. Higiene

0= normal.

1= lento mas não precisa de ajuda.

2= precisa de ajuda no chuveiro ou banheira, ou muito lento nos cuidados de higiene.

3= necessita de assistência para se lavar, escovar os dentes, pentear-se, ir ao banheiro.

4= sonda vesical ou outra ajuda mecânica.

12. Girar no leito e colocar roupas de cama.

0= normal.

1= lento e desajeitado mas não precisa de ajuda.

2= pode girar sozinho na cama ou colocar os lençóis, mas com grande dificuldade.

3= pode iniciar, mas não consegue rolar na cama ou colocar lençóis.

4= não consegue fazer nada.

13. Quedas (não relacionadas ao freezing)

0= nenhuma

1= quedas raras.

2= cai ocasionalmente, menos de uma vez por dia.

3= cai, em média, uma vez por dia.

4= cai mais de uma vez por dia.

14. Freezing quando anda

0= nenhum

1= raro freezing quando anda, pode ter hesitação no início da marcha.

2= freezing ocasional, enquanto anda.

3= freezing freqüente, pode cair devido ao freezing.

4= quedas freqüentes devido ao freezing.

15. Marcha

0= normal.

1= pequena dificuldade. Pode não balançar os braços ou tende a arrastar as pernas.

- 2= dificuldade moderada, mas necessita de pouca ajuda ou nenhuma.
- 3= dificuldade grave na marcha, necessita de assistência.
- 4= não consegue andar, mesmo com ajuda.

16. Tremor

- 0= ausente.
- 1= presente, mas não freqüente.
- 2= moderado, mas incomoda o paciente.
- 3= grave, interfere com muitas atividades.
- 4= marcante, interfere na maioria das atividades.

17. Queixas sensitivas relacionadas ao parkinsonismo

- 0= nenhuma.
- 1= dormência e formigamento ocasional, alguma dor.
- 2= dormência, formigamento e dor freqüente, mas suportável.
- 3= sensações dolorosas freqüentes.
- 4= dor insuportável.

III. EXAME MOTOR**18. Fala**

- 0= normal.
- 1= perda discreta da expressão, volume ou dicção.
- 2= comprometimento moderado. Arrastado, monótono mas compreensível.
- 3= comprometimento grave, difícil de ser entendido.
- 4= incompreensível.

19. Expressão facial

- 0= normal.
- 1= hipomimia mínima.
- 2= diminuição pequena, mas anormal, da expressão facial.
- 3= hipomimia moderada, lábios caídos/afastados por algm tempo.
- 4= fácies em máscara ou fixa, com pedra grave ou total da expressão facial.
Lábios afastados $\frac{1}{4}$ de polegada ou mais.

20. Tremor de repouso

- 0= ausente.
- 1= presente mas não freqüente ou leve.
- 2= persistente mas de pouca amplitude, ou moderado em amplitude mas presente de maneira intermitente.
- 3= moderado em amplitude mas presente a maior parte do tempo.
- 4= com grande amplitude e presente a maior parte do tempo.

21. Tremor postural ou de ação nas mãos

- 0= ausente
- 1= leve, presente com a ação.
- 2= moderado em amplitude, presente com a ação.
- 3= moderado em amplitude tanto na ação quanto mantendo a postura.
- 4= grande amplitude, interferindo com a alimentação.

- 22.** Rigidez (movimento passivo das grandes articulações, com paciente sentado e relaxado, ignorar roda denteada)
- 0= ausente
 - 1= pequena ou detectável somente quando ativado por movimentos em espelho de outros.
 - 2= leve e moderado.
 - 3= marcante, mas pode realizar o movimento completo da articulação.
 - 4= grave e o movimento completo da articulação só ocorre com grande dificuldade.
- 23.** Bater dedos continuamente – polegar no indicador em seqüências rápidas com a maior amplitude possível, uma mão de cada vez.
- 0= normal
 - 1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.
 - 2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.
 - 3= comprometimento grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.
 - 4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.
- 24.** Movimentos das mãos (abrir e fechar as mãos em movimentos rápidos e sucessivos e com a maior amplitude possível, uma mão de cada vez).
- 0= normal
 - 1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.
 - 2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.
 - 3= comprometimento grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.
 - 4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.
- 25.** Movimentos rápidos alternados das mãos (pronação e supinação das mãos, horizontal ou verticalmente, com a maior amplitude possível, as duas mãos simultaneamente).
- 0= normal
 - 1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.
 - 2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.
 - 3= comprometimento grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.
 - 4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.
- 26.** Agilidade da perna (bater o calcanhar no chão em sucessões rápidas, levantando toda a perna, a amplitude do movimento deve ser de cerca de 3 polegadas/ $\pm 7,5$ cm).
- 0= normal
 - 1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.
 - 2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.
 - 3= comprometimento grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.

4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

27. Levantar da cadeira (de espaldo reto, madeira ou ferro, com braços cruzados em frente ao peito).

0= normal

1= lento ou pode precisar de mais de uma tentativa

2= levanta-se apoiando nos braços da cadeira.

3= tende a cair para trás, pode tentar se levantar mais de uma vez, mas consegue levantar

4= incapaz de levantar-se sem ajuda.

28. Postura

0= normal em posição ereta.

1= não bem ereto, levemente curvado para frente, pode ser normal para pessoas mais velhas.

2= moderadamente curvado para frente, definitivamente anormal, pode inclinar-se um pouco para os lados.

3= acentuadamente curvado para frente com cifose, inclinação moderada para um dos lados.

4= bem fletido com anormalidade acentuada da postura.

29. Marcha

0= normal

1= anda lentamente, pode arrastar os pés com pequenas passadas, mas não há festinação ou propulsão.

2= anda com dificuldade, mas precisa de pouca ajuda ou nenhuma, pode apresentar alguma festinação, passos curtos, ou propulsão.

3= comprometimento grave da marcha, necessitando de ajuda.

4= não consegue andar sozinho, mesmo com ajuda.

30. Estabilidade postural (respostas ao deslocamento súbito para trás, puxando os ombros, com paciente ereto, de olhos abertos, pés separados, informado a respeito do teste)

0= normal

1= retropulsão, mas se recupera sem ajuda.

2= ausência de respostas posturais, cairia se não fosse auxiliado pelo examinador.

3= muito instável, perde o equilíbrio espontaneamente.

4= incapaz de ficar ereto sem ajuda.

- 31.** Bradicinesia e hipocinesia corporal (combinação de hesitação, diminuição do balançar dos braços, pobreza e pequena amplitude de movimentos em geral)
 0= nenhum.
 1= lentidão mínima. Podia ser normal em algumas pessoas. Possível redução na amplitude.
 2= movimento definitivamente anormal. Pobreza de movimento e um certo grau de lentidão.
 3= lentidão moderada. Pobreza de movimento ou com pequena amplitude.
 4= lentidão acentuada. Pobreza de movimento ou com pequena amplitude.

IV. COMPLICAÇÕES DA TERAPIA (NA SEMANA QUE PASSOU)

A . DISCINESIAS

- 32.** Duração. Que percentual do dia acordado apresenta discinesias?

0= nenhum
 1= 25% do dia.
 2= 26 - 50% do dia.
 3= 51 – 75% do dia.
 4= 76 – 100% do dia.

- 33.** Incapacidade. Quão incapacitante é a discinesia?

0= não incapacitante.
 1= incapacidade leve.
 2= incapacidade moderada.
 3= incapacidade grave.
 4= completamente incapaz.

- 34.** Discinesias dolorosas. Quão dolorosas são as discinesias?

0= não dolorosas.
 1= leve.
 2= moderada.
 3= grave.
 4= extrema.

- 35.** Presença de distonia ao amanhecer.

0= não 1= sim

B. FLUTUAÇÕES CLÍNICAS

- 36.** Algum período off previsível em relação ao tempo após a dose do medicamento?

0= não 1= sim

- 37.** Algum período off imprevisível em relação ao tempo após a dose do medicamento?

0= não 1= sim

38. Algum período off se instala subitamente? Em poucos segundos?

0= não

1= sim

39. Qual o percentual de tempo acordado, em um dia, o paciente está em off, em média?

0= nenhum

1= 25% do dia.

2= 26 - 50% do dia.

3= 51 – 75% do dia.

4= 76 – 100% do dia.

C. OUTRAS COMPLICAÇÕES

40. O paciente apresenta anorexia, náusea ou vômito?

0= não

1= sim

41. O paciente apresenta algum distúrbio do sono? Insônia ou hipersonolência.

0= não

1= sim

42. O paciente apresenta hipotensão ortostática sintomática?

0= não

1= sim

Abaixo, a tabela auxilia no registro da evolução do tratamento:

DATA		/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
PONTUAÇÃO	UPDRS I					
	UPDRS II					
	UPDRS III					
	UPDRS IV					

PROTOCOLO DBS-STN NCR FUNCIONAL FAMERP- CCC
Reavaliação de 12 meses

NOME: _____ DATA: / /
 RG: IDADE: ANOS SEXO: DOMINÂNCIA:

Escala de Hoehn e Yahr:

Escala de AVD de Schwab e England:

UPDRS – III em OFF MED ECP OFF:

18: 19: 20: 21: 22: 23: 24: 25: 26: 27: 28: 29:
 30: 31:

UPDRS – III em OFF MED ECP ON:

18: 19: 20: 21: 22: 23: 24: 25: 26: 27: 28: 29:
 30: 31:

UPDRS – III em ON ECP ECP ON:

18: 19: 20: 21: 22: 23: 24: 25: 26: 27: 28: 29:
 30: 31:

UPDRS :I
 II em OFF e ON
 IV

ANEXO 6:

ESCALA DE QUALIDADE DE VIDA PDQ-39 VALIDADA EM LÍNGUA PORTUGUESA.

PDQ-39

O PDQ-39 é uma escala específica de avaliação da qualidade de vida na DP e compreende 39 itens que podem ser respondidos com cinco opções diferentes de resposta: “nunca”; “de vez em quando”; “às vezes”; “freqüentemente”; “sempre” ou “é impossível para mim”. Os escores em cada item variam de 0 (nunca) a 4 (sempre ou é impossível para mim).

O PDQ-39 é dividido em **oito dimensões**: **Mobilidade** (10 itens), **Atividades de Vida Diária** (6 itens), **Bem Estar Emocional** (6 itens), **Estigma** (4 itens), **Apoio Social** (3 itens), **Cognição** (4 itens), **Comunicação** (3 itens) e **Desconforto Corporal** (3 itens).

O escore total para cada indivíduo é calculado de acordo com a seguinte fórmula:
 $100 \times (\text{soma dos escores do paciente nas 39 questões} / 4 \times 39)$.

O escore de cada dimensão é obtido da mesma forma que o escore total.

A pontuação total no PDQ-39 varia de 0 (nenhum problema) a 100 (máximo nível de problema), ou seja, uma baixa pontuação indica melhor percepção da QV por parte do indivíduo.

Health Services Research Unit

DEPARTMENT OF PUBLIC HEALTH AND PRIMARY CARE

UNIVERSITY OF OXFORD

Portuguese for Brazil

PDQ-39

Parkinson's Disease

Quality of Life Questionnaire

Version 1.1

December 1997

Por ser portador da doença de Parkinson, durante o último mês, com que frequência...

Assinale um quadradinho para cada questão

	Nunca	De vez em quando	Às vezes	Frequentemente	Sempre ou é impossível para mim
1. Teve dificuldades para participar de atividades recreativas que gosta de fazer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Teve dificuldades para cuidar da sua casa (por ex., fazer pequenos consertos, trabalho de casa, cozinhar)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Teve dificuldades para carregar sacolas de compras?)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Teve problemas para andar um quilômetro (10 quarteirões)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Teve dificuldades para andar 100 metros (um quarteirão)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Teve problemas para se movimentar pela casa com a facilidade que gostaria?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Teve dificuldades para se movimentar em lugares públicos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Necessitou de alguém para acompanhá-lo ao sair?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Sentiu-se assustado ou preocupado com medo de sair em público?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Ficou sem sair de casa mais do que gostaria?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Verifique se assinalou um quadradinho para cada questão antes de passar à página seguinte

Por ser portador da doença de Parkinson, durante o último mês, com que frequência...

Assinale um quadradinho para cada questão

	Nunca	De vez em quando	Às vezes	Frequentemente	Sempre ou é impossível para mim
11. Teve dificuldades para se lavar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Teve dificuldades para se vestir?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Teve dificuldades para abotoar roupas ou amarrar sapatos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Teve problemas para escrever de maneira legível?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Teve dificuldades para cortar a comida?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Teve dificuldades para segurar uma bebida sem derramar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Verifique se assinalou um quadradinho para cada questão antes de passar à página seguinte

Por ser portador da doença de Parkinson, durante o último mês, com que frequência...

Assinale um quadradinho para cada questão

	Nunca	De vez em quando	Às vezes	Frequentemente	Sempre ou é impossível para mim
17. Sentiu-se deprimido/a?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Sentiu-se isolado e só?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Sentiu que poderia começar a chorar facilmente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Sentiu-se com raiva ou amargurado/a?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Sentiu-se ansioso/a?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Sentiu-se preocupado/a com o seu futuro?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Por ser portador da doença de Parkinson, durante o último mês, com que frequência...

Assinale um quadradinho para cada questão

	Nunca	De vez em quando	Às vezes	Frequentemente	Sempre ou é impossível para mim
23. Houve necessidade de esconder sua doença de Parkinson das outras pessoas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Evitou situações em que tivesse que comer ou beber em público?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Sentiu-se preocupado/a com as reações de outras pessoas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Sentiu-se envergonhado/a com as reações de outras pessoas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Verifique se assinalou um quadradinho para cada questão antes de passar à página seguinte

Por ser portador da doença de Parkinson, durante o último mês, com que frequência...

Assinale um quadradinho para cada questão

	Nunca	De vez em quando	Às vezes	Frequentemente	Sempre ou é impossível para mim
27. Teve problemas de relacionamento com as pessoas mais próximas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Faltou apoio que precisava por parte do seu/sua esposo/a ou companheiro/a?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se não tem esposo/a ou companheiro/a, assinale aqui <input type="checkbox"/>					
29. Faltou apoio que precisava por parte de sua família ou amigos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Por ser portador da doença de Parkinson, durante o último mês, com que frequência...

Assinale um quadradinho para cada questão

	Nunca	De vez em quando	Às vezes	Frequentemente	Sempre ou é impossível para mim
30. Adormeceu inesperadamente durante o dia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Teve problemas de concentração, por exe., ao ler ou ao assistir à televisão?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Sentiu que sua memória estava ruim?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Teve sonhos perturbadores ou alucinações?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Verifique se assinalou um quadradinho para cada questão antes de passar à página seguinte

Por ser portador da doença de Parkinson, durante o último mês, com que frequência...

Assinale um quadradinho para cada questão

	Nunca	De vez em quando	Às vezes	Frequentemente	Sempre ou é impossível para mim
34. Teve dificuldades para falar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. Sentiu-se incapaz de comunicar-se com clareza com as pessoas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. Sentiu-se ignorado por outras pessoas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Por ser portador da doença de Parkinson, durante o último mês, com que frequência...

Assinale um quadradinho para cada questão

	Nunca	De vez em quando	Às vezes	Frequentemente	Sempre ou é impossível para mim
36. Teve câibras musculares dolorosas ou espasmos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37. Teve dores nas articulações ou em outras partes do corpo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38. Sentiu-se desconfortavelmente quente ou frio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Verifique se assinalou um quadradinho para cada questão

Coding system for questions

All questions on the PDQ-39 are coded in the same way.

We recommend that data is entered using the following codes:

0 = Never

1 = Occasionally

2 = Sometimes

3 = Often

4 = Always (or cannot do at all, if applicable)

Dimensions and their questions

Mobility

10 questions, nos. 1 to 10

Activities of daily living (ADL)

6 questions, nos. 11 to 16

Emotional well being

6 questions, nos. 17 to 22

Stigma

4 questions, nos. 23 to 26

Social support

3 questions, nos. 27 to 29

Cognitive impairment (Cognitions)

4 questions, nos. 30 to 33

Communication

3 questions, nos. 34 to 36

Bodily discomfort

3 questions, nos. 37 to 39

Scoring for each dimension

Each dimension is calculated as a scale from 0 to 100

0 = no problem at all; 100 = maximum level of problem

If the response to a question is missing, no scale score is calculated for that individual for that dimension.

Formula for scoring each dimension

$$\frac{\text{sum of scores of each question in dimension}}{4 \text{ (max. score per question) } \times \text{nos. questions in dimension}} \times 100$$

Mobility

(scores of questions 1+2+3+4+5+6+7+8+9+10) / (4 x 10) x 100

Activities of daily living

(scores of questions 11+12+13+14+15+16) / (4 x 6) x 100

Emotional well being

(scores of questions 17+18+19+20+21+22) / (4 x 6) x 100

Stigma

(scores of questions 23+24+25+26) / (4 x 4) x 100

Social support

(scores of questions 27+28+29) / (4 x 3) x 100

note: if respondents indicate that they do not have a spouse or partner on question 28 then social support can be calculated as follows:

Social support = (scores of questions 27+29) / (4 x 2) x 100

Cognitions

(scores of questions 30+31+32+33) / (4 x 4) x 100

Communication

(scores of questions 34+35+36) / (4 x 3) x 100

Bodily discomfort

(scores of questions 37+38+39) / (4 x 3) x 100

ANEXO 7: BATERIA NEUROPSICOLÓGICA:

- A avaliação neuropsicológica faz parte do protocolo de investigação de queixas de falhas de memória em pacientes que fazem acompanhamento do distúrbio do movimento em ambulatório de especialidades do hospital escola participante da pesquisa.
- Tal avaliação visa investigar diversas funções cognitivas (memória, linguagem, atenção, raciocínio abstrato, etc.) que podem ser prejudicadas levando a um prejuízo importante em sua vida. Para esta avaliação é aplicado um protocolo contendo os seguintes testes:

Memória:

1-Subteste Dígitos (Ordem direta e inversa) da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (WAIS-III; Figueiredo, 2002). Avalia memória de trabalho e atenção auditiva. Nas análises será considerada a pontuação da ordem direta, da ordem inversa e do total de pontos. O escore refere-se ao número de sequências de dígitos verbalizadas corretamente pela participante. Posteriormente, será analisada a sequência com maior número de dígitos repetidos corretamente (SPAN Dígitos).

2-Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT; Wiens, McMinn & Crossen, citado em Costa, Azambuja, Portuguez & Costa, 2004). É uma medida de avaliação da memória verbal declarativa e aprendizagem verbal. Para o presente estudo, as análises foram baseadas na aprendizagem verbal (soma total das Linhas A1 a A5), interferência, evocação imediata (A6) e evocação tardia (A7) (30 minutos). O escore é o número de palavras evocadas corretamente. Elaborado por Rey em 1964 (Lezak, 1995; Spreen e Strauss, 1997), consiste em um teste de aprendizagem de lista de 15 palavras não relacionadas apresentadas oralmente 5 vezes com evocação após cada leitura, seguidas de 15 palavras como estímulo distrativo. São contabilizados resultados de aprendizagem, evocação imediata, evocação após estímulo distrativo e evocação tardia. O reconhecimento é realizado com palavras semelhantes semântica e foneticamente. Este tipo de tarefa, que implica em repetições da informação e, portanto aprendizagem está relacionada às funções de hipocampo de hemisfério dominante.

3- “Wechsler Memory Scale-Revised”(WMS-R) (Wechsler,1987) incorpora testes de aprendizagem verbal e visual, de lembrança e reconhecimento de imagens conhecidas. Visual Reproduction I II- VR (Wechsler Memory Scale, 1975; Wechsler Memory Scale Revised, 1987; Lezak, 1995; Spreen e Strauss, 1997): Este teste contém 4 figuras com componentes geométricos apresentadas para o paciente durante 10 segundos e evocadas imediatamente após e depois de um intervalo de 30 minutos. Logical Memory I II- LM (Wechsler Memory Scale, 1975; Wechsler Memory Scale Revised, 1987;Lezak,1995; Spreen e Strauss,1997): Compõe-se de duas histórias relatadas ao paciente e evocadas imediatamente após e depois de 30 minutos.

Inteligência:

“Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised” (WAIS-R)(Wechsler,1981), que consiste no subteste vocabulário e cubos.

Atenção:

1-Trail Making Test (Part A and B; Lezak, 1995). A parte A avaliaatenção visual e habilidade motora e a parte B atenção dividida,sequência e flexibilidade cognitiva.

2-O teste de Stroop: consiste na nomeação de cores e leitura de palavras e tem por objetivo avaliar o controle inibitório do participante através de uma tarefa na qual era apresentado ao participante estímulos com nomes de cores, vermelho, verde, azul, rosa. Também foram apresentados nomes de cores com a correspondente tinta, por exemplo, “vermelho” escrito com tinta vermelha. Essa condição da tarefa era considerada com menor grau de dificuldade, sendo assim, chamada de congruente. (Stroop, 1935).

Visuo-Percepção:

(Hooper Visual Organization Test, 1983). Trata-se de instrumento utilizado para medir a habilidade de adolescentes e adultos para organizar estímulos visuais e desta forma, explorar a existência de qualquer dificuldade na discriminação visual.

Visuo construção

1-Rey Complex Figure- RCFT - Cópia e Memória (Lezak, 1995; Spreen e Strauss, 1997): Elaborado por Rey, em 1941, é um dos testes mais utilizados em Neuropsicologia, tanto como avaliação das praxias construtivas como memória imediata e tardia. Consiste em copiar e memorizar um desenho complexo, difícil de verbalizar. Segundo Lezak, pacientes que apresentam disfunções em hemisfério dominante evocam melhor a estrutura global da figura mas perdem mais detalhes; pacientes com disfunções em hemisfério não dominante, têm mais dificuldades para copiar. Loring, Lee e Meador, (1988) propuseram a análise qualitativa dos erros na reprodução da figura de Rey por memória, observando as particularidades dos erros cometidos por pacientes com epilepsias de lobo temporal direito e esquerdo. Outro método complementar de avaliação da figura de Rey desmembra o resultado em 3 índices: composto, figurativo e espacial. Analisando a qualidade espacial e figurativa da reprodução de memória, Breier ET al. (1996) observaram que tanto os aspectos figurativos como os aspectos espaciais da memória estão comprometidos nos pacientes com epilepsias de lobo temporal direito, mais especificamente os espaciais.

Linguagem:

1-Teste de Fluência Verbal Semântica e Fonológica (Lezak, 1995): o objetivo do teste é avaliar a produção espontânea de palavras que começam com uma determinada letra ou de uma determinada classe, num período limitado de tempo (fluência verbal associações).

2-Boston Naming Test (BNT) elaborada por Kaplan e Goodglass (Lezak, 1995) que consiste em 60 desenhos para denominação. A adaptação dos testes verbais para o português implica não apenas na tradução, mas também na adaptação cultural, o que dificulta muito a interpretação do BNT.

Função Executiva:

1-Wisconsin Cards Sorting Test -WCST (Berg, 1948 e Lezak, 1995): Consiste em 4 cartões estímulo e mais 128 cartões que combinam com estes 4 segundo os atributos cor, forma e número. WCST analisa a capacidade de flexibilidade e perseveração de respostas, avaliando o número de categorias atingidas e erros perseverativos, sendo portanto considerado um teste para funções frontais. Milner (1964), num clássico estudo, analisou as características de respostas dos pacientes submetidos a lobectomias frontais e observou correlações entre as áreas dorsolaterais dos lobos frontais e dificuldades na execução destas tarefas.

Para Rastreio Cognitivo utilizou-se :

Instrumento	Descrição
Mini Exame do Estado Mental (MEEM) ^(128,129)	Constituído por onze tarefas agrupadas em sete categorias: orientação espacial e temporal, memória imediata e de evocação, cálculo, linguagem, nomeação, repetição, compreensão e atenção. O escore pode variar de 0 a 30 pontos e é considerada demência o escore de até 24 pontos para nível de escolaridade acima de 4 anos e 17 pontos para nível de escolaridade de até 4 anos.
Escala para avaliação de Demência Mattis (MDRS) ⁽¹³⁰⁻¹³²⁾	É composta por 36 itens, distribuídos em cinco subescalas – Atenção (escore máximo: 37 pontos), Iniciação/perseveração (escore máximo: 37 pontos), Construção (escore máximo: 6 pontos), Conceituação (6 itens, escore máximo: 39 pontos) e Memória (5 itens, escore máximo: 25 pontos). A soma das cinco subescalas proporciona um total de 144 pontos, com nota de corte de ≤ 128 , que representa o grau de comprometimento cognitivo e/ou da gravidade do quadro demencial. Quanto maior a pontuação, melhor o desempenho.

ANEXO 8: Artigo Publicado – Hiperpirexia Parkinsonismo.

Arq Bras Neurocir 33(3): 207-9, 2014

Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome after bilateral deep brain stimulation surgery: case report in a Brazilian man

Carlos Eduardo Dall'aglio Rocha¹, Fábio de Nazaré Oliveira²,
Sebastião Carlos da Silva Junior¹, Lucas Crociati Meguins¹

Department of Neurological Sciences, Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (Famerp), São José do Rio Preto, SP, Brazil.

ABSTRACT

Deep brain stimulation is a surgical treatment that has provided remarkable therapeutic benefits for otherwise treatment-resistant movement and affective disorders, including advanced Parkinson disease. Levodopa medications are usually discontinued the night before surgery to localize the optimal response site to intraoperative macrostimulation. However, abrupt withdrawal of medication may result in severe side effects. On the present report, we describe the case of a 65 years-old man that evolved parkinsonism-hyperpyrexia syndrome following deep brain stimulation procedure for bilateral subthalamic nucleus after discontinuation of antiparkinsonian medications. Physicians should be aware of this life-threatening clinical conditions, once early diagnosis and reintroduction of medication improve patient's clinical condition significantly.

KEYWORDS

Deep brain stimulation, Parkinson disease/complications, neuroleptic malignant syndrome, malignant hyperthermia.

RESUMO

Síndrome de hiperpirexia associada ao parkinsonismo após cirurgia de estimulação cerebral profunda: relato de caso em um homem brasileiro

A estimulação cerebral profunda é um procedimento cirúrgico que traz grandes benefícios clínicos ao paciente portador de doença de Parkinson. Os medicamentos antiparkinsonismo são normalmente suspensos na noite anterior ao procedimento cirúrgico. No entanto, a suspensão abrupta dos medicamentos pode provocar efeitos adversos sérios ao paciente. No presente estudo, descrevemos o caso de um paciente com 65 anos de idade, portador de doença de Parkinson, submetido à estimulação cerebral profunda bilateral, que apresentou síndrome de hiperpirexia associada ao parkinsonismo no pós-operatório imediato. Os neurocirurgiões devem estar alerta sobre essa possível complicação, pois o diagnóstico e o tratamento precoce podem reduzir os riscos ao paciente.

PALAVRAS-CHAVE

Estimulação encefálica profunda, doença de Parkinson/complicações, síndrome maligna neuroleptica, hipertermia maligna.

1 Neurosurgeon, Division of Functional Neurosurgery, Department of Neurological Sciences, Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (Famerp), São José do Rio Preto, SP, Brazil.
2 Neurologist Head of the Division of Movement Disorders, Department of Neurological Sciences, Hospital de Base da Famerp, São José do Rio Preto, SP, Brazil.

Introduction

Deep brain stimulation (DBS) is a surgical treatment that has provided remarkable therapeutic benefits for otherwise treatment-resistant movement and affective disorders, including essential tremor, dystonia, advanced Parkinson disease, chronic pain and major depression.¹⁻⁴ Patients with Parkinson's disease and with indication for DBS are usually treated with a high dose of levodopa. Most centers follow the protocol of discontinuing levodopa the night before surgery because it is easier to check the patient's responses during the procedure when the patient is in the "off" state. However, abrupt withdrawal of medication may result in severe side effects. Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome (PHS) is an extremely rare clinical complication following bilateral DBS surgery, with only four cases previously reported in the English medical literature to date.⁵⁻⁸

The aim of the present report is to describe the case of a 65 years-old man that evolved parkinsonism-hyperpyrexia syndrome (PHS) following DBS procedure for bilateral subthalamic nucleus (STN) after discontinuation of antiparkinsonian medications.

Case report

A 65-years-old man with a 15-years history of Parkinson's disease was admitted for bilateral STN DBS surgery. He had been experiencing significant motor complications, such as fluctuations ("on-off" phenomenon, wearing-off) and peak-dose dyskinesia, for the previous six years. The patient was also presenting sleeping troubles, with constant fragmentation and diurnal hypersomnolence. His past medical history was remarkable for type 2 diabetes mellitus and was taking pre-operatively metformin 850 mg twice/day, levodopa 100 mg-benserazida 25 mg six-times/day, entacapone 200 mg four-times/day and pramipexole 1 mg twice/day. The levodopa discontinuation period was a 12-hour overnight withdrawal.

Under local anesthesia, bilateral STN DBS was performed using a stereotactic frame, and the coordinates for STN were calculated by magnetic resonance imaging. Both STN sites were localized under microelectrode recording with significant improvement in the baseline rigidity to the macrostimulation supporting the optimal sites. Permanent electrodes were implanted bilaterally, and then pulse generators were placed subcutaneously under general anesthesia. The surgical procedure was performed uneventfully and the patient was maintained under medical observation in intensive care unit (ICU) during the first post-

operative day. Levodopa 100 mg-benserazida 25 mg six-times/day was returned immediately after surgery. Post-operative computed tomography showed no signs of acute bleeding and apparent correct location of electrodes (Figure 1).



Figure 1 - Post-operative computed tomography showing bilateral STN electrodes (DBS).

After nine hours in ICU, the patient started presenting mental confusion, fever (39.5 °C) and generalized rigidity. Laboratorial and radiological exams were found to be within normal range. Nasogastric tube was introduced permitting the administration of dispersible levodopa 200 mg 2/2 hours and hyperhydration. The electrodes were turned on and the patient presented an improvement and was dismissed on the seventh post-operative day with oral diet. However, three days after the patient returned presenting again rigidity, difficulty swelling, dehydration, fever, mental confusion and adynamic ileus with abdominal distention. Laboratorial exams were compatible with acute pre-renal insufficiency (creatinine: 2.4) with significant hypernatremia (Na: 165) and raised creatine kinase (CK: 650). After seven days of hydroelectrolytic balance correction therapy, the patient recovered the mental status and improved clinically the rigidity. After thirty days in outpatient follow up, the patient presented completely symptom-free of previous motor fluctuation, sleeping disturbances and the pre-operative antiparkinsonian medications were re-introduced, except for entacapone.

Discussion

Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome (PHS) is a rare complication that usually occurs after the cessation or abrupt reduction of antiparkinsonian medications during the course of parkinsonism. It is manifested by autonomic instabilities like pyrexia, hypertension, and rigidity with changes in the consciousness level that sometimes lead to fatality.⁹ Typically, symptoms develop between 18h and seven days following the trigger. The patient becomes rigid, sometimes with tremor, and progresses to an immobile state.^{9,10} Poor prognostic indicators in PHS include older age and higher pre-morbid Parkinson severity.¹⁰ Our patient was experiencing significant motor complications, such as fluctuations ("on-off" phenomenon, wearing-off) and peak-dose dyskinesia, for the previous six years. We also believe that the long period of severe parkinsonism symptoms was an important factor determining PHS post-operatively.

Linazasoro *et al.*,⁵ in 2004, were the first to describe a case of PHS after DBS for advanced Parkinson disease. Factor,⁶ in 2007, and Kim *et al.*,⁷ in 2010, also observed that the main symptoms were confusion, fever and worsening of rigidity accompanied by raised creatine kinase levels. Additionally, the present report highlights that dehydration and difficulty on oral intake and intestinal absorption of levodopa may worsen the patient's symptoms. On the present report, we showed that hyperhydration and early nutrition by nasogastric tube may contribute to improve patient's clinical condition.

In conclusion, we reinforce that PHS is an extremely rare by life-threatening condition that may occur in patients undergoing DBS surgery due to abrupt discontinuation of antiparkinsonian drugs, particularly levodopa. Therefore, clinical awareness of this important syndrome permits an early diagnosis and adequate treatment with administration of a dopamine agonist, correction of body fluid and electrolytes.

Competing interests

The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Cooper S, Bowes M. Surgical considerations for tremor and dystonia. *Cleve Clin J Med.* 2012;79(Suppl 2):40-3.
2. Plow EB, Pascual-Leone A, Machado A. Brain stimulation in the treatment of chronic neuropathic and non-cancerous pain. *J Pain.* 2012;13(5):411-24.
3. Sokal P, Harat M, Paczkowski D, Rudaś M, Birski M, Litwinowicz A. Results of neuromodulation for the management of chronic pain. *Neurol Neurochir Pol.* 2011;45(5):445-51.
4. Meguins LC. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a state-of-the-art review. In: Juruena MF. *Clinical, research and treatment approaches to affective disorders*; 2012. p. 357-64. Disponível em: <<http://psych.lff1.cuni.cz/zf/publikace/b002full.pdf>>.
5. Linazasoro G, Van Blerboom N, Castro A, Depena MD. Subthalamic deep brain stimulation masking possible malignant syndrome in Parkinson disease. *Neurology.* 2004;63(3):589-90.
6. Factor SA. Fatal Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome in a Parkinson's disease patient while actively treated with deep brain stimulation. *Mov Disord.* 2007;22(1):148-9.
7. Kim JH, Kwon TH, Koh SB, Park JY. Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome after deep brain stimulation surgery: case report. *Neurosurgery.* 2010;66(5):E1029.
8. Kadowaki T, Hashimoto K, Suzuki K, Watanabe Y, Hirata K. Case report: recurrent parkinsonism-hyperpyrexia syndrome following discontinuation of subthalamic deep brain stimulation. *Mov Disord.* 2011;26(8):1561-2.
9. Newman EJ, Grosset DG, Kennedy PG. The parkinsonism-hyperpyrexia syndrome. *Neurocrit Care.* 2009;10(1):136-40.
10. Takubo H, Harada T, Hashimoto T, Inaba Y, Kanazawa I, Kuno S, et al. A collaborative study on the malignant syndrome in Parkinson's disease and related disorders. *Parkinsonism Relat Disord.* 2003;9(Suppl 1):31-41.

Correspondence address

Lucas Crociati Meguins
Rua Pedro Pallota, 101/313, Jardim Maracanã
15092-205 - São José do Rio Preto, SP, Brazil
E-mail: lucascrociati@hotmail.com