

Estimulação cerebral profunda: Benefícios e Indicações terapêuticas em pacientes com Parkinson

Isabela Vicente de Farias Batista¹; Afrânio Cezar Saraiva Casimiro²; Pedro Alves Batista³

Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba – FCMPB cienciasmedicas@cienciasmedicas.com.br

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) acomete cerca de 1% da população mundial acima de 65 anos, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS,2015). É uma das doenças neurológicas mais comuns atualmente, tendo sua importância também pelo fato de atingir todos os grupos étnicos e classes socioeconômicas. É caracterizada pela téttrade: tremor de repouso do tipo ‘contar dinheiro’ ou do tipo pronação-supinação, bradicinesia, rigidez em ‘roda denteada’ e instabilidade postural. Essas alterações motoras são identificadas quando aproximadamente 50% dos neurônios dopaminérgicos já sofreram degeneração progressiva da substância negra, ou seja, relativamente tarde no processo patológico¹. Além dessa téttrade clássica, sintomas autonômicos, psicológicos e sensoriais são comumente relatados². De acordo com estudos recentes há um comprometimento cognitivo leve na doença de Parkinson, assim como em outras condições clínicas, sendo que nesse contexto ele caracteriza clinicamente um estado intermediário entre a cognição normal e a demência⁴.

O tratamento sintomático é eficaz, mas atualmente não existem drogas que possam frear o curso da doença¹. É importante lembrar que a introdução da levodopa trouxe melhoras espetaculares para o paciente com Parkinson, entretanto, seu uso crônico tornou evidentes as flutuações motoras e discinesias em uma proporção significativa de indivíduos. Com isso, ao final da década de 80 e nos anos 90 houve um renascimento da neurocirurgia para a DP⁵. Na estimulação cerebral profunda (ECP) os eletrodos são introduzidos por estereotaxia através de um orifício de trepanação e anestesia local, com o paciente acordado, pois desse modo há controle fisiológico operatório adequado. Depois que o eletrodo é implantado o neuroestimulador (que é bastante semelhante a um marcapasso cardíaco) é localizado, sob anestesia geral⁶.

Estudos europeus mostram que a incidência da DP tem aumentado com o tempo e que a idade média diagnóstica é de 60 anos^{7, 8}. Considerando tais estatísticas é necessário considerar a necessidade do diagnóstico precoce tendo em vista um melhor prognóstico para os indivíduos e que um número crescente de idosos requer ECP para o tratamento da doença.

A cirurgia nos pacientes com Parkinson é unicamente indicada para o tratamento dos sintomas motores da doença¹⁰ e a ECP é considerada uma boa alternativa nos casos refratários ao tratamento medicamentoso³. Já é conhecido que sintomas axiais, principalmente a marcha, instabilidade postural, freezing e os distúrbios da fala não respondem à ECP⁹. Vale considerar também que alguns aspectos cognitivos comuns como função executiva, memória, linguagem e habilidades visuo-espaciais^{11, 12, 13} podem contraindicar este procedimento.

OBJETIVOS

Avaliar as indicações e benefícios da ECP como medida terapêutica na doença de Parkinson a fim de instituí-la o quanto antes nos casos em que houver indicação.

METODOLOGIA

Na elaboração dessa revisão sistemática, o primeiro passo foi construir um problema de pesquisa que nesse caso consiste na indicação terapêutica da estimulação cerebral profunda em pacientes com Parkinson. A base de dados escolhida foi o PubMed, as palavras-chave escolhidas foram: estimulação cerebral profunda, uso terapêutico e doença de Parkinson. Foram encontrados 474 artigos, utilizou-se como critérios de inclusão a espécie humana e os artigos publicados nos últimos 5 anos resultando em 149 artigos. Os critérios de exclusão inferem os artigos que não estavam livres no acesso direto online, os que referissem experiências em outras espécies, os que apresentassem mais de 5 anos de publicação, os que fossem do tipo relato de caso e os que não apresentassem justificativa ou referenciais para indicação cirúrgica com ECP. O fim dessa primeira análise é concluído com 13 artigos, então lidos na íntegra e incluídos na revisão.

RESULTADOS

Dos 13 artigos estudados, 4 relatam aspectos de indicação para adoção da intervenção cirúrgica como uma boa alternativa em pacientes bem selecionados e 9 relatam os benefícios após a realização da cirurgia através de acompanhamento médico e psicológico dos pacientes. A análise de todos os artigos da pesquisa revelou que em 76% dos aspectos abordados neste trabalho houve benefícios quando comparados aos riscos.

DISCUSSÃO

1. Indicações e benefícios da ECP.

1.1 Tempo *off*

Cerca de 40% dos pacientes com DP na terapia agonista de dopamina e aproximadamente 15% do total de indivíduos com DP sofrem com distúrbios de controle de impulsos (DIC)¹², tais distúrbios têm sido referenciados em estudos junto à ECP. Esses distúrbios de controle passam pelo núcleo subtalâmico e estudos recentes mostram que não existe uma segregação funcional completa dentro do núcleo subtalâmico, sugerindo que haja uma convergência de informações funcionalmente distintas que chegam e saem dessa região para regiões motoras cognitivas e límbicas (Einstein et al., 2014). A ECP no núcleo subtalâmico é aplicada a distúrbios do movimento, sendo uma região-alvo amplamente utilizada¹⁴. A implantação na ECP no núcleo subtalâmico, portanto, melhora os sintomas do período *off* (acinesia, rigidez e tremor), assim como as distonias dolorosas e as discinesias.

Sabe-se que, no processo de implantação da ECP na estrutura alvo, comumente é observado um “efeito de microlesão” (EML). Estudos demonstram que este efeito de microlesão pode promover melhora transitória dos sintomas motores em pacientes com DP e afirmam que a ECP atua ao nível cortical de modo a garantir ativação compensatória de regiões motoras menos afetadas, enquanto o EML atinge o próprio circuito fundamental – considerando o tronco encefálico disfuncional-. Este fato é importante porque a disfunção do tronco encefálico predomina já nos estágios iniciais da DP. Os resultados sugerem que ao inflar significativamente a centralidade do tronco cerebral, há um aumento da sincronização com o cerebelo que atua de modo compensatório à interrupção da rede motora, dessa forma se mantém uma relativa normalidade da função motora na fase aguda da microlesão.¹⁵

1.2 Idade

Considerando a ECP como um procedimento seguro, com baixa taxa de mortalidade e levando em conta apenas os aspectos cirúrgicos, a idade não deve ser usada isoladamente como critério de exclusão para indicação cirúrgica, é necessário avaliar a “idade biológica” do paciente¹⁶. Um estudo com um total de 107 pacientes submetidos à ECP bilateral entre os anos de 2002 a 2014 mostrou que a indicação ideal de realização da ECP é em pacientes menores de 65 anos – por apresentarem maior “tolerabilidade cirúrgica” -¹⁶. Os resultados dessa pesquisa mostram que no grupo dos indivíduos com idade maior ou igual a 65 anos houveram 3 episódios de hematomas intra-cerebrais pós-operatórios, sendo 1 com necessidade de evacuação cirúrgica urgente e confusão pós-operatória transitória em 5 pacientes, enquanto no grupo de idade menor

que 65 anos existiram 2 episódios de hematomas intra-cerebrais pós-operatórios assintomáticos e 2 infecções de feridas¹⁶.

1.3 Passo compensatório

Sabe-se que, a ECP não expressa melhoras significativas nas alterações de marcha do paciente com Parkinson. Grandes perturbações imprevisíveis podem fazer com que o indivíduo doente apresente mais episódios de ajuste postural antecipado ou APA a fim de manter o equilíbrio lateral durante a passada. O passo compensatório acaba existindo junto à APA em pacientes com Parkinson levando a um congelamento da marcha (Jacobs et al., 2009).

Comparando um grupo controle de indivíduos com a doença de Parkinson e um grupo saudável, os benefícios da ECP em núcleo subtalâmico (NST) e globo pálido interno (GPi) junto à terapia otimizada com levodopa antes e depois da cirurgia. Os resultados encontrados provam que o passo compensatório no estado com maior eficácia de tratamento após a cirurgia dando seguimento pós-operatório com levodopa foi semelhante ao estado mais bem tratado antes da cirurgia apenas com levodopa para o grupo de pacientes com implante no GPi e o grupo controle de indivíduos com Parkinson. Para o grupo com implante no NST, houve mudanças de peso lateral, um atraso em pé e um maior número de etapas foi necessário para recuperar o equilíbrio após a cirurgia com levodopa quando comparado ao grupo antes da cirurgia, ainda dentro desse grupo houve um maior número de quedas após a cirurgia. Observou-se que, a ECP não melhorou a resposta ao passo compensatório no grupo GPi e acabou levando a atrasos na fase de preparação do passo no grupo do NST¹⁷.

Levando em conta a necessidade do passo compensatório para melhor desenvoltura e equilíbrio do paciente com Parkinson, a ECP constitui-se contra-indicada à esse paciente por não trazer melhoras ao prognóstico e qualidade de vida do paciente.

1.4 Qualidade de vida

Um estudo multicêntrico em pacientes com ECP junto à terapia ideal para DP e pacientes apenas em terapia médica ideal evidencia melhoras na mobilidade, atividades de vida diária, bem-estar emocional, estigma e desconforto corporal no grupo de pacientes em ECP junto à terapia médica ideal.¹⁸ Estudos ainda mostram que os benefícios que dizem respeito à aprendizagem e depressão são mais expressos na qualidade de vida¹⁹. Isso prova que a ECP junto à terapia ideal promove melhora na qualidade de vida dos pacientes quando comparado aos pacientes que seguem o tratamento apenas com o uso de medicações otimizadas.

Alguns fatores predispõem o sucesso da ECP, entre eles, é válido ressaltar a importância de ter a confiança no diagnóstico, presença mínima de sintomas não-motores, principalmente declínio cognitivo e depressão. Entre outros fatores é importante também avaliar a presença de comorbidades (o paciente deve ter mínimas alterações clínicas), a avaliação a cerca de suporte social de forma razoável e conscientizar sobre a necessidade das responsabilidades com uma terapia complexa²⁰.

Há relatos de que a ECP pode evidenciar respostas impulsivas como a hipersexualidade no pós-operatório. Não há uma justificativa fisiopatológica consistente até então para isto, talvez o tamanho dos eletrodos influencie áreas cerebrais relacionadas à cognição do paciente. Eventos emocionais também podem estar correlacionados com esse período pós-operatório. Um Paciente de 58 anos em Nova Jersey, nos EUA, apresentou fenômeno de hipersexualidade patológica após ECP com reintrodução da levodopa. O indivíduo não apresentava satisfação sexual há mais de 2 anos antes da intervenção cirúrgica, após a ECP passou a referir desejo sexual todos os dias, chegando a ficar agressivo caso fosse negado e afirmou comportamento incontrolável²¹.

Além disso, há relatos de episódios de psicose após ECP. Na Turquia, uma paciente de 56 anos, em uso de levodopa e já há 12 anos com DP foi submetida a ECP bilateral. Os benefícios em relação aos aspectos

motores foram bastante significativos com base na UPDRS – escala unificada da doença e em uso de levodopa. Após a ECP evoluiu com depressão, insônia e anedonia tendo apresentando resposta à terapia com Citalopram 20 mg por dia. Após 10 meses de acompanhamento a paciente permaneceu em ausência de sintomas maníacos.²² Ao autores concluíram que manifestações psiquiátricas podem existir como efeitos adversos da cirurgia. O papel exato da localização do implante (NST) e dos gânglios basais não é bem definido, entretanto, os casos abordados foram revertidos sem maiores problemas na continuidade do acompanhamento médico. Inclusive, demais estudos sugerem que pacientes com DP e história de comorbidade psiquiátrica podem responder com segurança a ECP e destacam a relevância de uma atenção voltada para a abordagem multidisciplinar a fim de garantir a estabilização do humor e acompanhamento psiquiátrico.²³ A partir desses estudos é importante frisar que a ausência ou presença de comorbidades psiquiátricas junto aos sintomas da DP constituem indicação à ECP com bom prognóstico junto ao acompanhamento psiquiátrico sem prejudicar a qualidade de vida do paciente a longo-prazo.

2. Considerações anatômicas que valorizam o objetivo da ECP

Em 2010 foi comprovado que STN e GPi são regiões anatômicas de eficácia motora. Além das considerações motoras, em termos de objetivos quanto à ECP, se o alvo for a redução da medicação usada pelo paciente com DP, provavelmente é indicado STN. Quando se considera os benefícios da ECP em relação a discinesia e/ou disfunções cognitivas preexistentes, a indicação é que a região anatômica de escolha seja o GPi. Novos estudos também sugerem estudos dos gânglios basais a fim de relacioná-los com os sinais motores cardíacos parkinsonianos.²⁴ Também há estudos que mostram que pacientes submetidos a GPi ECP obtiveram benefício com pequena redução não estatística no peso (+3,09 kg, p=0,26) e IMC quando comparados aos pacientes submetidos a STN ECP que tiveram tendência ao ganho de peso e IMC. Nesse estudo também houve referência de maior ganho de peso em mulheres. É relevante destacar que o IMC basal – antes da ECP – foi a única variável utilizada para comprovar um efeito significativamente estatístico, ainda que pequeno, para o ganho de peso.²⁶

3. Considerações sobre os efeitos de lavagem

Medindo-se a bradicinesia em pacientes com DP submetidos a STN ECP observa-se perda do benefício inicial de modo parcial quando há desligamento do ECP. Observa-se ainda que, a lavagem lenta apresenta respostas diferentes nos pacientes com diferentes tempos de duração da doença: nos pacientes que com menor duração da DP a lavagem foi mais lenta quando comparada aos pacientes com maior duração da DP, sendo a lavagem mais rápida neste último.²⁵

CONCLUSÕES

A estimulação cerebral profunda é uma intervenção segura e que traz benefícios, principalmente aos sintomas motores da doença de Parkinson. Para o sucesso da ECP é importante ter confiança no diagnóstico, presença de sintomas mínimos não motores, principalmente declínio cognitivo e depressão, o paciente deve ter mínimas alterações clínicas, suporte social de forma razoável e conscientização sobre a necessidade das responsabilidades com uma terapia complexa. Conclui-se que, quando bem indicada, a ECP é mais eficaz que o tratamento medicamentoso isolado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Noyce AJ, Lees AJ, Schrag AE. A fase de pré-diagnóstico da doença de Parkinson. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87 (8): 871-8. doi.org/10.1136/jnnp-2015-311890
2. Munhoz RP, Moro A, Silveira-Moriyama L, Teive HÁ. Sinais motorizados na doença de Parkinson: uma revisão. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015; 73 (5): 454-62. doi.org/10.1590/0004-282X20150029

3. Machado AF, Rieder CD, Hilbig A, Reppold CT. Perfil neuropsicológico de pacientes com doença de Parkinson selecionados para cirurgia de estimulação cerebral profunda. *Dement neuropsychol.* Vol.10 no.4 São Paulo Oct/Dec. 2016. Disponível em: [Http://dx.doi.org/10.1590/s1980-5764-2016dn1004007](http://dx.doi.org/10.1590/s1980-5764-2016dn1004007)
4. Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtipos de comprometimento cognitivo leve na doença de Parkinson: progressão para demência. *Mov Disord* 2006;9:1343-1349. Disponível em: [Http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2009000300010](http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2009000300010)
5. Schwalb JM, Hamani C. The history and future of deep brain stimulation. *Neurotherapeutics.* 2008 Jan;5(1):3-13. doi: 10.1016/j.nurt.2007.11.003.
6. Rezai AR, Kopell BH, Gross RE, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: surgical issues. *Mov Disord.* 2006; 21(Suppl 14): S197-S218. doi: 10.1002/mds.20956
7. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's Disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014;29(13):1583-90.doi: 10.1002/mds.25945
8. Von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Botzel K, Sampaio C, Poew W. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005;15:473. Disponível em: [Http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.04.007](http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.04.007)
9. Klostermann F, Ehlen F, Vesper J, Nubel K, Gross M, Marzinzik F, Curio G, Sappok T. Effects of subthalamic deep brain stimulation on dysarthrophonia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 May;79(5):522-9. Epub 2007 Aug 31. doi:10.1136/jnnp.2007.123323
10. Moro E, Lozano AM, Pollak P, Agid Y, Rehncrona S, Volkmann J, Kulisevsky J, Obeso JA, Albanese A, Hariz MI, Quinn NP, Speelman JD, Benabid AL, Fraix V, Mendes A, Welter ML, Houeto JL, Cornu P, Dormont D, Tornqvist AL, Ekberg R, Schnitzler A, Timmermann L, Wojtecki L, Gironell A, Rodriguez-Oroz MC, Guridi J, Bentivoglio AR, Contarino MF, Romito L, Scerrati M, Janssens M, Lang AE. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010 Apr 15;25(5):578-86. doi: 10.1002/mds.22735.
11. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, De Haan RJ, Schmand B. Declínio cognitivo na doença de Parkinson: estudo prospectivo longitudinal. *J Int Neuropsychol Soc.*2009; 15 (3): 426-37. Disponível em: [Http://www.scielo.br/pdf/rpc/v34n4/a03v34n4.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rpc/v34n4/a03v34n4.pdf)
12. Tedrus GMA, Fonseca, LC, Letro, GH, Bossoni, AS, Samara, AB. Demência e comprometimento cognitivo leve em pacientes com doença de Parkinson. *Arq Neuropsiquiatr.*2009; 67 (2b):423-27. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2009000300010>
13. Janvin C, Aarsland D, Larsen JP, Hugdahl K. Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2003; 15: 126-31. doi: 68483
14. Rossi PJ, Gunduz A, Okun MS. The Subthalamic Nucleus, Limbic Function, and Impulse Control. *Neuropsychol Rev.* 2015 Dec;25(4):398-410. doi: 10.1007/s11065-015-9306-9.
15. Holiga Š, Mueller K, Möller HE, Urgošik D, Růžička E, Schroeter ML, Jech R. Resting-state functional magnetic resonance imaging of the subthalamic microlesion and stimulation effects in Parkinson's disease: Indications of a principal role of the brainstem. *Neuroimage Clin.* 2015 Aug 21;9:264-74. doi: 10.1016/j.nicl.2015.08.008
16. Levi V, Carrabba G, Rampini P, Locatelli M. "Short term surgical complications after subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease: does old age matter?". *BMC Geriatr.* 2015 Oct 6;15:116.doi: 10.1186 / s12877-015-0112-2
17. St George RJ, Carlson-Kuhta P, King LA, Burchiel KJ, Horak FB. Compensatory stepping in Parkinson's disease is still a problem after deep brain stimulation randomized to STN or GPi. *J Neurophysiol.* 2015 Sep;114(3):1417-23.doi: 10.1152 /jn.01052.2014

18. Pandey S, Sarma N. Deep brain stimulation: current status. *Neurol India*. 2015 Jan-Feb;63(1):9-18. doi: 10.4103/0028-3886.152623
19. Floden D, Cooper SE, Griffith SD, Machado AG. Predicting quality of life outcomes after subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Neurology*. 2014 Oct 28;83(18):1627-33. *Neurology*. 2014 Oct 28; 83(18): 1627–1633. doi:10.1212/WNL.0000000000000943
20. Larson PS. Deep brain stimulation for movement disorders. *Neurotherapeutics*. 2014 Jul;11(3):465-74. doi: 10.1007/s13311-014-0274-1
21. Akakin A, Yilmaz B, Urgun K, Ekşi MS, Afşar N, Kiliç T. Hypersexuality after bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease *Neurol India*. 2014 Mar-Apr;62(2):233-4. doi: 10.4103 / 0028-3886.132453
22. Ugurlu TT, Acar G, Karadag F, Acar F. Manic episode following deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: a case report. *Turk Neurosurg*. 2014;24(1):94-7. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.7647-12.0
23. Chopra A, Abulseoud OA, Sampson S, Lee KH, Klassen BT, Fields JA, Matsumoto JY, Adams AC, Stoppel CJ, Geske JR, Frye MA. Mood stability in Parkinson disease following deep brain stimulation: a 6-month prospective follow-up study. *Psychosomatics*. 2014 Sep-Oct;55(5):478-84. doi: 10.1016/j.psych.2013.09.003
24. Williams NR, Okun MS. Deep brain stimulation (DBS) at the interface of neurology and psychiatry. *J Clin Invest*. 2013 Nov;123(11):4546-56. doi: 10.1172/JCI68341
25. Cooper SE, McIntyre CC, Fernandez HH, Vitek JL. Association of deep brain stimulation washout effects with Parkinson disease duration. *JAMA Neurol*. 2013 Jan;70(1):95-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.581
26. Mills KA, Scherzer R, Starr PA, Ostrem JL. Weight change after globus pallidus internus or subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease and dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2012;90(6):386-93 doi: 10.1159/000340071.