

Unimed | 

Central de Serviços
Auxiliares - RS

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Avaliação de Tecnologias em Saúde

**Sumário das Evidências e Recomendações para
Emprego de Estimulador Cerebral Profundo no
Tratamento de Doença de Parkinson**

Porto Alegre, Setembro de 2008

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação

Dra. Mariana Vargas Furtado (mvargasfurtadol@gmail.com),

Dr. Fernando H. Wolff, Dra. Michelle Lavinsky e Dr. Jonathas Stiff

Consultores Metodológicos

Dr. Luis Eduardo Rohde

Dra. Carísi Anne Polanczyk

Médico Consultor Especialista

Coordenador

Dr. Alexandre Pagnoncelli (pagnon@terra.com.br)

Cronograma de Elaboração da Avaliação

Mario-08

Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.

Setembro-08

Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.

Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Elaboração do protocolo inicial da Avaliação.

Setembro-08

Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.

Setembro-08

Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.

Setembro-08

Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Outubro-08

Apresentação do protocolo na reunião do Colégio de Auditores.

Outubro-08

Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

Estratégia de busca da literatura e resultados

1. Busca de avaliações e recomendações referentes ao emprego de estimulador cerebral profundo no tratamento de Doença de Parkinson , elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:
 - National Institute for Clinical Excellence (NICE)
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
 - National Guideline Clearinghouse (NGC)
2. Busca de revisões sistemáticas e metanálises (PUBMED, Cochrane e Sumsearch).
3. Busca de ensaios clínicos randomizados que não estejam contemplados nas avaliações ou metanálises identificadas anteriormente (PUBMED e Cochrane). Havendo metanálises e ensaios clínicos, apenas estes serão contemplados.
4. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados (PUBMED).
5. Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro das UNIMEDs de cada cidade ou região.

Foram considerados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação. Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou metanálises não foram posteriormente citados separadamente, a menos que justificado.

Descreve-se sumariamente a situação clínica e a questão a ser respondida, discute-se os principais achados dos estudos mais relevantes e com base nestes achados seguem-se as recomendações específicas.

Para cada recomendação, será descrito o nível de evidência que suporta a recomendação.

Níveis de Evidência:	
A	Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de metanálises ou revisões sistemáticas.
B	Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, pequenos ensaios clínicos de qualidade científica limitada, ou de estudos controlados não-randomizados.
C	Recomendações baseadas em séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas.

1. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

A terapêutica com estimulação cerebral profunda envolve o implante de eletrodos através de condutores elétricos nos gânglios da base cerebrais de um hemisfério cerebral (unilateral) ou nos dois hemisférios (bilateral). Os alvos utilizados são, em geral, o tálamo, os núcleos subtalâmicos ou o globo pálido. Os sintomas, como tremor ou discinesia, determinam qual o ponto deve ser estimulado. Geralmente o procedimento cirúrgico é realizado em dois momentos: primeiro é realizado o implante dos condutores elétricos no cérebro e posteriormente é implantado no subcutâneo da parede torácica anterior um marcapasso (neuroestimulador) no qual são conectados os condutores (Figura 1). A estimulação é realizada utilizando frequências de 130-180Hz, o que possibilita o bloqueio da atividade elétrica neuronal no local empregado. O neuroestimulador pode ser ligado ou desligado, assim como a frequência pode ser ajustada.^{1,2}



Figura 1. Estimulador cerebral profundo conectado a um marcapasso (neuroestimulador) subcutâneo.

2. CONDIÇÃO CLÍNICA

A doença de Parkinson é uma doença cerebral crônica, que afeta os gânglios da base, progressiva e degenerativa, caracterizada por piora gradativa de tremores, rigidez muscular e dificuldades em começar e finalizar os movimentos. Ocorre por morte progressiva de uma população heterogênea de neurônios, chamados de células dopaminérgicas da substância *nigra pars compacta*, levando a uma perda de dopamina no neostriatum (especialmente o putamen). Na medida em que vai havendo degeneração destas células, a dopamina vai se tornando insuficiente para manter a função cerebral normal. Estima-se que a doença de Parkinson afete 0,5% das pessoas entre 65 a 74 anos e 1 a 2% das pessoas com mais de 75 anos.¹⁻³

3. TRATAMENTO ATUAL E ALTERNATIVOS

O tratamento inicial de pacientes com mínima incapacidade é composto de suporte educacional, psicológico e programas de exercícios. Quando os sintomas começam a interferir na capacidade funcional dos pacientes, está indicado início de drogas menos potentes, como inibidores da MAO-B, amantadina e anticolinérgicos, possuindo adequado benefício com

melhora dos sintomas e redução da progressão da doença. Com a progressão da doença, os sintomas podem tornar-se mais acentuados, e se não houver controle adequado com esta abordagem, a terapia dopaminérgica deve ser introduzida. Entretanto, apesar da levodopa ser o tratamento mais efetivo na doença de Parkinson, com o passar do tempo e progressão da doença, a medicação perde a efetividade, reduzindo-se o seu benefício. Além disso, está associada a uma variedade de efeitos adversos, como discinesia e flutuações motoras. Após 5 anos de início da levodopa, 50% dos pacientes vão apresentar movimentos involuntários.³ Nos pacientes em que os sintomas não são mais controlados adequadamente com medicação, o tratamento cirúrgico deve ser considerado. Existem dois tipos de cirurgia: a ablativa e a estimulação cerebral profunda. A cirurgia ablativa inclui a palidotomia, talamotomia e a sub-talamotomia, que destroem por radiofrequência ou termocoagulação o globo pálido, os núcleos talâmicos e os núcleos sub-talâmicos, respectivamente. A cirurgia ablativa tem sido largamente substituída pela estimulação cerebral profunda, por esta ser um procedimento potencialmente reversível, ajustável e mais seguro.¹⁻³

População alvo:

1. Pacientes com Doença de Parkinson e tremors refratários que não estão respondendo a terapia medicamentosa:
 - Na ausência de outros diagnósticos independentes que poderiam explicar a falha na resposta clínica;
 - Sem demência, depressão grave, atrofia cerebral ou estágio avançado da doença (Hoehn e Yahr estágio V – estado caquético, invalidez, sem habilidade de deambular ou permanecer em pé, com necessidade de cuidados constantes domiciliares).

4. RECOMENDAÇÃO QUANTO AO EMPREGO DE ESTIMULADOR CEREBRAL PROFUNDO IMPLANTÁVEL NO TRATAMENTO DE DOENÇA DE PARKINSON

4.1 Objetivo

Revisar as evidências sobre o emprego de estimulador cerebral profundo no tratamento de Doença de Parkinson.

4.2 Resultados

4.2.1 Avaliações de tecnologias em saúde e recomendações nacionais e internacionais

- **CADTH** (Canadá – Governo Federal): Pré-avaliação publicada em dezembro de 2002: estimulador cerebral profundo para pacientes com doença de Parkinson.
- **NICE** (NHS – Inglaterra): Recomendação publicada em novembro de 2003: estimulador cerebral profundo para doença de Parkinson.
- **NGC** (Dept of Health – Estados Unidos): Revisão publicada em janeiro de 2008: Manejo terapêutico da doença de Parkinson. Parte II: doença de Parkinson avançada (complicada).
- **Diretrizes internacionais:**
 - Diretriz da Sociedade Européia de Neurologia e da Sociedade Européia de Doenças do Movimento: publicada em novembro de 2006.

Síntese das recomendações encontradas:

Em 2002, a CADTH⁴ publicou uma avaliação preliminar sobre o emprego de estimulador cerebral profundo no tratamento da Doença de Parkinson. Por se tratar de uma avaliação antiga, que descreve apenas estudos publicados até janeiro de 2002, não contemplando os principais estudos publicados posteriormente, não será descrita.

A recomendação da NICE⁵ foi baseada em uma revisão realizada pela própria instituição⁶, publicada em abril de 2003, que incluiu 2 revisões sistemáticas, 1 ensaio clínico randomizado, 6 estudos controlados não randomizados e 8 série de casos com mais de 50 pacientes. Segunda revisão da literatura, a recomendação foi de que as evidências sugerem que a estimulação cerebral profunda resulte em melhora nas habilidades motoras e funcionais em pacientes com doença de Parkinson. A eficácia foi demonstrada em curto prazo, mas não havia evidências sobre eficácia em longo prazo. Foi ressaltado que o procedimento estaria associado com complicações que incluem risco de acidente vascular cerebral (incidência de 3%), confusão, problemas visuais e na fala, devendo ser realizado por equipe multidisciplinar em centro treinado.

Recomendação da NGC (2008)⁷: há indicação do emprego de estimulação cerebral profunda de núcleos sub-talâmicos como terapia adjuvante no manejo de complicações motoras como flutuação motora, discinesia e distonia matinal, quando há falha na terapêutica com drogas na doença de Parkinson. **(Nível de evidência B).**

Diretriz da Sociedade Européia de Neurologia e da Sociedade Européia de Doenças do Movimento (2006)⁸: Recomendam o uso de estimulação cerebral profunda dos núcleos sub-talâmicos como terapia adjuvante no tratamento de doença de Parkinson para melhora dos sintomas motores em até 1 ano de tratamento e melhora da discinesia com redução da dose de drogas dopaminérgicas. **(Nível de Evidência B).** Entretanto, reforçam que a terapêutica está relacionada a complicações, tanto na realização do procedimento (ocorrência de acidente vascular cerebral) quanto no tratamento em si (deterioração cognitiva).

4.2.2 Revisões sistemáticas e meta-análises avaliando pacientes antes e após estimulação cerebral profunda

Weaver F et al⁹ publicaram em dezembro de 2005 uma metanálise que inclui 31 estudos que avaliaram o emprego da estimulação cerebral bilateral dos núcleos sub-talâmicos e 14 estudos com estimulação bilateral cerebral do globo pálido, no tratamento adjuvante da doença de Parkinson, em relação à resposta da função motora através da aplicação do escore UPDRS antes e após o procedimento e em relação à redução da dose de levodopa após o procedimento. O escore da avaliação motora UPDRS é composto por 14 itens que avaliam a expressão facial, a fala, tremores, rigidez, postura, marcha e a bradicinesia, com escore total variando de 0 a 104 pontos, na qual escores mais elevados correspondem a uma função motora mais prejudicada. Apenas um ensaio clínico randomizado que comparou o sítio da estimulação cerebral, subtalâmico vs globo pálido, foi encontrado. Os demais estudos são séries de casos de pacientes com estimulação cerebral que foram avaliados antes e após o procedimento. Quando avaliados os estudos de estimulação cerebral bilateral dos núcleos sub-talâmicos, incluindo um total de 565 pacientes, foi observada uma melhora na função motora de 54,3%, com queda do escore UPDRS de 51,9 na avaliação basal, para 22,8 em 6 meses de seguimento após procedimento, com tamanho de efeito calculado de 2,59 (IC 95% 2,23-2,91) ($p < 0,001$). Quando avaliados estudos de estimulação cerebral bilateral do globo pálido, incluindo um total de 136 pacientes, observou-se uma melhora de 40% na função motora,

com queda do escore de UPDRS de 52,2 na avaliação basal, para 32,5 no seguimento de 6 meses, com tamanho de efeito calculado de 2,04 (IC 95% 1,5-2,58). Não foi observada diferença no tamanho de efeito quando comparado o sítio da estimulação: núcleos subtalâmicos e globo pálido ($p=0,36$). Apenas 11 estudos com estimulação de núcleos subtalâmicos e 3 com globo pálido apresentaram dados de seguimento de 1 ano, com taxa de melhora de função motora de 56,5% e 39,8% respectivamente, sem diferença estatística entre os sítios realizados. Em relação ao tratamento com levodopa, a estimulação dos núcleos subtalâmicos apresentou tamanho de efeito médio de 1,51 (IC 95% 1,15-1,87), indicando uma redução significativa (52%) na dosagem utilizada de levodopa após o procedimento e a estimulação do globo pálido apresentou tamanho de efeito médio de 0,02 (IC 95% 0,29-0,26), ou seja, sem efeito na redução da dose de levodopa utilizada pelos pacientes.

Kleiner-Fisman et al¹⁰ conduziram uma meta-análise, publicada em 2006, incluindo estudos publicados até junho de 2004, com no mínimo 10 pacientes e pelo menos 6 meses de seguimento, que avaliaram a estimulação cerebral de núcleos subtalâmicos no tratamento de pacientes com doença de Parkinson sem resposta ao tratamento medicamentoso otimizado. Trinta e sete coortes foram identificadas na revisão, com 921 pacientes no total, sendo apenas 20 estudos incluídos na meta-análise por estimarem o erro padrão na avaliação da função motora através do escore UPDRS, qualidade de vida, discinesia e redução de dose diária de medicação, antes e após a realização do procedimento. A queda absoluta no escore de UPDRS após a cirurgia foi de 27,55 pontos (IC 95% 24,2-30,9; 52%), a redução na média de dose diária da medicação foi de 55,9% (IC95% 50% - 61,8%), a redução da discinesia foi de 69,1% (IC95% 62% - 76,2%) e a melhora da qualidade de vida foi de 34,5%±15,3 após o procedimento. Em análise de regressão multivariada, a resposta ao tratamento medicamentoso, níveis basais mais altos do escore de função motora e o tempo de doença foram preditores independentes de maior mudança no escore de função motora. O evento adverso sério mais comum relacionado com o procedimento foi a hemorragia intracraniana que ocorreu em 3,9% dos pacientes e, relacionado à estimulação foi a disartria, registrada em 9,3% dos pacientes.

4.2.3 Ensaios clínicos

Ensaio clínico randomizado comparando estimulação cerebral profunda com tratamento medicamentoso

Deuschl et al (2006)¹¹: ensaio clínico randomizado não cego multicêntrico, que incluiu 156 pacientes com doença de Parkinson avançada, sem controle de sintomas motores com medicação. Os pacientes foram randomizados em pares em dois grupos de tratamento: estimulação cerebral bilateral dos núcleos subtalâmicos ou manejo medicamentoso otimizado. Foi considerado desfecho primário mudança na qualidade de vida mensurada pelo questionário PDQ-39 e gravidade dos sintomas aferidos pelo escore de função motora UPDRS em 6 meses de seguimento em relação à avaliação basal. Não foram observadas diferenças estatísticas entre as características basais dos 78 pacientes de cada grupo. O grupo de pacientes com estimulação dos núcleos sub-talâmicos apresentou uma melhora maior na qualidade de vida em relação ao grupo de tratamento medicamentoso otimizado: média do índice PDQ-39 basal de 41,8±13,9 e 31,8±16,3 em 6 meses de seguimento para o grupo da estimulação cerebral (melhora de 25%) e de 39,6±16 basal e 40,2±14,4 em 6 meses para o grupo de tratamento medicamentoso (sem modificação) ($p=0,02$ para comparação entre os grupos). Assim como tiveram maior redução no escore de função motora UPDRS: 48±12,3 basal e 28,3±14,7 em 6 meses de seguimento para o grupo da estimulação cerebral (melhora

de 41%) e $46,8 \pm 12,1$ basal e $46 \pm 12,6$ em 6 meses de seguimento no grupo de tratamento medicamentoso (sem modificação) ($p < 0,001$). Escores de discinesia, avaliados com os pacientes sem uso de medicação, melhoraram em 54% no grupo da estimulação cerebral e mantiveram-se inalterados no grupo de tratamento medicamentoso. Eventos adversos foram observados em 10 pacientes do grupo da estimulação cerebral e em 3 pacientes do grupo de tratamento medicamentoso (12,8 e 3,8 respectivamente) ($p = 0,04$). Ocorreram 3 óbitos no grupo da estimulação cerebral, sendo um por hematoma intra-cerebral ocorrido durante o procedimento cirúrgico de implante do estimulador, um por pneumonia após 6 semanas da randomização e um paciente cometeu suicídio 5 meses após randomização. No grupo de tratamento medicamentoso ocorreu 1 óbito por acidente de trânsito, causado por o paciente estar dirigindo durante um episódio psicótico.

Ensaio clínico randomizado comparando estimulação cerebral profunda com cirurgia tradicional

Esselink et al (2004)¹²: ensaio clínico randomizado, observador cego, que comparou cirurgia de palidotomia com cirurgia de implante de estimulador cerebral bilateral em núcleos subtalâmicos para tratamento de doença de Parkinson em pacientes refratários ao tratamento medicamentoso. Os pacientes foram avaliados com aplicação do escore de função motora UPDRS em consulta basal pré-procedimento e em 6 meses de seguimento pós-procedimento. O desfecho primário foi o escore de UPDRS entre os dois períodos estudados. Foram incluídos 34 pacientes: 14 no grupo palidotomia e 20 no grupo estimulador em núcleos subtalâmicos. A média do escore UPDRS no grupo palidotomia melhorou de 46,5 para 37 pontos (20%) e no grupo estimulador dos núcleos subtalâmico de 51,5 para 26,5 (49%). Houve uma diferença mediana de 12 pontos entre os dois grupos em favor da estimulação dos núcleos subtalâmicos ($p = 0,002$). A dose média diária de levodopa foi reduzida em 12% no grupo da palidotomia e em 33% no grupo da estimulação dos núcleos subtalâmicos ($p = 0,02$). As taxas de eventos adversos foram semelhantes nos dois grupos, tendo ocorrido um evento adverso grave em cada grupo: um paciente cometeu suicídio no grupo da palidotomia e um paciente apresentou alterações comportamentais importantes após a estimulação dos núcleos da base.

Ensaio clínico randomizado comparando pacientes com estimulador cerebral ligado e desligado

Witt et al (2004)¹³: 32 pacientes (6 mulheres e 17 homens) com doença de Parkinson avançada (tempo médio de doença de 15 anos), com uso de medicação otimizada, foram avaliados em 12 meses após realização de implante de estimulador bilateral em núcleos subtalâmicos, para função cognitiva (através de testes de fluência verbal, randomização numérica para avaliar capacidade de contar e escala de demência) e motora (através de escore UPDRS), com estimulador ligado e desligado de forma seqüencial randômica. Foi observada queda no escore motor de UPDRS, em uso de medicação, de $18,8 \pm 9,4$ com estimulador ligado para $11,5 \pm 7,4$ com estimulador desligado ($p = 0,01$). Não houve mudança significativa em escores de fluência verbal com estimulador ligado quando comparado com estimulador desligado. Assim como não foi observada melhora significativa na escala global de demência com o estimulador ligado. Entretanto, houve melhora no escore de capacidade de contar com estimulador ligado.

Rodriguez-Oroz et al (2004)¹⁴: estudo com 4 anos de seguimento, que inclui 10 pacientes com doença de Parkinson refratários ao tratamento farmacológico, que realizaram implante de

estimulador cerebral em núcleos subtalâmicos. Foram realizadas avaliações da função motora com escore de UPDRS, escore de discinesia e velocidade de deambulação de forma duplo-cega, nas quais os pacientes eram randomizados para duas seqüências: estimulador ligado e após desligado e para seqüência inversa (nem o paciente nem o médico sabiam se o estimulador estava ligado). Foram realizadas avaliações motoras não cegas com e sem o uso de medicação antes e após o procedimento (avaliação basal) e com estimulador ligado ou desligado em 1 e 4 anos de seguimento (avaliação cega) com os pacientes sem uso de medicação. Na avaliação duplo-cega, a estimulação dos núcleos sub-talâmicos esteve associada a uma redução significativa do escore de função motora UPDRS, independente da seqüência de avaliação: melhora de 38% para acinesia, 38% para rigidez, 55% para tremores e 40% para sintomas axiais ($p=0,04$). Houve melhora, também, na velocidade da deambulação quando o estimulador apresentava-se ligado: 4 pacientes que não conseguiam caminhar com o estimulador desligado completaram o teste quando o estimulador apresentava-se ligado. Quando realizada comparação entre avaliação basal e 4 anos de seguimento, houve melhora significativa dos pacientes com redução de 62% no escore de UPDRS ($p<0,01$), 53% no escore de discinesia ($p<0,01$) e redução de 50% na dose diária de levodopa. Ocorrência de efeitos adversos: 1 paciente apresentou demência franca com alucinações que não se modificaram após desligar o estimulador, 2 pacientes apresentaram pequena piora cognitiva que também não foram modificadas após desligar o estimulador e 1 paciente apresentou erosão subcutânea recorrente e infecção local, com necessidade de revisão cirúrgica. Comentário: este estudo foi incluído na segunda meta-análise, mas foi descrito por ter seguimento de 4 anos.

Temel, et al. (2006)¹⁵: ensaio clínico que incluiu 39 pacientes com doença de Parkinson refratários a medicação otimizada que formam submetidos à estimulação cerebral bilateral dos núcleos subtalâmicos. A função motora foi avaliada através do escore UPDRS em 4 períodos em seqüência: em uso de medicação e com estimulador ligado (med-on/est-on), sem medicação e com estimulador ligado (med-off/est-on), sem medicação e com estimulador desligado (med-off/est-off) e com medicação e com estimulador desligado (med-on/est-off). O tempo médio de seguimento foi de 13 meses. Foi observada melhora significativa no escore da função motora UPDRS com o estimulador ligado, tanto no período com e sem medicação: escores de 13,6 para med-on/est-on e 37,9 para med-on/est-off ($p<0,01$) e escore de 19,2 para med-off/est-on e de 48,7 para med-off/est-off ($p<0,01$), com melhora mais acentuada no período em que ambas as terapêuticas estavam disponíveis (med-on/est-on).

5. BENEFÍCIOS ESPERADOS

5.1 Melhora dos sintomas motores

Existem duas meta-análises de estudos de coorte, um ensaio clínico randomizado comparando estimulação cerebral profunda com tratamento medicamentoso, um ensaio clínico randomizado comparando estimulação cerebral profunda e cirurgia ablativa e 2 ensaios clínicos randomizados comparando estimulador ligado com desligado, que observaram melhora na capacidade motora dos pacientes com estimulação cerebral profunda em 1 a 4 anos de seguimento.

5.2 Redução da dose diária de levodopa

Existem duas meta-análises de estudos de coorte, um ensaio clínico randomizado comparando estimulação cerebral profunda e cirurgia ablativa e 1 ensaio clínico randomizado comparando estimulador ligado com desligado, que observaram redução da dose diária de levodopa utilizada pelos pacientes com estimulação cerebral profunda em 1 a 4 anos de seguimento.

6. RISCOS ASSOCIADOS

A terapia de estimulação cerebral profunda não é isenta de risco, tendo sido descrito complicações imediatas ao procedimento e tardia. Entre as complicações imediatas a principal é hemorragia cerebral, ocorrendo entre 3,9 e infarto em 3% dos casos. Nos efeitos tardios, alterações comportamentais foram descritas em muitos pacientes (41%), variando de depressão, mania a alterações psicóticas (16).

7. INTERPRETAÇÃO E RECOMENDAÇÃO

O emprego de estimulação cerebral profunda no tratamento adjuvante de doença de Parkinson, em pacientes refratários, esta relacionado com melhora dos sintomas motores dos pacientes.

(Nível de Evidência A)

O emprego de estimulação cerebral profunda no tratamento adjuvante de doença de Parkinson reduz a dose diária de levodopa utilizada pelos pacientes.

(Nível de Evidência A)

Dados sobre eficácia a longo prazo são limitados.

O emprego de estimulação cerebral profunda não é estratégia de tratamento isenta de riscos, sendo relatados casos de complicações como a ocorrência de hemorragias cerebrais e alterações comportamentais.

Bibliografia:

1. Davis DH, Nance M, Raabe W. ICSI (Institute for Clinical Systems Improvement) Technology Assessment Report # 48. Deep brain stimulation for essential tremor and Parkinson's disease. January 2000.
2. MSAC (Medical Services Advisory Committee – Austrália). Deep brain stimulation for the symptoms of Parkinson's disease. May 2006
3. Lang A. Parkinsonism. In: Cecil Medicine. Goldman L, Ausiello D. 23rd edition. Saunders Elsevier, 2008: 2726-2734.
4. CADTH. Deep Brain Stimulation for Patients with Parkinson's Disease. No 14, dec 2002.
5. NICE. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. November 2003
6. National Institute for Clinical Excellence. Interventional procedure overview of deep brain stimulation for Parkinson's disease. April 2003.
7. NGC. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease. Jan 2008.
8. Horstink M, E. Tolosa E, Bonuccelli U, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease. European Journal of Neurology 2006, 13: 1186–1202

9. Weaver F, Follett K, Hur K, et al. Deep brain stimulation in Parkinson disease: a metaanalysis of patient outcomes. *J Neurosurg.* 2005;103:956-967.
10. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord.* 2006;21 suppl 14:S290-304.
11. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *N Engl J Med* 2006; 355:891-908.
12. Esselink RAJ, de Bie RMA, de Haan RJ, et al. Unilateral pallidotomy versus bilateral subthalamic nucleus stimulation in PD:A randomized trial. *Neurology* 2004; 62:201-207.
13. Witt K, Pulkowski U, Herzog J, et al. Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus Improves Cognitive Flexibility but Impairs Response Inhibition in Parkinson Disease. *Arch Neurol.* 2004;61:697-700.
14. Rodriguez-Oroz MC, Zamarbide I, Guridi J, et al. Efficacy of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease 4 years after surgery: double blind and open label evaluation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1382–1385.
15. Temel Y, Blokland A, Ackermans L, et al. Differential effects of subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson disease on reaction time performance. *Exp Brain Res* 2006; 169: 389–399.
16. Temel Y, Kessels A, Tan S, Topdag A, Boon P, Visser-Vandewalle V. Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006 Jun;12(5):265-72.