

## Estimulação cerebral profunda na doença de Parkinson

Wanderley Marques Bernardo, José Mario Alves Junior, Maurício Anhesini, Cláudio Rubira

### INTRODUÇÃO

A estimulação cerebral profunda é uma forma de neuromodulação cerebral e consiste na implantação cirúrgica de eletrodos, usados para estimular diretamente regiões específicas do cérebro de acordo com a patologia.

A localização anatômica precisa dessas regiões é feita por mapeamento estereotáctico, com a combinação das imagens obtidas por ressonância magnética e por tomografia computadorizada, além do mapeamento fisiológico intraoperatório utilizado para refinar os alvos de implante.

Durante a colocação dos eletrodos, realizam-se registros das atividades dos neurônios que demarcam regiões funcionais profundas do encéfalo, por meio de microelétrodos seguidas de estimulações elétricas que permitem testar o efeito agudo da estimulação, permitindo ajustar a intensidade da estimulação e o posicionamento dos eletrodos.

A estimulação cerebral profunda (DBS) no núcleo sub talâmico (STN) eficaz impõe um novo padrão de atividade dentro dos circuitos cerebrais, favorecendo a descarga neuronal tipo alfa e gama, e restaura a via de transmissão tálamo-cortical através da ativação axonal. Em pacientes submetidos ao protocolo precoce, a alteração nos transmissores endógenos e a recuperação da plasticidade são fatores concorrentes. Em estágios avançados, a remodelação das frequências de bandas endógenas, ruptura do padrão patológico e ou ativação cortical antidrômica são, provavelmente, os modos proeminentes.

A estimulação cerebral profunda convencional (CDBS) do núcleo subtalâmico (STN) ou do globus pallidus internus (GPI) é um tratamento estabelecido para estágio avançado Doença de Parkinson (DP). Embora o cDBS melhore a sintomas motores da DP em curto e longo prazo, este tem limitações, como a indução de efeitos colaterais como disartria, desequilíbrio e discinesia, como também pode exigir ajustes regulares na estimulação, especialmente na primeira fase após cirurgia. Além disso,

o CDBS tem duração de bateria limitada.

## **OBJETIVO**

Identificar a melhor evidência disponível na atualidade, relacionada ao uso da estimulação cerebral profunda em pacientes com doença de Parkinson.

## **MATERIAL E MÉTODO**

### **Dúvida clínica**

O uso da Estimulação Cerebral profunda é seguro e eficaz em pacientes com sintomas motores da doença de Parkinson refratários ao tratamento convencional?

### **Bases de informação científica consultada**

Medline

### **Estratégia de busca**

(Parkinson) and (Surgery or Deep Brain Stimulation or Electric Stimulation Therapy or Electrical Stimulation) and random\*

### **Critérios de inclusão dos trabalhos recuperados**

Segundo o desenho de estudo:

1. Foram incluídos trabalhos com desenho de ensaio clínico controlado randomizado
2. Os ensaios clínicos controlados randomizados foram avaliados segundo: randomização, alocação vendada, duplo cegamento, perdas < 20%, características prognósticas, desfechos (adequados, tempo, medida), análise por intenção de tratamento, cálculo amostral, outros e o escore Jadad).

### **Segundo os componentes do P.I.C.O.**

#### **1. Paciente;**

Pacientes com doença de Parkinson refratários ao tratamento convencional.

#### **2. Intervenção**

Estimulação cerebral profunda.

### **3. Comparação**

Tratamento clínico otimizado.

Ablação (talamotomia ou palidotomia).

### **4. “Outcome” (desfecho)**

Desfechos clínicos

### **Segundo o idioma**

- Só foram incluídos trabalhos disponíveis na língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

### **Segundo a publicação**

- Somente os trabalhos cujos textos completos estavam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

### **Evidência selecionada na avaliação crítica**

1. Os trabalhos considerados para sua leitura em texto completo foram avaliados criticamente segundo os critérios de inclusão e exclusão, por desenho de estudo, PICO, língua e disponibilidade do texto completo.
2. Quando, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a evidência selecionada na busca era definida como Ensaio Clínico Controlado Randomizado (ECR), esta foi submetida à análise dos riscos de vieses;
3. A avaliação crítica do ECR permitiu classificá-lo segundo o risco de vieses, como baixo, alto ou muito alto e consequentemente em evidência forte, fraca ou muito fraca.

### **Exposição dos resultados da evidência selecionada**

1. Os resultados referentes à situação clínica considerada (doença de Parkinson) serão expostos individualmente, por meio dos seguintes itens: número de trabalhos selecionados (segundo os critérios de inclusão), motivos principais de exclusão, descrição dos resultados e síntese da evidência disponível;

2. As referências relacionadas aos trabalhos incluídos e excluídos estarão dispostas no item referências bibliográficas;
3. Para resultados com evidência disponível serão definidos de maneira específica, sempre que possível: a população, a intervenção, os desfechos, a presença ou ausência de benefício e/ou dano, e as controvérsias;
4. Não será incluído nos resultados questões relacionadas a custo;
5. Os desfechos considerados serão limitados à eficácia e segurança das intervenções;
6. Os resultados serão expostos preferencialmente em dados absolutos, risco absoluto, número necessário para tratar (NNT) ou número para produzir dano (NNH) e, eventualmente, em média e desvio padrão.

## RESULTADOS

Com a busca utilizada e atendendo aos critérios de elegibilidade foram recuperados 435 trabalhos, sendo selecionados pelo título, resumo e texto completo apenas 9 trabalhos para sustentar a síntese da evidência disponível (figura 1).

O risco de vieses dos 9 estudos incluídos conferiu força de evidência moderada.

## QUESTÃO CLÍNICA

Pacientes com sintomas motores da doença de Parkinson idiopática refratários ao tratamento convencional podem se beneficiar da estimulação cerebral profunda?

Em pacientes com DP idiopática há pelo menos 5 anos; menos de 75 anos de idade; com limitação nas atividades diárias por problema motor ou discinesia, apesar do tratamento clínico; sem demência (pontuação total da MDRS > 130) ou doença psiquiátrica grave; sem contraindicação cirúrgica; a ECP do NST bilateral comparado com tratamento clínico otimizado, análise de 6 meses a ECP<sup>1-4</sup>:

- Melhora da qualidade de vida (Índice sumário do PQD-39 [0-100]), comparado ao período antes da implantação (baseline), em média, 9.5 (-9.5) pontos no grupo ECP e piora em 0.2 (+0.2) pontos no grupo com apenas tratamento clínico otimizado;  $p = 0.001$ . Os domínios com significância estatística foram: mobilidade, atividades da vida diária e desconforto corporal. Não há diferença

# Revisão SISTEMÁTICA

- no domínio cognição; ( $p = 0.44$ ).
- Não há diferença, quando comparado pacientes com pontuação no quartil mais baixo do MDRS (130 – 137 pontos), na qualidade de vida;  $p > 0.05$ .
- Há melhora da UPDRS parte II (atividades da vida diária) tanto em estado *on* (*on* estimulação/*on* medicação) como no estado *off* (*on* estimulação/*off* medicação), ( $p < 0.005$ ) para ambas as comparações entre os grupos; o que se repete também para a UPDRS parte III (função motora).
- Melhora da discinesia (Dyskinesia Scale) quando com uso de medicação ( $p < 0.001$ ), todavia, não melhora sem o uso de medicação ( $p = 0.78$ ).
- Reduz o uso diário de levodopa ou dose equivalente de outro medicamento; ( $p < 0.001$ ).
- Não diminui nem aumenta a demência (*Mattis Dementia Rating Scale*) ou a depressão (*Montgomery and Asberg Depression Rating Scale*), ( $p > 0.05$ ).
- Melhora a qualidade de vida física e mental, (SF-36), ( $p < 0.05$ ).
- Aumenta o risco de eventos adversos severos em 9% (morte por qualquer causa, suicídio, readmissão hospitalar com piora da mobilidade ou infecção), (NNH = 11).

Em 13% dos pacientes submetidos à ECP houve eventos adversos severos (hemorragia intracerebral com morte, suicídio, infecção no sítio do dispositivo)<sup>1-4</sup>.

Em pacientes com menos de 55 anos de idade; doença de Parkinson com tempo de evolução de 5 a 10 anos; sintomas motores de intensidade leve a moderada (Hoehn and Yahr stage  $\leq 3$ ); flutuações da resposta motora com período “*off*” durante mais que 25% do período do dia; com qualquer atividade profissional; ressonância magnética cerebral normal; ausência de doença psiquiátrica grave; ausência de demência (*Mattis Dementia Rating Scale score*  $> 130/144$ ); comprometimento na função social e ocupacional devido à DP (*Social and Occupational Functioning Assessment Scale [SOFAS]* score entre 51 e 80%), a ECP no NST bilateralmente comparado com tratamento clínico otimizado, na análise de 18 meses<sup>5</sup>:

- Melhora a qualidade de vida (índice sumário do PQD-39 [0-100]), comparado ao período antes da implantação (baseline), em média, 6.5 (-6.5) pontos no grupo ECP e piora 4.0 (+4.0) pontos no grupo com apenas tratamento clínico otimizado, ( $p = 0.001$ ).

- Melhora as atividades da vida diária (UPDR parte II, *off* medicação); DM = 8.8; [IC95% 3.15 a 14.44];  $p = 0.004$ .
- Não há diferença na atividade da vida diária (UPDR parte II, *on* medicação); DM = 1.2; [IC95% -1.08 a 3,48];  $p = 0.28$ .
- Melhora a função motora quando sem uso de levodopa (UPDR parte III); ( $p < 0.05$ ).
- Diminui as complicações motoras (discinesia, flutuação motora) induzidas pela levodopa (UPDR parte IV), ( $p < 0.05$ ).
- Reduz a dose diária de levodopa ou equivalente, ( $p < 0.001$ ).
- Não há diferença na cognição (*Mattis Dementia Rating Scale [MDRS]*), ( $p > 0.05$ ).
- Não há diferença na avaliação psiquiátrica avaliada pelas seguintes escalas: *Mattis Dementia Rating Scale; Comprehensive Psychiatric Rating Scale; Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; BriefAnxiety Scale*, ( $p > 0.05$ ).
- Não há diferença no número de eventos adversos, ( $p > 0.05$ ).

Não foram observados efeitos adversos severos associados ao procedimento<sup>5</sup>.

Em pacientes com 62 anos de idade, em média; doença de Parkinson idiopática diagnosticada há 12 anos, (média); estágio Hoehn and Yahr maior ou igual a 2 quando está sem uso de medicação; responsivos à levodopa; com sintomas incapacitantes persistentes (flutuação motora, discinesia), apesar da medicação; com má função motora ou controle dos sintomas por pelo menos 3 horas durante um período de 24 horas; recebendo tratamento médico estável por 1 mês ou mais; sem abuso de álcool ou droga; sem demência ou gravidez; a ECP bilateral do STN (n=60) ou do GPi (n=61) comparada com tratamento clínico otimizado, na avaliação de 6 meses a ECP<sup>6</sup>:

- Aumenta o tempo do estado *on* em média 4.5 h/dia (sem discinesia incômoda). DM 4.5 h/d (IC95% 3.7 a 5.4 h/d), ( $p < 0.001$ ).
- Diminui o tempo do estado *off* em média 2.5 h/dia ( $p < 0.001$ ).
- Melhora a função motora quando sem uso de medicação (UPDR parte III); DM = 10.6 (IC95% 8.1 a 13.2), ( $p < 0.001$ ).
- Melhora as atividades da vida diária (UPDR parte II); DM = 4.6 (IC95% 3.4 a 5.9), ( $p < 0.001$ ).

# Revisão SISTEMÁTICA

- Diminui as complicações da terapia (UPDR parte IV); DM = 2.9 (IC95% 2.1 a 3.7), ( $p < 0.001$ ).
- Melhora a qualidade de vida (PDQ-39) nos domínios mobilidade, atividades da vida diária, cognição, desconforto corporal e comunicação, ( $p < 0.01$ ).
- Aumenta o risco, de pelo menos um evento adverso sério (queda, distonia, estado confusional) em 29% (NNH = 3).

Em 29% dos pacientes submetidos à ECP houve ao menos um evento adverso severo: hemorragia cerebral, infecção relacionada ao procedimento cirúrgico ou ao dispositivo<sup>6</sup>.

Em pacientes com Doença de Parkinson (DP) avançada com pelo menos 5 anos de evolução; idade média de 59 anos; sem controle adequado com terapia medicamentosa; sem problemas cognitivos ou psiquiátricos significativos ativos; o uso da ECP no NST (174) ou GPi (4) mais tratamento clínico otimizado comparado com tratamento clínico otimizado, na análise de 1 ano<sup>7</sup>:

- Melhora da qualidade de vida (Índice sumário do PQD-39 [0-100]), comparado ao período antes da implantação (baseline), em média, 5.0 (-5.0) pontos no grupo ECP e em 0.3 (-0.3) pontos no grupo com apenas tratamento clínico otimizado (DM = -4.7 [IC 95% -7.6 a -1.8];  $p = 0.001$ ). Os domínios com significância estatística foram: mobilidade, atividades da vida diária e desconforto corporal. Não há diferença no domínio cognição ( $p = 0.17$ ).
- Há melhora da UPDRS parte II (atividade da vida diária) tanto em estado *on* (*on* estimulação/*on* medicação) como no estado *off* (*on* estimulação/*off* medicação, ( $p < 0.0001$ ) para ambas as comparações entre os grupos; o que se repete também para a UPDRS parte III (função motora).
- Não há diferença, até um ano, na avaliação da função cognitiva (DRS-II); DM = 0.05; IC95% -0.7 a 0.8.
- Aumenta o risco de eventos adversos relacionados à cirurgia em 20% (NNH = 5); análise por intenção de tratamento.
- Não há diferença nos eventos adversos severos relacionados à DP ou à terapia medicamentosa; NNH = NS.

No grupo cirurgia ECP 19% apresentaram eventos adversos severos relacionados ao procedimento cirúrgico (hemorragia, infecção)<sup>7</sup>.

Em pacientes com 52 anos de idade (em média); doença de Parkinson com tempo de evolução de 7.5 anos (média); sintomas motores de intensidade leve a moderada no estado “on” medicação (Hoehn and Yahr stage < 3); melhora dos sinais motores de 50% ou mais com medicação dopaminérgica, avaliada com a *Unified Parkinson’s Disease Rating Scale*, parte III (UPDRS-III [0 – 108]); flutuações da resposta motora e discinesia presentes por 3 anos ou menos; escore maior que 6 (UPDRS-II) para as atividades da vida diária, na pior condição, apesar do tratamento médico; comprometimento na função social e ocupacional devido à DP (*Social and Occupational Functioning Assessment Scale* (SOFAS) score entre 51 e 80%); ausência de demência (*Mattis Dementia Rating Scale* score > 130 [0 a144]); ausência de depressão com pensamento suicida com escore menor que 25 na *Beck Depression Inventory II* (0 a 63); ausência de doença psiquiátrica grave, a ECP no NST bilateralmente comparado com tratamento clínico otimizado, na análise de 24 meses<sup>8</sup>:

- Melhora a qualidade de vida (Índice sumário do PQD-39 [0-100]); DM = 8.0±1.6 (IC95% = 4.2 a 11.9; p = 0.002).
- Melhora a função motora quando sem uso de medicação (UPDR parte III); DM=16.4±1.4 IC95% = 13.7 a 19.1), (p < 0.001).
- Melhora as atividades da vida diária durante as piores condições (UPDR parte II); DM=6.2±0.9 (IC95% = 4.5 a 8.0), (p < 0.001).
- Diminui as complicações motoras induzidas pela levodopa (UPDR parte IV); DM=4.1±0.4 (IC95% = 3.2 a 4.9), (p < 0.001).
- Aumenta o tempo (hs) com boa mobilidade e sem discinesia; DM=1.9±0.8 (IC95% = 0.4 a 3.4), (p = 0.01).
- Reduz a dose diária (mg) de levodopa ou equivalente, (p < 0.001).
- Não há diferença na cognição (*Mattis Dementia Rating Scale [MDRS]*), (p = 0.28).
- Não há diferença nas avaliações cognitivas avaliadas pelas escalas *Mattis Dementia Rating Scale* ou *UPDRS-I*, (p > 0.05).
- Melhora o humor, avaliado pelo examinador (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale) e pelo paciente (*Beck Depression Inventory II*), (p < 0.05).
- Melhora a morbidade geral psiquiátrica (*Brief Psychiatric Rating Scale*), (p < 0.05).



- Não há diferença na avaliação da apatia (Starkstein Apathy Scale), ( $p = 0.08$ ).
- Não há diferença no risco de eventos adversos severos (morte por suicídio, evento que ameaça a vida, piora acentuada dos sintomas da DP, psicose, ideia suicida); (NNH = NS).

Eventos adversos severos relacionados à cirurgia (abscesso cerebral, edema inespecífico) ou ao dispositivo (deslocamento, re-operação), ocorreram em 17.7% dos pacientes<sup>8</sup>.

Pacientes com doença de Parkinson idiopática fase 2 ou superior (escala de Incapacidade de Hoehn e Yahr) com sintomas persistentes e incapacitantes apesar da terapia médica ideal foram submetidos a terapia medicamentosa otimizada (N: 134) ou à cirurgia de implante de estimulador cerebral profundo (N: 182) bilateral nas regiões sub talâmica inferior ou de globo pálido interno. Os desfechos considerados foram neuropsicológicos e relacionados ao questionário da doença de Parkinson (PDQ – 39)<sup>9</sup>.

A estimulação sub talâmica foi associada com maiores reduções médias em algumas medidas de velocidade de processamento de ideias, sendo a do globo pálido associada a menor desempenho médio em uma medida de aprendizagem e memória que requer controle mental e flexibilidade cognitiva. Em comparação com o grupo que recebeu medicação, o grupo da intervenção teve no seguimento de 6 meses média significativamente maior em reduções em várias medidas no desempenho de velocidade de processamento e de memória, bem como no desempenho do teste neuropsicológico. Houve redução significativa de 8% favorável à medicação no declínio em dois ou mais domínios cognitivos, o que mudança gerou prejuízo nas avaliações de funcionamento diário e qualidade de vida (QV)<sup>9</sup>.

## SÍNTESE DA EVIDÊNCIA NOS SINTOMAS MOTORES DA DOENÇA DE PARKINSON

### **BENEFÍCIO**

Em pacientes com DP idiopática; tempo de evolução maior que 5 anos; sem problemas cognitivos ou psiquiátricos incapacitantes; sem controle adequado com terapia medicamentosa, mas responsivo a levodopa em teste agudo realizado por neurologista especializado, a ECP do NST ou GPi, comparada com o tratamento clínico otimizado por um período de até 24 meses: melhora a qualidade de vida, a função motora. A dose diária de L-dopa é reduzida de modo significativo apenas com implantes no núcleo subtalâmico.

### **DANO**

Aumenta o risco de eventos adversos severos (morte por qualquer causa, suicídio, readmissão hospitalar com piora da mobilidade ou infecção, queda, distonia, estado confusional), em um índice que pode variar de 9 a 29%, (NNH = 3 - 11).

A ocorrência de pelo menos um efeito adverso severo relacionado à cirurgia ou ao dispositivo (grupo ECP) varia de 13 a 29% (mediana de 17%).

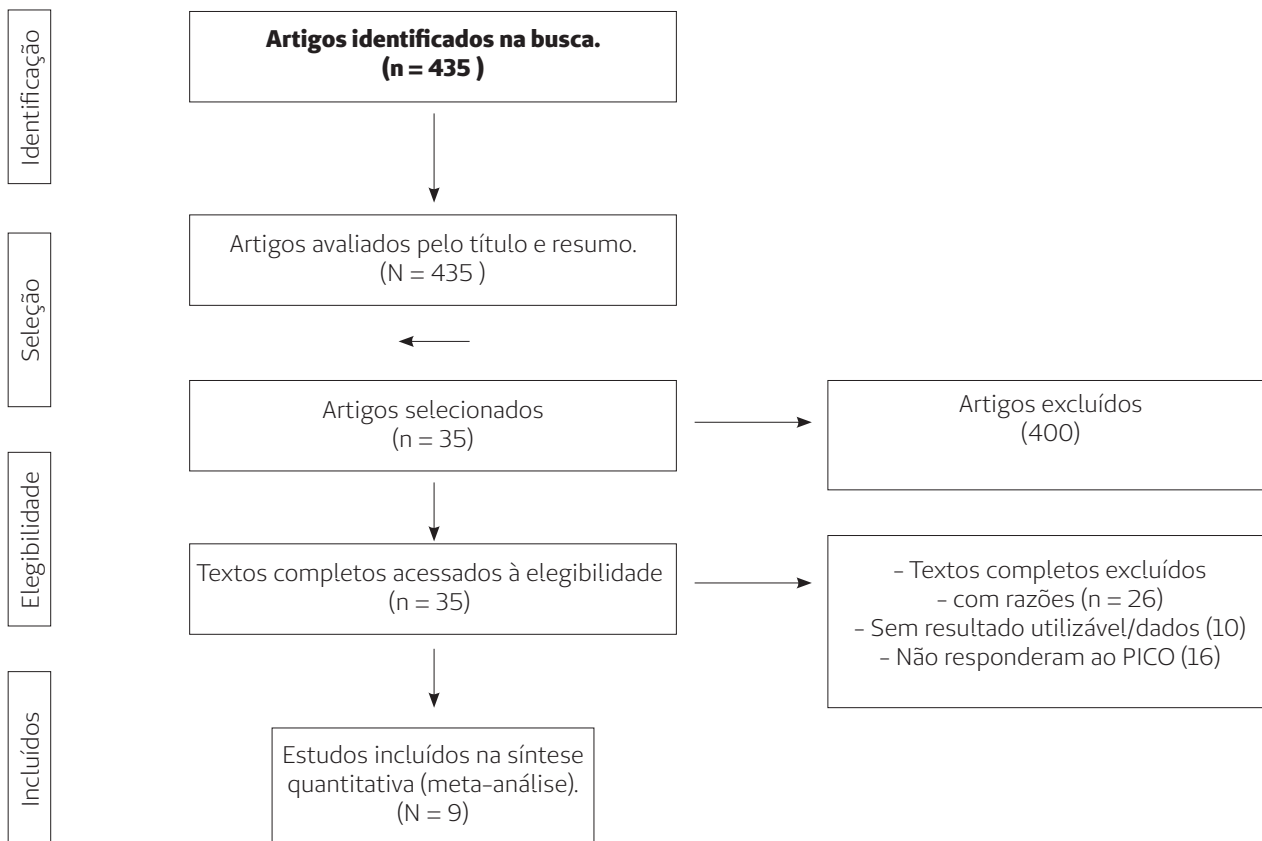
### **NÃO HÁ BENEFÍCIO OU DANO**

Na cognição e avaliação psiquiátrica.

## REFERÊNCIAS

1. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, et al; German Parkinson Study Group, Neurostimulation Section. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006 31;355(9):896-908. PMID: 16943402.
2. Witt K, Daniels C, Reiff J, Krack P, Volkmann J, Pinsker MO, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2008;7(7):605-14. PMID: 18538636.
3. Daniels C, Krack P, Volkmann J, Raethjen J, Pinsker MO, Kloss M, et al. Is improvement in the quality of life after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease predictable? *Mov Disord* 2011;26(14):2516-21. PMID: 22170276.
4. Witt K, Daniels C, Krack P, Volkmann J, Pinsker MO, Kloss M, et al. Negative impact of borderline global cognitive scores on quality of life after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2011;310(1-2):261-6. PMID: 21733529.
5. Schüpbach WM, Maltête D, Houeto JL, du Montcel ST, Mallet L, Welter ML, et al. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2007 23;68(4):267-71. PMID: 17151341.
6. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ Jr, et al; CSP 468 Study Group. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009 7;301(1):63-73. PMID: 19126811.
7. Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, et al; PD SURG Collaborative Group. 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;9(6):581-91. PMID: 20434403.
8. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, Hälbig TD et al; EARLYSTIM Study Group. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013 14;368(7):610-22. doi: 10.1056/NEJMoa1205158. PMID: 23406026.
9. Rothlind JC, York MK, Carlson K, Luo P, Marks WJ Jr, Weaver FM, et al. Neuropsychological changes following deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease: comparisons of treatment at pallidal and subthalamic targets versus best medical therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 622-9. doi: 10.1136/jnnp-2014-308119. PMID: 25185211.

**FIGURA 1: DIAGRAMA DE FLUXO**



**FIGURA 2 - RISCO DE VIESES NOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS – AVALIAÇÃO DE ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA EM PARKINSON**

**Tabela descritiva dos vieses dos ensaios clínicos randomizados incluídos**

Estudo	Questão Focal	Rando- mização apropriada	Alocação Vendada	Duplo Cega- mento	Perdas (<20%)	Caracte- rísticas Prognos- ticas ou demográ- ficas	Des- fechos	Análi- se por intenção de trata- mento	Cálculo amostral	Jadad
Deuschl G 2006										3
Witt K 2008										3
Daniels C 2011										3
Witt K 2011										3
Schüpbach WM 2007										2
Weaver FM 2009										3
Williams A 2010										3
Schuepbach WM 2013										3
Rothlind JC 2015										2