UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Instituto de Ciência Biológicas
Programa de Pós-Graduação em Neurociências

Renato Rinco Fontoura

AVALIAÇÃO DA LOCALIZAÇÃO DE ELETRODOS CEREBRAIS PROFUNDOS IMPLANTADOS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇA DE PARKINSON, E O IMPACTONA QUALIDADE DE VIDA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Belo Horizonte
2023

Renato Rinco Fontoura

AVALIAÇÃO DA LOCALIZAÇÃO DE ELETRODOS CEREBRAIS PROFUNDOS IMPLANTADOS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇA DE PARKINSON, E O IMPACTONA QUALIDADE DE VIDA

Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-graduação em Neurociências da UFMG, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Neurociências.

Orientadora: Sarah Teixeira Camargos

Belo Horizonte

2023

043 Fontoura, Renato Rinco.
Avaliação da localização de eletrodos cerebrais profundos implantados para o tratamento de doença de Parkinson, e o impacto na qualidade de vida [manuscrito] / Renato Rinco Fontoura. – 2023.
76 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Sarah Teixeira Camargos.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Neurociências.

1. Neurociências. 2. Doença de Parkinson. 3. Estimulação Encefálica Profunda. 4. Núcleo Subtalâmico. 5. Qualidade de Vida. I. Camargos, Sarah Teixeira. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 612.8

Ficha Catalográfica elaborada pelo bibliotecário Rafael Gonçalves Dias (CRB: 6 - 3277)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DO ALUNO

RENATO RINCO FONTOURA

Realizou-se, no dia 01 de junho de 2023, às 08:00 horas, Sala 526 - Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a 263ª defesa de dissertação, intitulada *AVALIAÇÃO DA LOCALIZAÇÃO DE ELETRODOS CEREBRAIS PROFUNDOS IMPLANTADOS PARA O TRATAMENT DOENÇA DE PARKINSON, E O IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA*, apresentada por RENATO RINCO FONTOURA, número de registro 2020715451, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em NEUROCIÊNCIAS, à seguinte Comissão Examinadora: Profa. Sarah Teixeira Camargos - Orientadora (UFMG), Prof. Leonardo Cruz de Souza (UFMG), Prof. Marcos Antônio Dellaretti Filho (UFMG).

A Comissão considerou a dissertação: Aprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 01 de junho de 2023.

Carlos Magno Machado Dias - Secretário

Assinatura dos membros da banca examinadora:

Profa. Sarah Teixeira Camargos (Doutora)

Prof. Leonardo Cruz de Souza (Doutor)

Prof. Marcos Antônio Dellaretti Filho (Doutor)

Documento assinado eletronicamente por **Leonardo Cruz de Souza**, **Professor do Magistério Superior**, em 01/06/2023, às 16:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5° do Decreto n° 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Sarah Teixeira Camargos**, **Membro de comissão**, em 02/06/2023, às 12:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5° do Decreto n° 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Marcos Antonio Dellaretti Filho**, **Professor do Magistério Superior**, em 14/06/2023, às 20:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5° do Decreto n° 10.543, de 13 de novembro de 2020.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2337361** e o código CRC **135B2573**.

Resumo

Introdução: A estimulação cerebral profunda (DBS) consiste em um tratamento consolidado para o tratamento da Doença de Parkinson (DP). Essa modalidade de terapia tem impactos diretos na qualidade de vida dos pacientes por meio do alivio dos sintomas e mecanismos ainda não completamente compreendidos. **Objetivo:** Investigar os efeitos da terapia de DBS e o impacto na qualidade de vida e verificar se há correlação entre o posicionamento dos eletrodos cerebrais e uma resposta clínica mais efetiva. **Metodologia:** Foram avaliados 11 pacientes, submetidos ao implante de DBS no núcleo subtalâmico (STN), no período pré-operatório e 12 meses pós procedimento, por meio das escalas UPDRS, EQ-5D-3L e PDQ-8, afim de comparar os resultados da intervenção. Também foram avaliadas as coordenadas dos eletrodos cerebrais implantados, assim como as coordenadas dos polos ativos de tratamento, visando estabelecer correlação com a resposta clínica. **Resultados:** Foi encontrado uma redução de pelo menos 5 pontos na seção III do UPDRS em 72% dos pacientes e, na mesma proporção, uma melhora na percepção da qualidade de vida pela escala EQ-5D-3L. Não foi averiguada correlação entre as coordenadas e a resposta clínica dos pacientes. **Conclusão:** A terapia de DBS apresenta resultados consistentes na melhora motora dos pacientes e consequentemente na qualidade de vida dos mesmos. Em nossa série não foi possível estabelecer correlação entre coordenadas de implantação dos eletrodos e a melhora dos padrões avaliados.

Palavras-chave: Doença de Parkinson. Estimulação cerebral profunda. Núcleo subtalâmico. Qualidade de vida.

Abstract

Introduction: Deep brain stimulation (DBS) is a well-stablished treatment for Parkinson's disease (PD). This modality of therapy has direct impacts on the quality of life of patients through the relief of symptoms and mechanisms that are still not completely understood. **Objective:** To investigate the effects of DBS therapy and the impact on quality of life and establish a correlation between brain electrode placement and a more effective clinical response. **Methods:** Eleven patients who underwent DBS implantation in the subthalamic nucleus (STN) were evaluated in the preoperative period and 12 months after the procedure using the UPDRS, EQ-5D-3L and PDQ-8 scales in order to compare the intervention results. The coordinates of the implanted brain electrodes were also evaluated, as well as the coordinates of the active treatment poles, in order to establish a correlation with the clinical response. **Results:** In our series, a reduction of at least 5 points in section III of the UPDRS was found in 72% of the patients, as well as an improvement in the perception of quality of life on the EQ-5D-3L scale, in the same proportion. No correlation was found between the coordinates and the clinical response of the patients. **Conclusion:** The DBS therapy presents consistent results in the motor improvement of the patients and consequently in their quality of life. In our series, it was not possible to establish more precise coordinates for the improvement of the evaluated patterns.

Keywords: Parkinson’s disease. Deep brain atimulation. Subthalamic nucleus. Quality of life.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1: Critérios para o estabelecimento do diagnóstico de Doença de Parkinson – Adaptado…… 15

Figura 1: Conceito de um espaço ortogonal aplicado ao encéfalo humano, demons- trando os planos X (axial ou latero-lateral), Y (sagital ou antero-posterior) e Z (coronal ou crânio-caudal)……. 18

Figura 2: Leitura dos fiduciais presentes em halo de estereotaxia após realização de Tomografia Computadorizada no Software Framelink (Medtronic Inc.)…… 19

Figura 3: Localização do alvo (STN) em software de processamento de imagens, em sequencia SWI…… 32

Figura 4: Definição do Ponto médio-comissural na sequência de RM ponderada em T1…… 33

Figura 5: Reconstrução de eletrodo cerebral profundo para estabelecimento de coordenadas dos contatos no software FrameLink (Medtronic Inc.)……... 36

Figura 6: Representação esquemática dos eletrodos cerebrais profundos (modelos 3389 e 3387)……... 37

Figura 7: Fluxograma completo das intervenções nos pacientes participantes do estudo……. 38

Figura 8: Representação espacial da mediana dos eletrodos cerebrais profundos e dos polos ativos de tratamento.....…….. 43

Gráfico 1: Comparação da escala EQ-5D-3L VAS no pré-operatório e pós-operatório de pacientes submetidos a implante de DBS bilateral no STN……. 46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Cronograma de aplicação de escala…… 30

Tabela 2: Perfil clínico de pacientes portadores de Doença de Parkinson refratária a terapia medicamentosa submetidos a implante de eletrodos para estimulação cerebral profunda na Santa Casa de Belo Horizonte…… 41

Tabela 3: Perfil de posicionamento de eletrodos cerebrais e aspectos da estimulação cerebral em pacientes portadores de DP refratária a terapia medicamentosa submetidos a implante de elétrodos para estimulação cerebral profunda na Santa Casa de Belo Horizonte…….. 44

Tabela 4: Efeito da estimulação cerebral sobre aspectos relacionados à DP após 12 meses de seguimento em pacientes portadores de DP refratária a terapia medicamentosa submetidos a implante de eletrodos para estimulação cerebral profunda na Santa Casa de Belo Horizonte…….. 47

Tabela 5: Correlação entre efeito da estimulação cerebral sobre aspectos relacionados à DP após 12 meses de seguimento e posicionamento estereotáxico do polo ativo (catodo) em pacientes portadores de DP refratária a terapia medicamentosa submetidos a implante de eletrodos para estimulação cerebral profunda na Santa Casa de Belo Horizonte…….. 49

Tabela 6: Coordenadas de posicionamento estereotáxico do polo ativo (catodo) em pacientes com melhora mínima de 30% dos aspectos relacionados à DP após 12 meses de seguimento em pacientes portadores de DP refratária a terapia medicamentosa submetidos a implante de eletrodos para estimulação cerebral profunda na Santa Casa de Belo Horizonte…….. 50

Sumário

1 INTRODUÇÃO 11
2 REVISÃO DA LITERATURA 12
2.1 Doença de Parkinson 12
2.1.1 Epidemiologia 12
2.1.2 Fisiopatologia 12
2.1.3 Sinais e Sintomas 14
2.1.4 Diagnóstico 15
2.1.5 Tratamento 16
2.1.6 Tratamento Cirúrgico 17
2.2 Terapia de Estimulação Cerebral Profunda 18
2.2.1 Método de Localização Estereotáxica 18
2.2.2 Alvos Terapêuticos para Doença de Parkinson 20
3 HIPÓTESE 24
4 OBJETIVOS 25
4.1 Objetivos Gerais 25
4.2 Objetivos Específicos 25
5 MATERIAIS E MÉTODOS 26
5.1 Aspectos Éticos 26
5.2 Participantes 26
5.2.1 Avaliação do paciente no Ambulatório de Neurologia – Distúrbios de Movimento 27
5.2.2 Avaliação no ambulatório de Neuropsicologia 28
5.2.3 Avaliação no ambulatório de Neurocirurgia Funcional 28
5.3 Aplicação de Escalas 31
5.3.1 Avaliação da Qualidade de Vida 31
5.4 Procedimento Cirúrgico 32
5.4.1 Planejamento do Alvo Cirúrgico 32
5.4.2 Procedimento Cirúrgico 34
5.4.3 Ativação da Estimulação Cerebral Profunda 36
5.5 Análise de Imagens Pós-operatórias 36
5.6 Análise Estatística 39
6 RESULTADOS 41
6.1 Perfil clínico-epidemiológico 41
6.2 Posicionamento dos Eletrodos Cerebrais Profundos 43
6.3 Avaliação do efeito da terapia de estimulação cerebral profunda 46

6.4 Avaliação do posicionamento dos eletrodos cerebrais profundos 49
7 DISCUSSÃO 52
7.1 Melhora dos escores motores dos pacientes submetidos à neuromodulação 52
7.2 Melhora da qualidade de vida após a terapia de estimulação cerebral 54
7.3 Avaliação do posicionamento dos eletrodos cerebrais profundos 55
8 CONCLUSÃO 61
BIBLIOGRAFIA 62

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson é considerada uma das principais doenças neurodegenerativas da atualidade. Com o constante envelhecimento da população mundial, espera-se um aumento crescente do número de indivíduos portadores da doença nas próximas décadas.

Essa condição, que é caracterizada principalmente, mas não exclusivamente, por manifestações motoras, apresenta grande impacto na qualidade de vida de seus portadores. A qualidade de vida é uma construção complexa de diversos aspectos da vida de uma pessoa, que abrangem mais do que só os sintomas motores comumente avaliados na gradação da doença. As diversas formas de tratamento da doença têm como objetivo amenizar os sintomas e, consequentemente, melhorar a qualidade de vida.

Entre as formas de tratamento, a abordagem cirúrgica por meio do implante de eletrodos cerebrais profundos é uma modalidade consolidada na literatura com benefícios diretos na melhora da qualidade de vida dos pacientes. No entanto, não existe um consenso sobre o local exato para o implante dos eletrodos cerebrais em que se garanta uma melhora dos sintomas motores e da qualidade de vida, tornando-se esse um assunto de grande relevância a ser melhor estudada.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Doença de Parkinson

2.1.1 Epidemiologia

A Doença de Parkinson (DP) corresponde à segunda doença neurodegenerativa mais comum no mundo e a principal causa de parkinsonismo (Van et al., 2003). Descrita no clássico trabalho de James Parkinson, de 1817, intitulado “An Essay on the Shaking Palsy” (Parkinson, 1817), essa condição possui incidência estimada de cinco a 35 novos casos por 100.000 indivíduos ao ano (Simon, Tanner & Brundin, 2020), com aproximadamente um milhão de portadores da doença, acima de 45 anos, somente na América do Norte (Marras et al., 2018).

No Brasil, uma vez que a notificação da doença não é obrigatória, torna-se difícil precisar a sua prevalência no país. No entanto, estima-se que haja uma incidência de 36 mil novos casos ao ano (IBGE, 2000), com uma prevalência estimada de 220 mil indivíduos portadores de Doença de Parkinson (Silva, Pestana, Hirahata, Horta & Oliveira, 2021). Por se tratar de um país em transição demográfica, espera-se um aumento progressivo do número de portadores da doença, acompanhando a tendência mundial. Com aproximadamente 8,5 milhões de indivíduos acometidos mundialmente (OMS), acredita-se que este número possa dobrar nas próximas duas décadas (Dorsey, Sherer, Okun & Bloem, 2018).

2.1.2 Fisiopatologia

A depleção de dopamina encontrada em pacientes portadores de DP está relacionada à redução de neurônios produtores deste neurotransmissor, localizados na Substância Nigra (SN). Acredita-se que a redução da população de neurônios produtores de dopamina para um limiar de 100.000 unidades (valores normais em torno de 550.000), leva à depleção de dopamina nas vias nigro-estriatais (Jankovic & Tan, 2020) resultando no surgimento de sintomas relacionados à doença. Este e outros circuitos afetados estão relacionados aos Gânglios da Base (GB), também referido como sistema extra-piramidal, que anatomicamente corresponde ao Núcleo Caudado, *Striatum* – Putamen, Globo Pálido (GP) –, SN, Núcleo Subtalâmico (STN) e Tálamo. As interações entre os núcleos dos GB e as

diversas áreas corticais são descritas em duas vias principais: via direta e via indireta.

A via indireta é mediada predominantemente pelo efeito inibitório da dopamina em seus receptores D2, onde neurônios do *Striatum* projetam-se para a porção externa do Globo Pálido (GPe) que, por sua vez, projetam-se para o STN promovendo sinais excitatórios para a porção interna do Globo Pálido (GPi) e a parte reticulada da Substância Nigra (SNr). Neurônios provenientes do GPi realizam sinapse no Núcleo Ventrolateral doTálamo, com função inibitória, modulando a função excitatória do Tálamo sobre o Córtex Cerebral. A via direta é mediada pelo efeito excitatório da dopamina sobre seus receptores D1, onde os neurônios do *Striatum* se projetam diretamente ao GPi e SNr (Albin, Young & Penney, 1989; Alexander & Crutcher, 1990; DeLong, 1990).

A depleção de dopamina sobre essas vias leva à hiperatividade relativa da via indireta, desinibindo o STN. A hiperatividade excitatória do STN sobre o GPi leva ao aumento da ação inibitória deste núcleo sobre o Tálamo, resultando em queda de impulsos excitatórios para o Córtex Motor, expressando-se clinicamente como bradicinesia e outros sintomas da DP (DeLong, 1990).

Atualmente, não existe consenso a respeito dos critérios patológicos necessários para o diagnóstico de DP (Jankovic & Tan, 2020), mas considera-se a inclusão citoplasmática por conteúdo proteico, denominado Corpo de Lewy, um marco citológico da doença. A presença deste material intracelular está relacionada à degeneração celular e consequente morte neuronal especialmente, mas não exclusivamente, em neurônios produtores de dopamina, resultando nos sinais e sintomas característicos da doença. No entanto, estudos recentes mostram evidências de que a formação dos Corpos de Lewy podem ter uma origem neuroprotetora. Modelos animais têm demonstrado que os componentes proteicos dos Corpos de Lewy, em especial a alfa-sinucleína, estão relacionados ao retardo da morte neuronal (Wakabayashi et al., 2012).

2.1.3 Sinais e Sintomas

Os principais sintomas relacionados à DP correspondem a sintomas motores como rigidez, bradicinesia e tremor. Instabilidade postural também é frequentemente encontrada nesse grupo de pacientes, mas costuma surgir de forma mais tardia na evolução da doença. A rigidez relacionada à DP é descrita como um aumento da resistência ao movimento passivo das articulações. Usualmente, assim como outros sintomas motores, inicia-se de forma assimétrica com acometimento unilateral. Com a progressão da doença, a rigidez se torna bilateral, mas mantendo o padrão de assimetria sendo mais proeminente em um hemicorpo (Scott et al., 1970).

Bradicinesia corresponde à lentificação generalizada, que pode estar presente desde o início da doença em cerca de 80% dos pacientes (Pagano, Ferrara, Brooks, & Pavese, 2016). Trata-se do sintoma mais frequente relatado pelos pacientes portadores da doença, sendo muitas vezes o que gera maior impacto na qualidade de vida. Pode-se traduzir como incoordenação motora, principalmente em membros superiores, e alterações de marcha, classicamente descrita como um “impulso de realizar passos pequenos e rápidos” (Parkinson, 1817). Com a progressão da doença a bradicinesia pode-se manifestar com dificuldade para iniciar movimentos como o de levantar de uma cadeira.

O tremor da DP é característico, sendo um tremor de repouso. É mais evidente quando o membro acometido é suportado pela gravidade do que quando utilizado em alguma atividade motora, pois normalmente é suprimido com o início do movimento. Mesmo quando presente durante atividades voluntárias costuma manter maior intensidade quando o membro está em repouso. Usualmente inicia-se nas mãos, com progressão para outros membros e aumento da intensidade. Em estágios iniciais o tremor pode ser imperceptível em alguns casos (Postuma et al., 2015).

Por se tratar de uma doença neurodegenerativa complexa e não restrita aos GB, também são encontrados sintomas não motores, além de sintomas secundários às alterações da doença (Jankovic & Tan, 2020)..

2.1.4 Diagnóstico

O diagnóstico da DP é eminentemente clínico. Frente a suspeita dadoença, o médico assistente deve reconhecer os sintomas apresentados e saber diferenciá-los de outras formas de Parkinsonismo. Para considerar o diagnóstico, ao menos a presença bradicinesia, associada ao tremor ou rigidez, deve estar presente (Postuma et al., 2015).

Formas alternativas para o diagnóstico da DP, como critérios imagiológicos, patológicos, bioquímicos e genéticos estão sendo constantemente desenvolvidos. Devido à baixa sensibilidade e especificidade, assim como os riscos associados a esses métodos (como, por exemplo, a análise patológica de biópsias cerebrais), as formas alternativas de diagnóstico ainda não foram consagradas pela literatura (Kalia & Lang, 2015).

De acordo com a Movement Disorders Society (MDS), o padrão ouro para o diagnóstico corresponde ao exame neurológico de um especialista experiente. Os critérios diagnósticos propostos pela MDS se aplicam em um paciente suspeito, que apresente um quadro de Parkinsonismo, definido por bradicinesia, acompanhados de rigidez ou tremor clinicamente detectável (Figura 1) (Armstrong, 2020). Esse quadro deve ser avaliado objetivamente por meio da escala Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (Anexo A), que abrange todas as manifestações cardinais da doença. Uma vez definido o quadro de Parkinsonismo,o paciente deve apresentar: (1) pelo menos 2 critérios de suporte; (2) ausência de critérios de exclusão; (3) ausência de "red-flags".

Quadro 1 – Critérios para o estabelecimento do diagnóstico de Doença de

O diagnóstico de DP clinicamente estabelecida requer:
1. Ausência de critérios absolutos de exclusão; 2. Pelo menos dois critérios de suporte, e 3. Ausência de bandeiras vermelhas.
O diagnóstico de DP clinicamente provável requer:
1. Ausência de critérios absolutos de exclusão; 2. Presença de bandeiras vermelhas contrabalançadas por critérios de suporte: Se 1 bandeira vermelha estiver presente, também deve haver pelo menos 1 critérios de suporte; Se houver 2 bandeiras vermelhas, pelo menos 2 critérios de suporte são necessários.
Bandeiras Vermelhas
1. Piora rápida da marcha exigindo uso de cadeira de rodas dentro de 5 anos do início; 2. Ausência completa de progressão de sintomas ou sinais motores em 5 anos ou mais, a menos que a estabilidade esteja relacionada ao tratamento; 3. Disfunção bulbar precoce: disfonia grave ou disartria ou disfagia grave nos primeiros 5 anos; 4 Disfunção respiratória inspiratória: estridor inspiratório diurno ou noturno ou suspiros inspiratórios frequentes; 5. Insuficiência autonômica grave nos primeiros 5 anos da doença (hipotensão ortostática ou retenção urinária grave/ incontinência urinária; 6. Quedas recorrentes (>1/ano) devido ao equilíbrio prejudicado dentro de 3 anos do início 7. Anterocollis desproporcional (distônico) ou contraturas das mãos e dos pés nos primeiros 10 anos; 8. Ausência de qualquer uma das características não motoras comuns de doença apesar de 5 anos de duração da doença (disfunção do sono, disfunção autonômica, hiposmia ou disfunção psiquiátrica; 9. Sinais inexplicados do trato piramidal, definidos como fraqueza piramidal ou hiperreflexia patológica evidente; 10. Parkisonismo simétrico bilateral.

Fonte: Adaptado de Postuma et al., 2015.

2.1.5 Tratamento

O tratamento da DP compreende um grande número de intervenções que incluem tratamento medicamentoso, fisioterapia motora, reabilitação de fala, medidas educativas, medidas nutricionais e, em alguns casos, tratamento cirúrgico. A combinação dessas modalidades de tratamento deve ser ajustada a cada paciente a depender do perfil da doença, idade, tempo de doença, gravidade e estágio em que o indivíduo se encontra (Armstrong, 2020).

A terapia com levodopa foi um dos maiores avanços no tratamento da DP. A era da levodopa se deu início em 1967, quando Cotzias et al. demonstraram que a administração oral de levodopa resultava em efeitos sustentados e consistentes com alívio dos sintomas em pacientes portadores de DP (Cotzias, Woert & Schiffer, 1967).

Os efeitos de sua terapia são notáveis na maioria dos pacientes, trazendo inúmeros benefícios à sua saúde e melhorando sua qualidade de vida. No entanto, com a progressão da doença, alguns sintomas podem se tornar refratários e surgirem discinesias, flutuações motoras e distúrbios neuropsiquiátricos (Obeso, Olanow & Nutt, 2000). Outros sintomas, como dificuldades cognitivas e de marcha, equilíbrio, fala e deglutição, podem tornar-se progressivamente resistentes às terapias farmacológicas. A indicação do tratamento cirúrgico na DP é definida em fase com refratariedade clínica às complicações motoras (Benabid et al., 2022; Broggi, Franzini, Marras, Romito & Albanese, 2003; Lopiano et al., 2001).

2.1.6 Tratamento Cirúrgico

Ao longo da história, diversos procedimentos cirúrgicos foram descritos para o tratamento de pacientes com DP. No século 19, antes do advento da levodopa, técnicas invasivas de lesões cerebrais foram aplicadas, mas os resultados foram precários e conflitantes (Rezai et al., 2008).

Nas décadas de 1950 e 1960, com o desenvolvimento da estereotaxia, procedimentos ablativos direcionados aos núcleos da base foram largamente empregados (Okun & Vitek, 2004; Rezai et al., 2008). A estimulação cerebral profunda é uma técnica na qual um ou mais eletrodos são implantados em regiões específicas do encéfalo para a aplicação de pulsos elétricos, com parâmetros específicos, com a intenção de modular os circuitos cerebrais. Atualmente, a terapia de estimulação se tornou o tratamento neurocirúrgico padrão para pacientes com DP com indicação cirúrgica (Rezai et al., 2008).

2.2 Terapia de Estimulação Cerebral Profunda

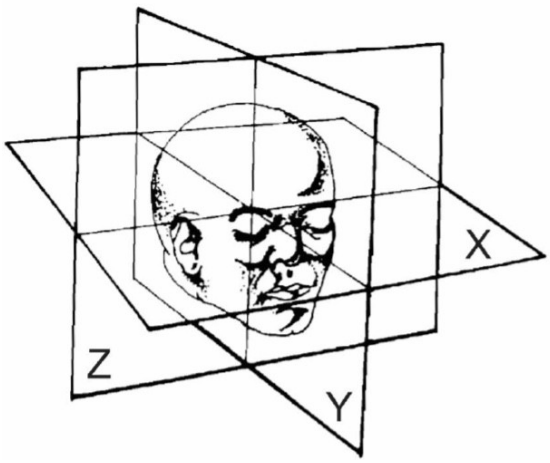
A terapia de estimulação cerebral profunda (do inglês *Deep Brain Stimulation* – DBS) é uma estratégia terapêutica bem estabelecida para pacientes com DP refratários à terapia medicamentosa (Deuschl et al., 2006; Mansouri et al., 2018; Weaver, 2009; Williams et al.,2010). Consiste no implante de eletrodos em determinados núcleos cerebrais profundos,guiados por métodos como a estereotaxia, visando modular de forma contínua a atividadeelétrica dessas regiões através de impulsos elétricos provenientes de um dispositivo geradorde pulsos, geralmente implantado no tórax do paciente.

As principais condições associadas à indicação de terapia DBS em portadores de DP incluem a presença de flutuações motoras, discinesias induzidas pela medicação ou tremor refratário em pacientes com resposta satisfatória do controle dos sintomas motores após uso da levodopa (melhora mínima de 33% a 50% nos escores motores avaliados pela escala UPDRS). A ausência de quadros demenciais, psiquiátricos ou outras comorbidades que contra indiquem uma abordagem neurocirúrgica também são requisitos para o tratamento (Goetz et al., 2008; Hartmann, Fliegen, Groiss, Wojtecki & Schnitzler, 2019; Kinfe & Vesper, 2013).

2.2.1 Método de Localização Estereotáxica

Os métodos de localização estereotáxica utilizam como base o conceito proposto por René Descartes, em 1637, a partir do qual é possível a identificação de um ponto no espaço através da relaçãode sua relação com três planos que se interceptam em ângulo reto, denominado espaçocartesiano ortogonal (Descartes, 1637). Qualquer ponto presente no espaço estabelecido apresenta uma relação de três coordenadas que dita a distância a partir de um pontode referência em cada plano ortogonal. Classicamente é atribuída à denominação de coordenada X à distância do ponto alvo ao ponto de referência no plano axial (ou horizontal), Y a distância no plano vertical (ou sagital) e Z a distância no plano transversal (ou coronal), conforme mostra a Figura 2.

Figura 1 – Conceito de um espaço ortogonal aplicado ao encéfalo humano, demonstrando os planos X, Y e Z.

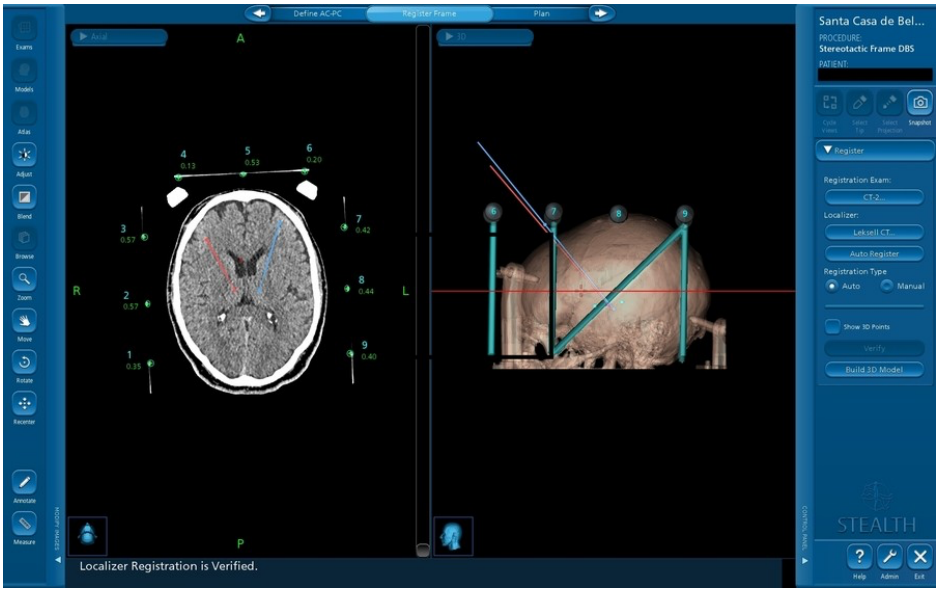


Fonte: Adaptado de Gusmão (1998)

Para realização de procedimentos cirúrgicos encefálicos, sistemas de localização estereotáxica são aplicados aos pacientes para que seja possível designar um alvo terapêutico, definido como um ponto dentro do encéfalo e tendo como base exames de imagem utilizados como referência anatômica. Os sistemas mais comumente utilizados apresentam um halo, que é fixado ao crânio, e que servirá de auxílio na definição das coordenadas, e por um arco semicircular móvel, que se acopla ao halo, servindo como suporte para o instrumental cirúrgico a ser utilizado (Gusmão, 1998).

No procedimento de definição das coordenadas para o ponto-alvo, o halo é fixado ao crânio do paciente e são acopladas placas quadrangulares, de dimensões constantes e conhecidas, de forma que o espaço interno às placas constitui um espaço ortogonal. Após esse procedimento, o paciente é submetido a um exame de imagem que servirá de referência para a definir do alvo desejado. O exame em questão pode variar de acordo com o sistema de estereotaxia utilizado, podendo ser uma Tomografia Computadorizada de Crânio (TC) ou Ressonância Magnética do Encéfalo (RM). Com base em referenciais presentes nas placas laterais, conhecidos como fiduciais, é possível determinar as coordenadas de qualquer ponto presente neste espaço criado, representado nos planos X, Y e Z, a partir dos princípios de trigonometria (Figura 3).

Figura 2 – Leitura dos fiduciais presentes em halo de estereotaxia após realização de TC no Software Framelink (Medtronic Inc.).



Fonte: Arquivo pessoal do autor

Uma vez realizada a aquisição de imagens com a presença do halo estereotáxico e fiduciais, é possível fundir as imagens em *Softwares* específicos para que seja realizada a programação do alvo e definição da trajetória. Como referencial zero é utilizado o ponto médio-comissural (PMC), que por sua vez é determinado pela distância média entre a comissura anterior (AC) e comissura posterior (PC). Dessa forma, a distância é expressa em escala numérica e, ao final desse processo, é possível realizar o procedimento desejado com precisão milimétrica.

2.2.2 Alvos Terapêuticos para Doença de Parkinson

No tratamento cirúrgico na DP, os alvos comumente utilizados são o STN e o GPi (Maiti, Konar, Bir, Kalakoti & Nanda, 2016; Mansouri et al., 2018; Wong et al., 2019). A terapia por DBS apresenta resultados significativos na melhora nos padrões de controle dos sintomas motores e na qualidade de vida dos pacientes selecionados (Weaver, 2009). Quando comparado aos procedimentos ablativos utilizados para o tratamento da DP – diga-se de passagem, permanentes –, a terapia por DBS possui vantagens no que diz respeito a reversibilidade, adaptabilidade, menor dano tecidual e menores efeitos colaterais em abordagens

encefálicas bilaterais (Hartmann et al., 2019).

Em relação ao melhor alvo de estimulação cerebral profunda para tratamento da DP, Mansouri et al. (2018) conduziram metanálise baseada em uma revisão sistemática da literatura envolvendo 13 estudos randomizados e controlados de avaliação da eficácia de terapia DBS com alvos no STN ou no GPI, com seguimento de até 36 meses. Os autores demonstraram que os benefícios do controle motor obtidos com estimulação de ambos os alvos são semelhantes. Todavia, a neuromodulação da atividade do STN permite uma maior redução da dose da medicação utilizada, enquanto que no GPi são verificados melhores resultados com relação ao controle dos distúrbios do humor (Mansouri et al., 2018).

Odekerken et al (2012), em um ensaio clínico randomizado envolvendo 128 pacientes, compararam a resposta clínica entre o implante de eletrodos no STN e GPi. Foi observada uma melhora significativa em ambos os grupos em relação aos escores motores e aos escores de qualidade de vida, sem diferença entre os grupos. No entanto, no grupo que recebeu eletrodos no STNfoi observada uma maior redução na dose equivalente de levodopa em 12 meses pós-operatório, assim como uma melhor resposta na ausência de efeitos de medicação nos escores para avaliação de incapacidade (Odekerken et al., 2013).

Partindo de análises clínicas empreendidas por outros pesquisadores, Bratsos, Karponis e Saleh (2018), produziram uma metanálise da literatura fundamentada em oito estudos randomizados e controlados de avaliação da eficácia de terapia DBS em relação à terapia medicamentosa otimizada. Esses estudos envolvem 1189 indivíduos, e corroboraram os dados a respeito da redução de dose diária equivalente de levodopa e do UPDRS, assim como a melhora qualidade de vida em pacientes submetidos à DBS. Todavia, as taxas de eventos adversos sérios foram significativamente maiores nesse subgrupo. A abordagem cirúrgica precoce (admitida como tempo de evolução da doença inferior a sete anos) demonstrou uma significativa redução da dose diária equivalente de levodopa, sem,contudo, gerar melhorias significativamente relevantes na qualidade de vida e na redução do UPDRS (Bratsos, Karponis &Saleh, 2018).

O STN corresponde a um núcleo profundo e relativamente pequeno, com dimensões de aproximadamente 9 x 7 x 5 mm (Morel, 1998; Schaltenbrand, 1977). Benabid et al., pioneiros na utilização do STN como alvo terapêutico, estabeleceram como referência inicial para localização desse núcleo as coordenadas de 12mm lateral, -3mm antero-posterior e -4mm vertical em relação ao PMC. A partir desse ponto podem ser realizados ajustes, de acordo com a experiência de cada profissional, antes do início do procedimento cirúrgico. Em termos espaciais, a região comumente desejada para a posição do eletrodo cerebral corresponde à porção dorso-lateral do núcleo, em sua região sensório-motora (Bot, 2018).

Independente do alvo escolhido para o implante de eletrodos cerebrais, o posicionamento adequado é um fator de alto impacto no efeito da terapia de estimulação (Hamid, 2003). Para alcançar alto grau de precisão, diversas técnicas podem ser combinadas para identificar e confirmar o alvo desejado, seja no pré-operatório ou no intraoperatório. No período pré-operatório, a utilização de imagens de RM de alta resolução em sequências específicas (entre elas, T1, T2, SWI e FLAIR), somadas a modelos digitais de atlas de estereotaxia incorporados em softwares de planejamento, contribuem para elevar a precisão cirúrgica. No per-operatório, a utilização da monitorização neurofisiológica com microrregistro e da estimulação intraoperatório podem confirmar a localização do núcleo e avaliar a resposta apresentada pelo paciente à terapia.

A utilização do PMC como referência anatômica para procedimentos neurocirúrgicos é bem estabelecida na literatura e validada por diversos estudos, como demonstrado por Rosendal et al. (2010). Apesar de haver debate sobre outras formas de localização estereotáxica, as distâncias dos núcleos cerebrais profundos, relativas ao PMC, se mostraram constantes em diversas análises realizadas (Rashid et al., 2019) em um estudo utilizando exames de RM de encéfalo de 1,5 Tesla.

3 HIPÓTESE

Os pacientes que apresentam melhor resposta pós-operatória nos questionários de avaliação de qualidade de vida e no UPDRS motor terão o posicionamento anatômico do polo ativo de estimulação cerebral profunda situados em coordenadas semelhantes em relação ao ponto médio-comissural.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivos Gerais

• Verificar se a posição do eletrodo, quando acoplado ao Núcleo Subtalâmico (STN), está relacionada à melhora na qualidade de vida dos pacientes;
• Avaliar a eficiência da terapia de DBS no Hospital Santa Casa de Belo Horizonte.

4.2 Objetivos Específicos

• Avaliar a resposta clínica dos pacientes submetidos à terapia de DBS através da variação do UPDRS;
• Averiguar se há correlação entre o posicionamento dos eletrodos e a percepção dos pacientes sobre melhorias em sua qualidade de vida;
• Descrever a localização anatômica dos polos ativos.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Aspectos Éticos

O pesquisador se responsabiliza pelo sigilo das informações obtidas, assim como pela não identificação dos pacientes envolvidos, respeitando a Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde, que trata dos aspectos éticos da pesquisa em seres humanos. A pesquisa apresenta o risco de quebra de sigilo e desconforto frente a aplicação de questionários de forma presencial.

O referente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, de acordo com as atribuições definidas na ResoluçãoCNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, sob o CAAE 43133121.8.0000.5138.

5.2 Participantes

Foram incluídos no estudo pacientes com o diagnóstico de Doença de Parkinson idiopática segundo os critérios do Banco de Cérebros da Sociedade de Parkinson do Reino Unido (Clarke et al., 2016). Foram incluídos no estudo apenas pacientes acima de 22 anos, candidatos à cirurgia, avaliados no período de fevereiro de 2018 a abril de 2021 e que concordaram em participar da pesquisa mediante assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A).

Todos os participantes possuem acompanhamento ambulatorial regular no Centro de Especialidades Médicas da Santa Casa de Belo Horizonte (CEM –SCMBH) pelo departamento de Neurologia – Distúrbios de Movimento e Neurocirurgia Funcional, onde foramsubmetidos a avaliação para indicação de tratamento cirúrgico para a DP seguindo protocolopadronizado para a instituição, baseados no consenso intitulado "*Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease* – CAPSIT-PD" (Defer, 2015).

5.2.1 Avaliação do paciente no Ambulatório de Neurologia – Distúrbios de Movimento

Realizada antes da indicação da cirurgia, todos os pacientes candidatos à cirurgia são avaliados nesse ambulatório. A avaliação é focada no estadiamento da doença e definição dos critérios de refratariedade. Potenciais contraindicações relativas à cirurgia foram avaliadas, como: distúrbios de fala, alterações de marcha e predomínio de sintomas motores axiais. Todos os pacientes são avaliados por meio da escala unificada para avaliação de Doença de Parkinson (UPDRS – Anexo B) em todas as consultas. Com base na classificação apresentada por Jankovic et al., os pacientes foram classificados de acordo com a predominância dos sintomas apresentados em: Tremor Predominante (TD) e Instabilidade Postural e Alteração de Marcha (PIGD) (Jankovic, 1990). O Quadro 1 demonstra as subdivisões apresentadas para a Seção III e IV, com os itens correspondentes e as pontuações correspondentes.

Quadro 2 – Estratificação da escala UPDRS

UPDRS	Descrição	Pontuação máxima possível
Total	Valor da escala total	197
Seção III	Valor da Sessão III – Exame Motor	108
Seção III – Apendicular (Tremor)	Soma dos itens 20 (b, c, d, e), 21 (a, b)	24
Seção III – Apendicular (Rigidez)	Soma dos itens 22 (b, c, d, e)	16
Seção III – Apendicular (Bradicinesia)	Soma dos itens 23 (a, b), 24 (a, b), 25 (a, b), 26 (a, b)	32
Seção IV.A – Discinesia	Soma dos itens 32 a 35	13
Seção IV.B – Flutuação	Soma dos itens 36 a 39	7

Fonte: Elaborado pelo autor

Os candidatos à cirurgia passaram por um teste de sobrecarga de levodopa. Nesse

teste os pacientes são orientados a comparecer à consulta sem a utilização da última dose da medicação, ou seja, em estado *off*, e são submetidos à avaliação por meio do UPDRS. Após a avaliação, os pacientes receberam 250mg de levodopa e, após 60 minutos, foram reavaliados pela Parte III da UPDRS. Estes dados foram registrados para análises posteriores.

Todos os pacientes submetidos à cirurgia deverão manter acompanhamento nesse ambulatório por tempo indeterminado após o procedimento, com periodicidade de consultas individualizadas. Para este estudo, foram coletadas informações em consultas realizadas no período de 6 e 12 meses após o implante de eletrodos, onde os pacientes foram reavaliados com as escalas UPDRS, *Parkinson's Disease Questionnaire* (PDQ-8) e *European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version* (EQ-5D-3L).

5.2.2 Avaliação no ambulatório de Neuropsicologia

Essa avaliação é focada na realização de testes neuropsicológicos para detecção de quadros que possam levar a resultados insatisfatórios e realizada antes da indicação da cirurgia em todos os potenciais candidatos à cirurgia.

Para a avaliação do comprometimento cognitivo o uso da Escala de Avaliação de Demência (Anexo C – DRS) foi padronizado com ponto de corte de 130. Para a avaliação dedistúrbios do humor, especificamente a avaliação do grau de depressão clínica, foi utilizadoo Inventário de Depressão de Beck (Anexo E – BDI-II), com ponto de corte de 25. Abordagens para o ajuste de expectativas quanto ao resultado da cirurgia tambémforam realizadas nessas consultas.

5.2.3 Avaliação no ambulatório de Neurocirurgia Funcional

Realizada antes da indicação da cirurgia, todos os pacientes potenciais candidatos à cirurgia devem ser avaliados com foco na revisão da indicação de abordagem cirúrgica.Informações obtidas nas duas avaliações descritas anteriormente foram utilizadas para esse fim. São considerados potenciais candidatos à cirurgia para implante de eletrodospara estimulação cerebral profunda os pacientes portadores

de DP queapresentem os seguintes critérios:

a) Tempo de evolução dos sintomas motores superior a 5 anos;
b) Flutuações motoras, com discinesias e períodos de *off* de difícil controle medicamentoso;
c) Tremor de difícil controle medicamentoso;
d) Teste de sobrecarga de levodopa com melhora mínima aceitável de 30% e idealmente com melhora superior a 50%;

Como potenciais critérios de contraindicação cirúrgica, serão considerados:

i) Predomínio de sintomas com baixa resposta a levodopa, com distúrbios da fala, alterações de marcha; equilíbrio e sintomas motores axiais;
ii) Idade superior a 70 anos;
iii) Alterações cognitivas e alterações de humor graves, bem como sintomas psicóticos persistentes;
iv) Outras comorbidades graves;

Após definição da indicação cirúrgica, os pacientes foram extensamente informados sobre os riscos e potenciais benefícios da terapia e sobre os resultados esperados para o seu caso em particular. Quando em concordância com a submissão ao procedimento, os pacientes foram apresentados ao Termo de Consentimento Cirúrgico.

Os pacientes seguiram o fluxo habitual de cirurgias eletivas da instituição. Para implante do sistema de Estimulação Cerebral Profunda Bilateral, quatro procedimentos cirúrgicos são necessários: dois implantes de eletrodos cerebrais profundos (esquerdo e direito)e dois implantes de geradores de pulsos (esquerdo e direito). A justificativa para o implanteem separado de cada componente do sistema de DBS se dá por motivos institucionais epor convênios já estabelecidos pela instituição (Santa Casa de Belo Horizonte) e o Sistema Único de Saúde (SUS). Pacientes submetidos à cirurgia devem ser mantidos sob acompanhamento nesse ambulatório por tempo indeterminado após o procedimento.

Como critérios de inclusão no estudo, foram seguidos:

A) Indicação de DBS para DP consistente com a rotulagem aprovada específica do país;
B) Sintomas tratáveis por medicações, mas não controlados com medicação de forma adequada (com sintomas incapacitantes persistentes, tais como flutuações motoras, discinesia);
C) Idade acima de 22 anos;
D) RM craniana para triagem, realizada dentro de 12 meses da entrada no estudo, que esteja normal ou com uma anormalidade não-significante que não apresente nenhum risco adicional ou preocupação ao paciente como resultado do procedimento de DBS;
E) Entender os possíveis riscos/benefícios, consentir com o estudo, procedimentos doestudo, e concordar em concluir as visitas de acompanhamento do estudo e estarem conformidade com os requisitos do protocolo do estudo.

Como critérios de exclusão foram utilizados:

I) DP secundária, síndromes atípicas;
II) Demência clínica (Escore < 130 na Escala de DRS)
III) Depressão grave (Escore > 25 no BDI-II)
IV) Neurocirurgia funcional estereotáxica anterior ou terapia ablativa (por ex., palidotomia ousubtalamotomia);
V) Implante elétrico ou eletromagnético (por ex., implante coclear. marca-passo cardíaco);
VI) Contraindicações cirúrgicas ou médicas à cirurgia ou terapia de DBS (por ex. hipertensão não controlada, doença arterial coronariana avançada);
VII) Participação em ensaio de medicamento, dispositivo ou biológico, dentro de 30 dias precedentes à cirurgia, que possam confundir ou interferir nos resultados do estudo;
VIII) Gravidez.

5.3 Aplicação de Escalas

Todos os participantes foram submetidos a escalas de avaliação validadas na literatura em momentos diversos durante o estudo, conforme a Tabela 1.

Tabela 1 – Cronograma de aplicação de escalas

Escala	Pré-operatório	6 meses	12 meses
EQ VAS	+	-	+
PDQ-8	+	-	+
DRS	+	-	-
UPDRS (ON e OFF)	+	-	+
BDI-II	+	-	-

Fonte: Elaborado pelo próprio autor

5.3.1 Avaliação da Qualidade de Vida

Para a avaliação da qualidade de vida dos pacientes submetidos ao implante de DBS foram utilizadas escalas específicas e validadas para tal fim, sendo elas a escala EQ-5D-3L (Anexo F) e a escala PDQ-8 (Anexo G).

A EQ-5D-3L trata-se de uma escala desenvolvida em 1990 pelo grupo EuroQol e é composta por 2 páginas: a primeira, sistema EQ-5D, de caráter descritivo, e a segunda, a escala análoga visual EQ (VAS EQ).

O sistema descritivo EQ-5D-3L compreende as seguintes cinco dimensões: mobilidade, autocuidado, atividades habituais, dor/desconforto e ansiedade/depressão. Cada dimensão tem três níveis: sem problemas, alguns problemas e problemas extremos. O paciente é solicitado a indicar seu estado de saúde marcando a caixa ao lado da afirmação mais adequada em cada uma das cinco dimensões. Essa decisão resulta em um númerode um dígito que expressa o nível selecionado para essa dimensão. Os dígitos das cinco dimensões podem ser combinados em um número de cinco dígitos que descreve o estado de saúde do paciente. Devido à falta de padronização e adaptação para a população

brasileira, a utilização do modelo dimensional de saúde foi descartado desta avaliação dos pacientes.

O EQ VAS registra a autoavaliação de saúde do paciente em uma escala analógica visual vertical, na qual os pontos finais são rotulados como “Melhor estado de saúde imaginável”e “Pior estado de saúde imaginável”. A VAS pode ser usada como uma medida quantitativa do resultado de saúde que reflete o próprio julgamento do paciente (Andrade, 2014).

A escala PDQ-8 trata-se de um questionário baseado na escala PDQ-39, que utiliza oito itens: mobilidade, atividades de vida diária, bem-estar emocional, estigma, apoio social,cognição, comunicação e desconforto corporal. Cada item é avaliado em cinco níveis: nunca,ocasionalmente, eventualmente, frequentemente, sempre (constante). Os valores obtidosem cada domínio podem ser avaliados de forma independente ou somados para gerar umvalor de 8 a 40 em que quanto maior o valor, pior é o estado de saúde do paciente.

5.4 Procedimento Cirúrgico

Todos os pacientes foram submetidos aos procedimentos cirúrgicos obedecendo a padronização utilizada pelo departamento de Neurocirurgia da Santa Casa de Belo Horizonte. Antes do procedimento é necessário fazer uma imagem por RM de crânio de cada paciente para avaliação pré-operatória e planejamento doalvo para o implante dos eletrodos pelo método de estereotaxia.

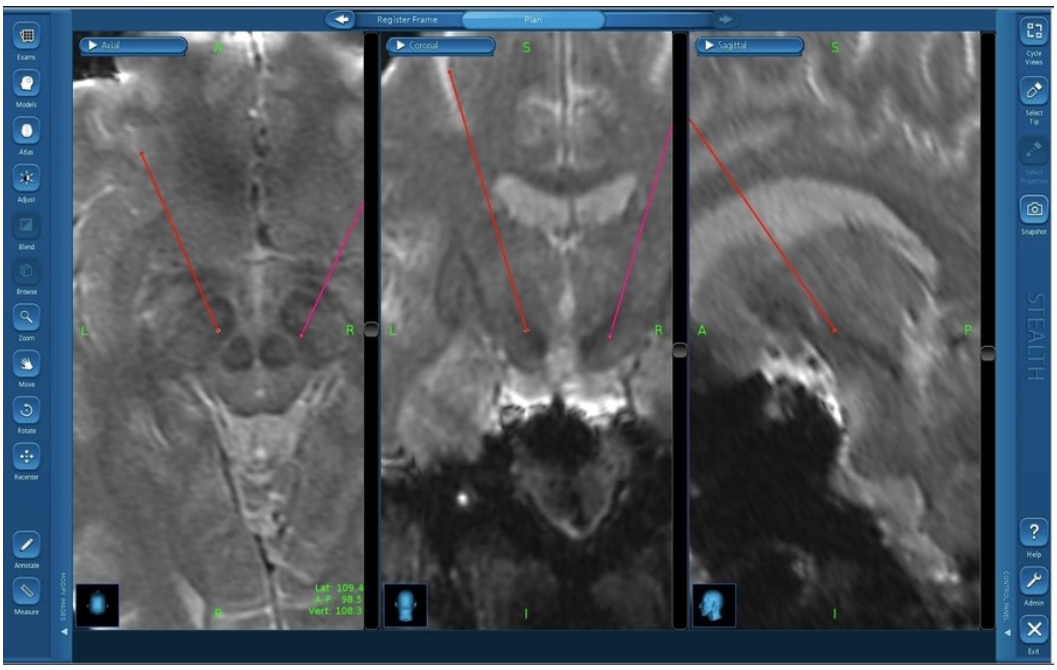
5.4.1 Planejamento do Alvo Cirúrgico

Para a utilização da estereotaxia, o exame de RM é inserido na estação de neuronavegação StealthStation 7 (Medtronic Inc.®) para serem analisadas pelo software Framelink (Medtronic Inc.®). O alvo escolhido em todos os pacientes do estudo foi o STN.

Para a localização STN são utilizadas sequências ponderadas em T1, FLAIRe SWI, podendo localizar o núcleo anatomicamente ou por mapas de estereotaxia

já incorporados no software (Figura 4).

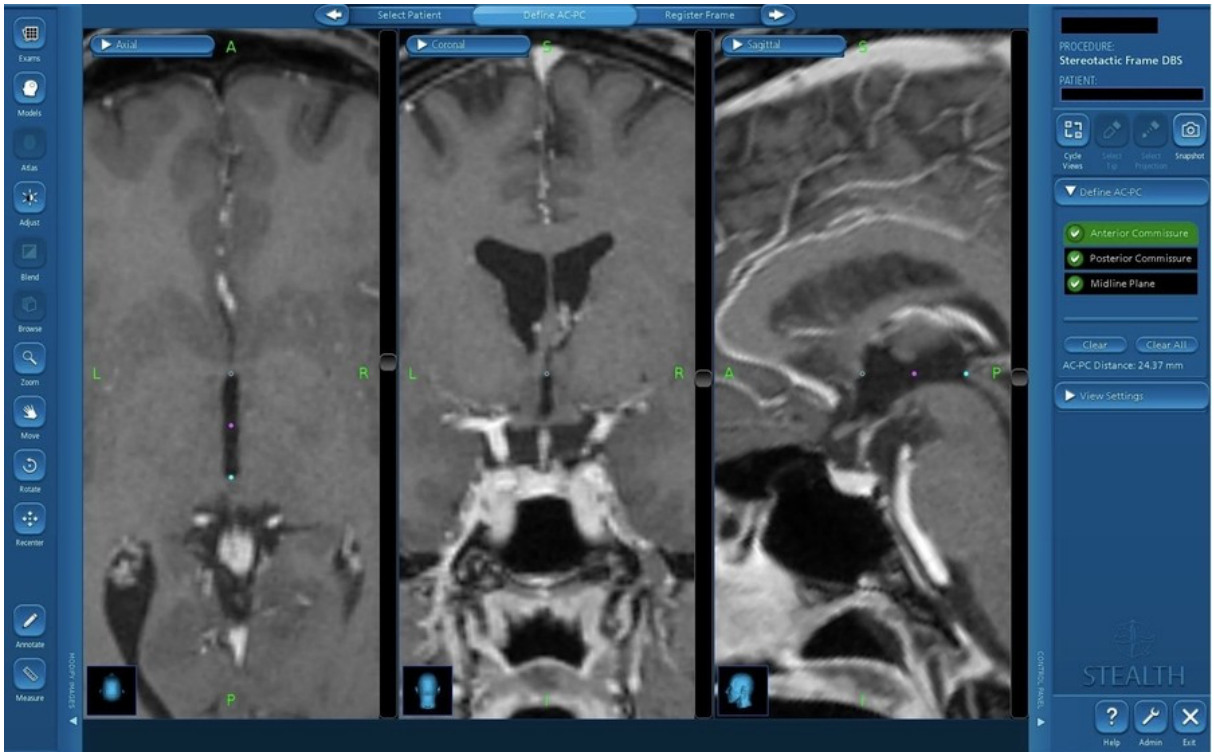
Figura 3 – Localização do alvo (STN) em software de processamento de imagens, em sequência SWI.



Fonte: Arquivo pessoal do autor

No preparo pré-operatório imediato, os pacientes são submetidos ao implante de um halo de estereotaxia, podendo ser do modelo CRW ou Leksell (sem influência no resultado final), e levados para a realização de um exame de TC de crânio, com a presença de fiduciais para a realização da localização estereotáxica. Asimagens obtidas são então incorporadas na estação de neuronavegação para que se possa realizar a fusão das imagens de RM com as imagens de TC, para que seja possível a localização das coordenadas estereotáxicas do alvo.

Figura 4 – Definição do Ponto médio-comissural na sequência de RM ponderada em T1.



Fonte: Arquivo pessoal do autor

Uma vez que as imagens estejam fundidas, existe correlação direta entre os fiduciais e o halo de estereotaxia com as imagens de RM. Procede-se então para a definição do PontoMedio-comissural (PMC), realizado pela localização da comissura anterior (AC) e comissura posterior (PC) no exame de RM (Figura 5). O PMC será a referência para as coordenadas do alvo, que serão ajustadas no aparelho de estereotaxia durante o procedimento cirúrgico. O software utiliza as informações apresentadas e fornece medidas em 5 eixos que serão calibrados no aparelho de estereotaxia: Antero-posterior, Latero-lateral, Vertical, Ring e Arc.

5.4.2 Procedimento Cirúrgico

Após a definição do alvo e da trajetória do eletrodo a ser implantado, o paciente é submetido à sedação e bloqueio de escalpe para maior conforto durante o procedimento. Procede-se então para o implante do eletrodo por meio de uma incisão frontal arciforme por orifício de trepanação craniana.

Uma vez que o eletrodo se encontre na posição planejada, ele é conectado a uma fonte de estimulação externa para a realização de estimulação intra-operatória,

onde gradualmente elevam-se os parâmetros de estimulação e o paciente é examinado por um neurologista treinado, visando documentar os efeitos terapêuticos da estimulação(alívio de tremor e rigidez) e evidenciar efeitos colaterais da terapia (manifestações oculares, manifestações motoras, manifestações sensitivas e alterações de fala). De acordo com a disponibilidade de material cirúrgico na instituição, foram implantados eletrodos dos modelos 3387 e 3389 (Medtronic Inc.). Nesta etapa, dependendo dos achados clínicos, pode-se optar por alterar o posicionamento do eletrodo utilizando canais de trabalho paralelos ao do alvo, distantes em 2mm nas direções anterior, posterior, lateral e medial. Uma vez definido o melhor local para a estimulação, o eletrodo é fixado em sistema próprio (StimLock – Medtronic®), e tunelizado para região parietal posterior. Na sequência, as incisões cirúrgicas são fechadas e o é paciente encaminhado à Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Neurológica.

Em um segundo momento, o paciente é encaminhado novamente ao bloco cirúrgico e submetido à anestesia geral, quando se dá início ao procedimento de implante de gerador de pulsos. Nessa etapa é realizada a abertura da incisão parietal posterior, onde se encontra o eletrodo tunelizado, e a confecção de uma loja subcutânea para o gerador de pulsos em região infraclavicular do mesmo lado do eletrodo implantado. Realiza-se então a conexão do eletrodo com o gerador através de um cabo de extensão próprio, tunelizado pelo subcutâneo do paciente. Uma vez que o sistema se encontra conectado, é realizado o teste de impedância, visando encontrar falhas nos contatos do eletrodo. Procede-se, então, para o fechamento das incisões cirúrgicas e o paciente é encaminhado à enfermaria de Neurocirurgia para controle pós-operatório.

Como dito anteriormente, o procedimento é realizado em quatro etapas, sendo o implante de um eletrodo cerebral profundo e o implante de seu gerador de pulsos concluídos antes de se realizar o implante do eletrodo e gerador contralateral.

5.4.3 Ativação da Estimulação Cerebral Profunda

Após a realização do procedimento cirúrgico, os pacientes foram avaliados em consulta ambulatorial pela equipe de Neurologia (Distúrbios do Movimento) onde foi

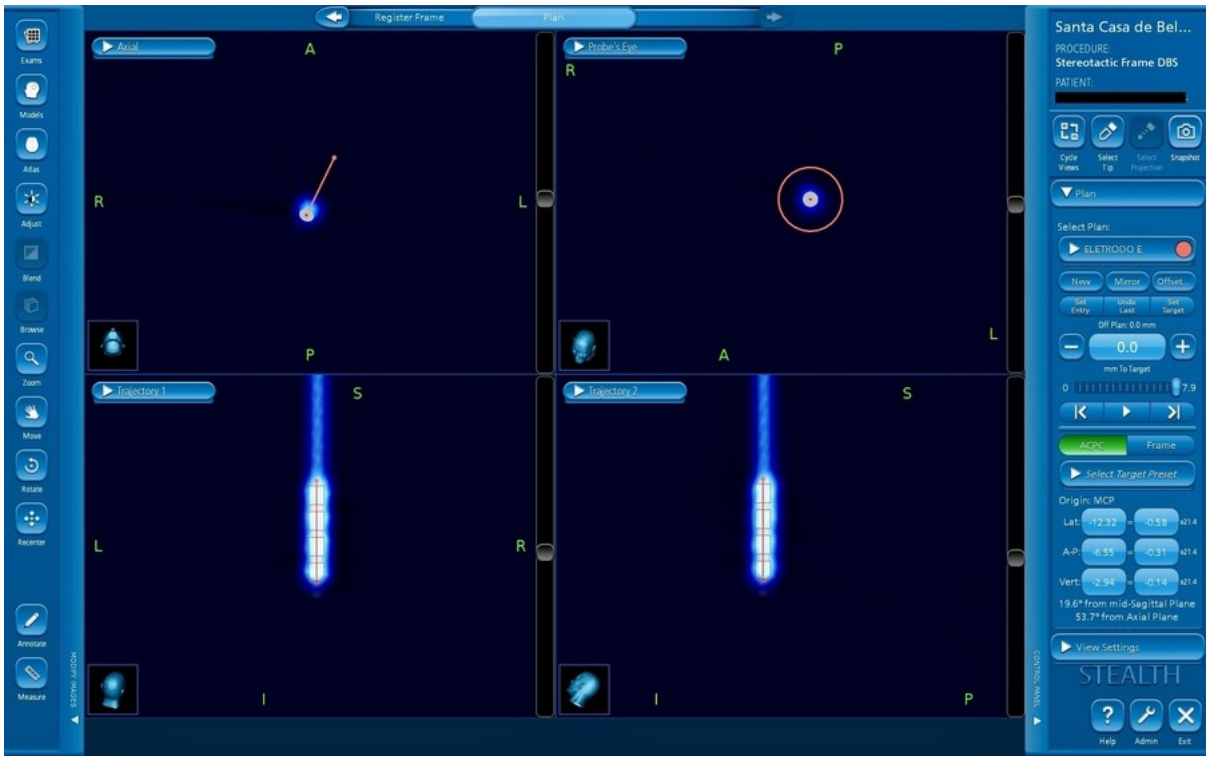
realizada a ativação do sistema de estimulação cerebral e ajuste dos parâmetros de estimulação, tendo em vista a encontrar a melhor programação para o paciente no determinado momento. Neste primeiro momento, não é realizado ajuste de medicações.

5.5 Análise de Imagens Pós-operatórias

Como proposta de investigação da localização pós-operatória dos eletrodos cerebrais, todos os pacientes foram submetidos a uma nova TC de crânio após o implante do segundo eletrodo. A realização de tomografia de controle é procedimento padrão da instituição, não constituindo custo ou intervenção adicional.

As imagens realizadas foram inseridas na estação de neuronavegação para nova fusão de imagens e mapeamento dos eletrodos em sua posição final. Para a realização deste procedimento utiliza-se como referência o PMC estabelecido durante o planejamento cirúrgico e cria-se um novo alvo, tendo como referência a imagem dos eletrodos presentesna TC de controle pós-operatório. De acordo com o modelo de eletrodo implantado, utiliza-se um modelo gráfico presente no software de estereotaxia para ajustes na posição do mapeamento (Figura 6). Para o estabelecimento da trajetória utiliza-se o último contato como ponto de entrada, garantindo que todo o trajeto marcado esteja na porção rígida do eletrodo e garantindo menor deformidade.

Figura 5 – Reconstrução de eletrodo cerebral profundo para estabelecimento de coordenadas dos contatos no software FrameLink (Medtronic Inc.)

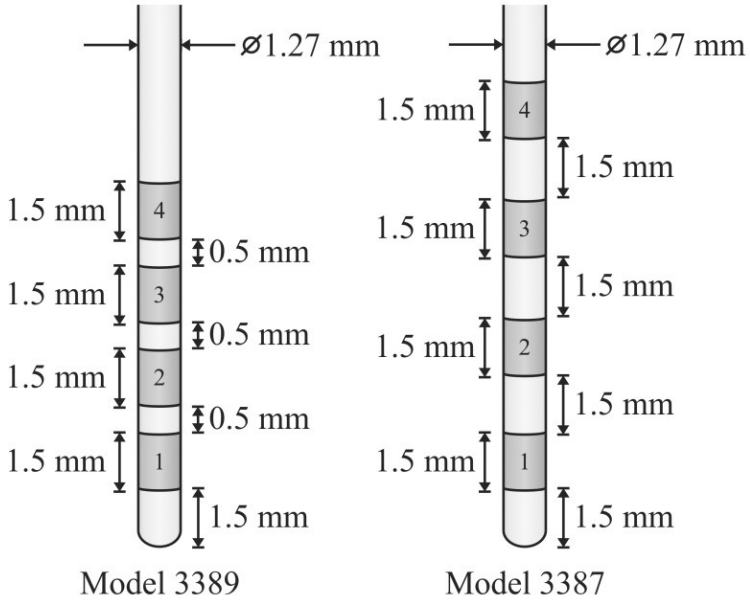


Fonte: Arquivo pessoal do autor

Uma vez estabelecido o alvo, que corresponde às coordenadas do contato zero, as coordenadas estereotáxicas foram registradas seguindo o formato: lateral, ântero-posterior, vertical. Para a definição da angulação da trajetória com relação aos planos sagital e coronal foram registradas as medidas do ângulo médio-sagital e axial. Todas as coordenadas se apresentam em relação ao PMC.

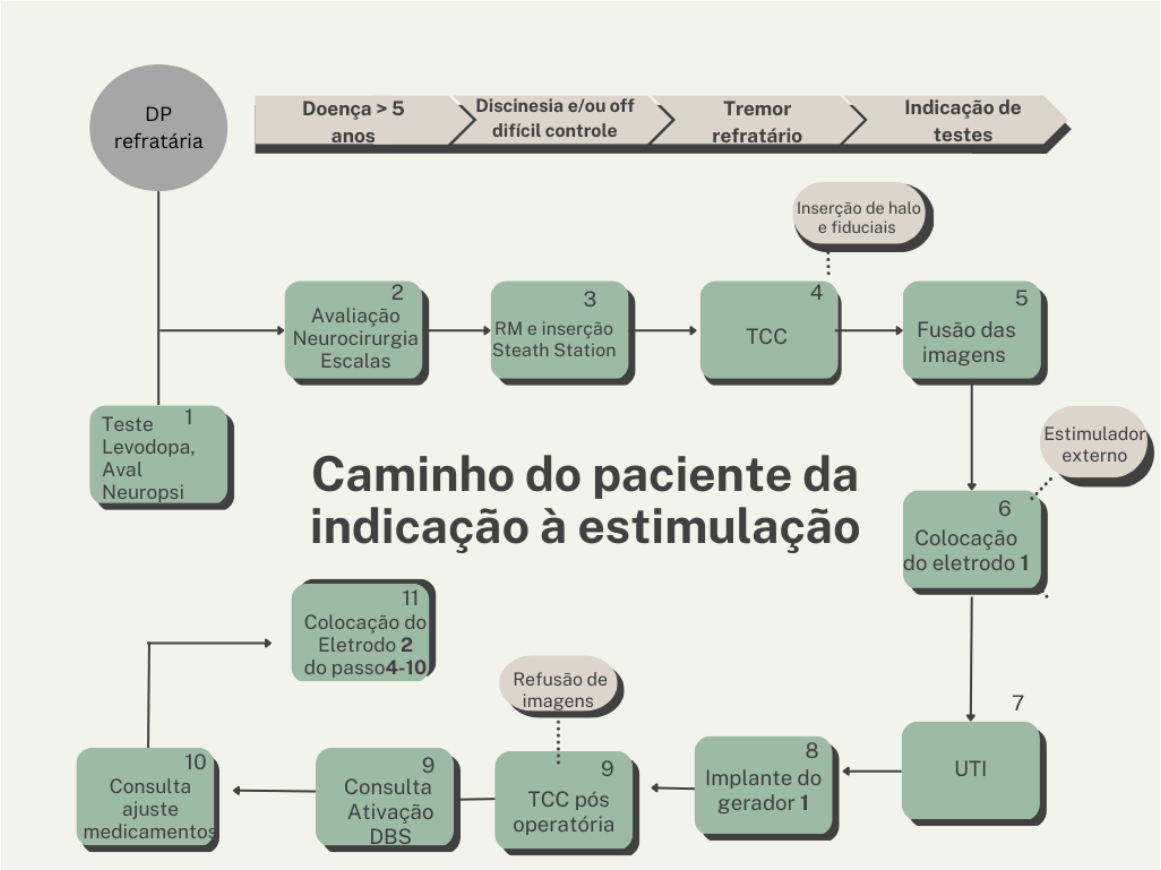
Após o registro das coordenadas do contato zero foram realizadas as medidas dos demais contatos, baseando-se nas dimensões dos eletrodos fornecidas pelo fabricante (Medtronic Inc., 2002), como mostra a Figura 7. Dessa forma, foram estabelecidas as coordenadas estereotáxicas para os quatro contatos de cada eletrodo cerebral implantado. O fluxograma completo dos procedimentos para cada paciente foi sumarizado na Figura 8.

Figura 6 – Representação esquemática dos eletrodos cerebrais profundos (modelos 3389 e 3387).



Fonte: Adaptado de Medtronic Inc. (2002)

Figura 7 – Fluxograma completo das intervenções nos pacientes participantes do estudo



Fonte: elaboração do autor

5.6 Análise Estatística

Para a análise estatística, foi utilizado o *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) for Windows, versão 20.0, adotando como nível de significância estatística o valor de $p < 0,05$. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi aplicado para avaliar se as variáveis apresentavam distribuição normal e, a partir do resultado, efetivada a descrição adequada.

A análise descritiva das variáveis quantitativas foi realizada com a apresentação das medidas de tendência central (média ou mediana) e de dispersão (desvio-padrão ou intervalo interquartil). Para as variáveis com distribuição normal, obteve-se média e desvio-padrão e para as com distribuição não-normal, mediana e os valores do intervalo interquartil. No caso de varáveis não-normais foi utilizado o teste de Wilcoxon para comparação de amostras pareadas.

6 RESULTADOS

No período entre março de 2018 a abril de 2021, 13 pacientes foramincluídos na série de casos. Foram excluídos pacientes não submetidosao implante bilateral de eletrodos cerebrais profundos ou que não tenham sido avaliadosapós 12 meses do tratamento cirúrgico. Um paciente não realizou o implante bilateral dos eletrodos por decisão própria. Um paciente não foi avaliado em retorno ambulatorial após 12 meses do tratamento. Um paciente faleceu devido à causas externas, não relacionadas ao tratamento proposto no estudo. Todos os pacientes incluídos foram submetidos ao implante bilateral de eletrodos cerebrais profundos, tendo como alvo escolhido o Núcleo Subtalâmico. A avaliação do perfil clínico e epidemiológico dos pacientes no pré-operatório foi sumarizada na Tabela 1.

6.1 Perfil clínico-epidemiológico

Este estudo contou com uma média de idade de 55 anos (43-64 anos), com predomínio de 54,5% de pacientes do sexo masculino frente a 45,5% de pacientes do sexo feminino.Com relação ao perfil clínico dos pacientes, foi observada uma média de tempo de apresentação de sintomas motores, até o momento do procedimento cirúrgico, de 9,82 anos. O paciente submetido à cirurgia mais tardiamente o fez com 15 anos de doença. A mediana da dose equivalente de levodopa (LEED) encontrada no pré-operatório correspondeu 1200mg/dia (900-1600mg/dia). Quando avaliado os escores de qualidade de vida no pré-operatório, a mediana do escore PDQ-8 foi de 17 (17-20) pontos, e a escalaEQ-5D-3L VAS apresentou uma mediana de 50 (40-64), sendo a menor pontuação aferida de 20 pontos.

A avaliação da escala UPDRS demonstrou a distribuição do fenótipo da doença com quatro pacientes (36,4 %) com predominância de instabilidade postural e distúrbio de marcha (PIGD); três pacientes (27,2%) que apresentaram predominância de tremor (TD), e 4 pacientes (36,4%) que se apresentaram de forma indeterminada. O escore total em estado OFF apresentou uma mediana de 67 (59-88), sendo o maior valor registrado dentre os pacientes o de117 pontos. Quando

analisado apenas o exame motor, UPDRS – Seção III, a mediana em estado OFF foi de 41 (38-61), com uma variação dos escores de 24 a 83 pontos.

A avaliação da seção IVa do UPDRS, em que se avalia discinesias, apresentou mediana de 3 (1-4). A seção IVb, em que se avalia flutuações motoras, apresentou mediana de 3 (2-4). Os demais dados a respeito do perfil clínico e epidemiológico dos pacientes estão sumarizados na Tabela 2.

Tabela 2 – Perfil clínico de pacientes portadores de Doença de Parkinson refratária a terapia medicamentosa submetidos a implante de eletrodos para estimulação cerebral profunda na Santa Casa de Belo Horizonte

Característica	
Gênero; n (%)	
Feminino	5 (45,5)
Masculino	6 (54,5)
Idade (anos)	
Média (DP/Mín-Máx)	55,55 (5,75/43-64)
Tempo de evolução dos sintomas motores (anos)	
Mediana (P25-P75)	9 (7-13)
LEDD (mg/dia)	
Mediana (P25-P75)	1200 (900-1600)
PDQ	
Mediana (P25-P75)	17 (17-20)
EQ-5D-3L VAS	
Mediana (P25-P75)	50 (40-64)
UPDRS – Fenótipo motor; n (%)	
PIGD	4 (36,4)
Indeterminado	4 (36,4)
TD	3 (27,2)
UPDRS – Total (OFF)	
Mediana (P25-P75)	67 (59-88)
UPDRS – Seção III (OFF)	

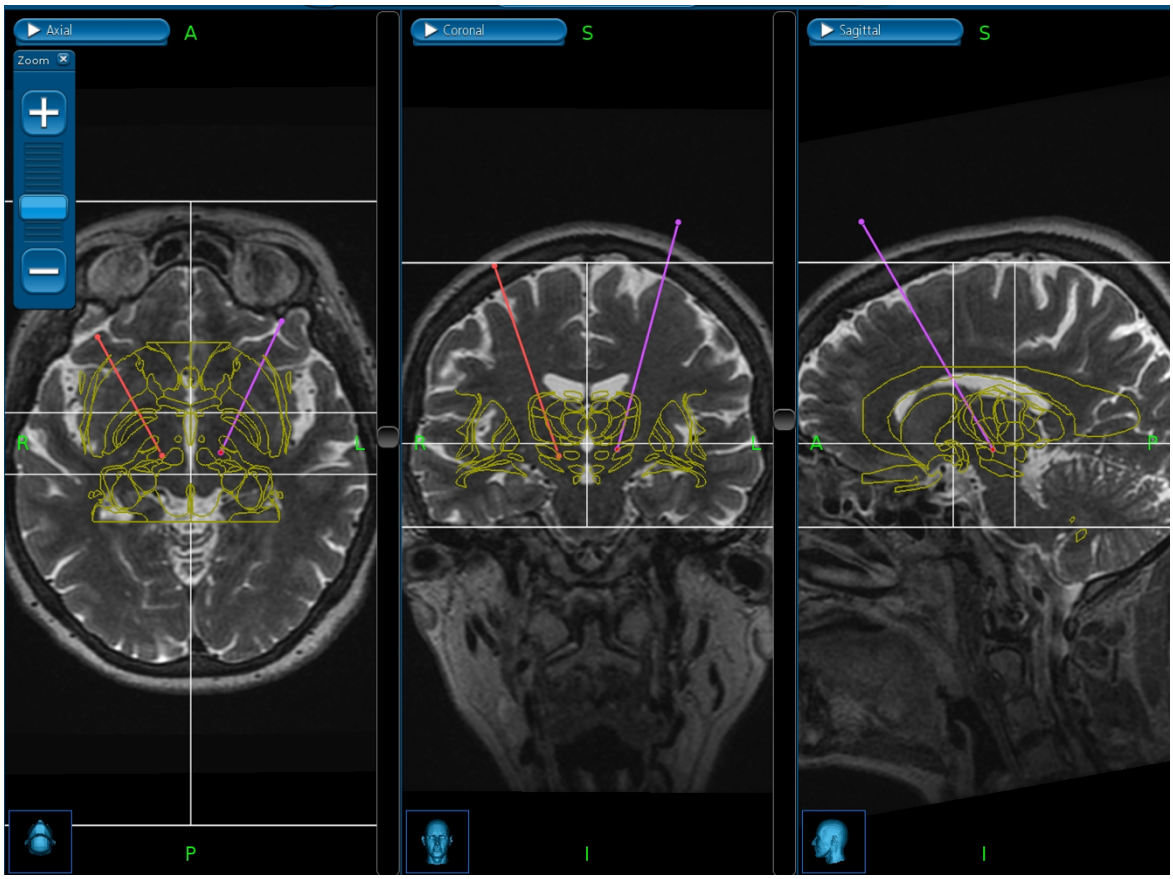
Mediana (P25-P75)	41 (38-61)
UPDRS – Seção III (ON)	
Mediana (P25-P75)	12 (9-19)
UPDRS – Seção IV (Discinesia)	
Mediana (P25-P75)	3 (1-4)
UPDRS – Seção IV (Flutuação)	
Mediana (P25-P75)	3 (2-4)

Fonte: Elaborado pelo próprio autor

6.2 Posicionamento dos Eletrodos Cerebrais Profundos

Os dados anatômicos obtidos após a reconstrução dos eletrodos cerebrais implantados foram compilados na Tabela 3. Uma vez que foram implantados 2 eletrodos por paciente, obteve-se os dados de 22 eletrodos cerebrais. Foram utilizados dois modelos diferentes de eletrodos, sendo 14 eletrodos (63,6%) do modelo 3389 (espaçamento de 0,5 mm) e 8 eletrodos (36,4%) do modelo 3387 (espaçamento 1,5 mm). Em relação às coordenadas da ponta do eletrodo (alvo cirúrgico) foram encontradas as seguintes medianas: lateral de 10,56 (10,03/12,03); ântero-posterior de -4,67 (-6,12/-2,63); vertical de -4,67 (-6,12/-2,63); angulação médio-sagital de 18,70 (16,43/21,50); e angulação axial de 58,10 (52,85/62,05) (Figura 8).

Figura 8 – Representação espacial da mediana dos eletrodos cerebrais profundos e dos polos ativos de tratamento.



Vermelho: Mediana dos eletrodos cerebrais profundos.
Roxo: Mediana dos Polos ativos de tratamento.
Fonte: Arquivo pessoal do autor

Quando analisadas os polos ativos do tratamento, representados pelo catodo no sistema de estimulação, as coordenadas apresentaram medianas nos seguintes valores: lateral de 11,10 (10,7/12,79); ântero-posterior de -3,32 (-4,19/-2,13); e vertical de -2,20 (-4,68/-0,21). Os dados de estimulação coletados no período de 12 meses após o procedimento cirúrgico demonstraram uma voltagem mediana de 2,85 (1,98/4,13), comprimento de onda de 60μ em 14 programações (63,6%) e 90μ em 8 programações (36,4%) e 100% das estimulações em 130Hz. No que toca ao padrão de estimulação, 16 foram estimulações monopolares (72,7%) e 6 estimulações bipolares (27,3%).

Tabela 3 – Perfil de posicionamento de eletrodos cerebrais e aspectos da estimulação cerebral em pacientes portadores de DP refratária a terapia medicamentosa submetidos a implante de eletrodos para estimulação cerebral profunda na Santa Casa de Belo Horizonte.

Característica	
Espaçamento entre contatos do eletrodo (mm); n(%)	
0,5 mm	14 (63,6)
1,5 mm	8 (36,4)
Coordenadas da ponta do eletrodo (mm)*	
Lateral	
Mediana (P25-P75)	10,56 (10,03/12,03)
Ântero-posterior	
Mediana (P25-P75)	-4,53 (-5,97/-3,28)
Vertical	
Mediana (P25-P75)	-4,67 (-6,12/-2,63)
Ângulos de trajetória do eletrodo (graus)	
Plano sagital médio	
Mediana (P25-P75)	18,70 (16,43/21,50)
Plano axial	
Mediana (P25-P75)	58,10 (52,85/62,05)
Características da estimulação	
Padrão de estimulação; n(%)	
Monopolar	6 (27,3)
Bipolar	16 (72,7)
Amplitude (V)	
Mediana (P25-P75)	2,85 (1,98/4,13)
Comprimento de onda (µs); n(%)	
60 µs	14 (63,6)
90 µs	8 (36,4)
Frequência (Hz), n(%)	
130 Hz	22 (100%)

Coordenadas do contato cátodo do eletrodo (mm)*	
Lateral	
Mediana (P25-P75)	11,10 (10,70/12,79)
Ântero-posterior	
Mediana (P25-P75)	-3,32 (-4,19/-2,13)
Vertical	
Mediana (P25-P75)	-2,20 (-4,68/-0,21)

*em relação ao PMC

6.3 Avaliação do efeito da terapia de estimulação cerebral profunda

A Tabela 4 apresenta os dados obtidos das avaliações pré e pós-operatórias e demonstram variações em todos os campos avaliados. Para verificação de significância estatística optou-se pela utilização do teste de Wilcoxon, uma vez que as variáveis apresentam distribuição não-normal. Quando observados os dados relativos à qualidade de vida, a dose equivalente de levodopa (LEED) apresentou uma variação da mediana de 1200mg/dia para 1325mg/dia (p = 0,799). O escore PDQ-8 não apresentou variação da mediana, mantendo o valor de 17 pontos (p =0,475). A escala EQ-5D-3L VAS apresentou variação da mediana de 50 para 80 pontos (p = 0,025).

Grafico 1 – Comparação da escala EQ-5D-3L VAS no pré-operatório e pós-operatório de pacientes submetidos ao implante de DBS bilateral no STN

Tabela 4 – Efeito da estimulação cerebral sobre aspectos relacionados à DP após 12 meses de seguimento em pacientes portadores de DP refratária a terapia medicamentosa submetidos a implante de eletrodos para estimulação cerebral profunda na Santa Casa de Belo Horizonte

Característica	Pré-operatório	Pós-operatório	Valor-p*
	Mediana (P25-P75)	Mediana (P25-P75)	
LEDD (mg/dia)	1200 (900-1600)	1325 (1000-1600)	0,799
PDQ-8	17 (17-20)	17 (14-21)	0,475
EQ-5D-3L VAS	50 (40-64)	80 (60-80)	0,025
UPDRS (OFF)			
Total	67 (59-88)	58 (34-68)	0,007
Seção III	41 (38-61)	37 (21-44)	0,029
Seção III - Apendicular – Tremor	9 (3-13)	3 (0-5)	0,011
Seção III - Apendicular – Rigidez	7 (5-11)	5 (1-9)	0,014
Seção III - Apendicular - Bradicinesia	14 (12-24)	13 (8-17)	0,125
Seção IV.A - Discinesia	3 (1-4)	1 (0-4)	0,116
Seção IV.B - Flutuação	3 (2-4)	2 (2-2)	0,026

* Teste de Wilcoxon

Em relação à avaliação motora dos pacientes, observada através da escala UPDRS, o valor total do UPDRS em estado OFF no pré-operatório apresentou mediana de 67 (59-88), enquanto o valor em estado OFF no pós-operatório (ou seja, OFF medicação e ONestimulação) apresentou mediana de 58 (34-68) pontos (p = 0,007). Quando se observa o total da Seção III do UPDRS nota-se uma variação da mediana de 41 (38-61) pontos para 37 (21-44) pontos (p = 0,029). A análise da seção III, agrupando os itens de acordo com a sintomatologia a que são destinados a avaliar, demonstrou variações da mediana em relação ao tremor apendicular de 9 (3-13) pontos para 3 (0-5) pontos (p = 0,011). A respeito da avaliação de rigidez apendicular, a variação da mediana foi de 7 (5-11) pontos para 5 (1-9) pontos (p = 0,014), e a avaliação de bradicinesiaapresentou variação da mediana de 14 (12-24) pontos para 13 (8-17) pontos (p = 0,125). A Seção IV do UPDRS, destinada à avaliação de discinesias e flutuações motoras, apresentaram uma variação da mediana de 3 (1-4) pontos para 1 (0-4) pontos (p = 0,116) e de 3 (2-4) pontos para 2 (2-2) pontos (p = 0,026), respectivamente.

6.4 Avaliação do posicionamento dos eletrodos cerebrais profundos

Para avaliar uma possível correlação entre o efeito da estimulação cerebral e as coordenadas do polo ativo do tratamento analisamos o coeficiente de correlação de Spearman das subdivisões da Seção III do UPDRS (de acordo com a sintomatologia motora), para cadacoordenada do polo ativo do eletrodo cerebral, sem evidenciar correlação estatística entreos dados de posicionamento e a melhora motora. Os dados referentes a esta análise estão compilados na Tabela 5.

Tabela 5 – Correlação entre efeito da estimulação cerebral sobre aspectos relacionados à DP após 12 meses de seguimento e posicionamento estereotáxico do polo ativo (catodo) em pacientes portadores de DP refratária a terapia medicamentosa submetidos a implante de eletrodos para estimulação cerebral profunda na Santa Casa de Belo Horizonte

Característica	Coordenadas do contato cátodo do eletrodo (mm, em relação ao PMC)					
	Lateral		Ântero-posterior		Vertical	
	ρ*	Valor-p	ρ*	Valor-p	ρ*	Valor-p
UPDRS - Seção III - Apendicular (OFF) Coeficiente de variação em 12 meses						
Tremor	-0,127	0,574	0,027	0,904	-0,180	0,423
Rigidez	-0,057	0,802	0,201	0,370	0,297	0,180
Bradicinesia	0,159	0,480	0,059	0,795	0,003	0,988

*Coeficiente de Correlação de Spearman. PMC: ponto médio comissural

Outra forma de avaliar o posicionamento dos eletrodos cerebrais e possíveis correlações clínicas, foi estabelecido que seria necessária uma melhora mínima de 30% nos escores de avaliação da terapia após 12 meses para que o tratamento fosse considerado efetivo. Dessa forma, com relação ao tremor, foram encontrados 11 terapias consideradas efetivas, que apresentaram uma mediana de coordenadas de: Lateral 11,13 (10,95/13,25), Ântero-posterior -3,05 (-4,29/-2,20) e Vertical -1,21 (-5,42/1,32). Referente à rigidez, também foram evidenciadas 11 terapias efetivas, com amediana de coordenadas de: Lateral 11,07 (10,60/12,64), Ântero-posterior -3,28 (-5,03/-2,19), e Vertical -3,69 (-5,44/-0,83). Finalmente, a respeito da bradicinesia, apenas 8 terapias foram consideradas efetivas, com uma mediana de coordenadas de: Lateral 11,02 (9,15/13,10), Ântero-posterior -2,69 (-4,03/-2,20) e Vertical -2,39 (-5,92/1,20). Os dados obtidos a partir desta análise

podem ser encontrados na Tabela 6.

Tabela 6 – Coordenadas de posicionamento estereotáxico do polo ativo (catodo) em pacientes com melhora mínima de 30% dos aspectos relacionados à DP após 12 meses de seguimento em pacientes portadores de DP refratária a terapia medicamentosa submetidos a implante de eletrodos para estimulação cerebral profunda na Santa Casa de Belo Horizonte

Características	**n**	**Coordenadas do contato cátodo do eletrodo (mm, em relação ao PMC)**		
		Lateral	**Ântero-posterior**	**Vertical**
		Mediana (P25/P75)	**Mediana (P25/P75)**	**Mediana (P25/P75)**
UPDRS - Seção III - Apendicular (OFF) Melhora ≥ 30% em 12 meses				
Tremor	11	11,13 (10,95/13,25)	-3,05 (-4,29/-2,20)	-1,21 (-5,42/1,32)
Rigidez	11	11,07 (10,60/12,64)	-3,28 (-5,03/-2,19)	-3,69 (-5,44/-0,83)
Bradicinesia	8	11,02 (9,15/13,10)	-2,69 (-4,03/-2,20)	-2,39 (-5,92/1,20)

PMC: Ponto Médio Comissural

7 DISCUSSÃO

7.1 Melhora dos escores motores dos pacientes submetidos à neuromodulação

Desde a implementação da terapia de estimulação cerebral profunda como tratamento para portadores de Doença de Parkinson, diversos autores demonstraram os potenciais benefícios da neuromodulação com DBS em relação à terapia medicamentosa otimizada, em casos selecionados. Através de uma metanálise embasada em oito estudos de avaliação da eficácia de terapia DBS em relação à terapia medicamentosa otimizada, Bratsos et al. (2018) observaram resultados de melhora significativa na qualidade de vida e redução da dose diária equivalente de levodopa e do UPDRS nos pacientes submetidos ao tratamento. Todavia, as taxas de eventos adversos sérios foram significativamente maiores nesse subgrupo, o que é esperado por se tratar de um procedimento cirúrgico. Em nossa série decasos não foi observado nenhum efeito adverso grave. Em uma análise de subgrupos identificou-se que a abordagem cirúrgica em um momento mais precoce da doença demonstrou uma maior redução da dose diária equivalente de levodopa, sem, contudo, gerar melhoras relevantes nos outros aspectos estudados (Bratsos et al., 2018). Estes achados foram observados a partir de dois estudos publicados por Schüpbach *et al*. (2006; 2013), nos quais apresentavam um tempo médio de início dos sintomas de 7,5 anos e 6,8 anos, respectivamente. Uma vez que amédia do tempo de início de sintomas observado em nossa série foi de 9,82 anos, podemos considerar este estudo como pacientes que foram submetidos à abordagem em um momento mais tardio da doença. Até o presente momento ainda não existem evidências suficientes para a indicação de DBS para pacientes com menos de 4 anos de doença sem complicações motoras, segundo os últimos *guidelines* da *Movement Disorders* (Fox et al., 2018).

É um consenso na literatura que a terapia de estimulação cerebral proporciona uma redução na LEED quando comparado ao tratamento clínico otimizado (Bratsos, 2018), o que pode contribuir para redução de discinesia induzida por

levodopa (Fox et al., 2018). Em 2018, Peng *et al.*, publicaram uma revisão sistemática envolvendo cinco estudos, com um total de 890 pacientes, comparando os efeitos a longo prazo do DBS no STN e GPi. Foi demonstrado que os pacientes submetidos ao DBS no STN apresentam maior redução na LEED quando comparados ao GPi (Peng, et al., 2018). Os dados do nosso estudo apontam para um aumento da mediana da LEED após 12 meses do tratamento cirúrgico, o que vai contra os achados da literatura. Em uma avaliação individualizada dos pacientes, foi observado que três indivíduos do estudo apresentaram um incremento não esperado da LEED nos intervalos observados, podendo corresponder a uma não-adesão ao tratamento ou uma falha de registro em prontuário. No entanto, esse aumento em comparação à dose pré-operatória pode representar o caráter progressivo da doença, em que é esperado o agravamento dos sintomas e refratariedade à terapia medicamentosa, resultando em aumento das medicações. Uma vez que não houve comparação com um grupo-controle, em que não foi realizado o tratamento cirúrgico, não é possível avaliar se a magnitude da variação da LEED ao longo de 12 meses foi alterada pela terapia de estimulação cerebral. Os resultados obtidos a partir da comparação da mediana dos valores do UPDRS, em estado *off* medicação no pré-operatório e *off* medicação e *on* estimulação pós-operatório, revelam uma redução de 9 pontos no valor total da escala e de 4 pontos na seção III.

Weaver *et al*. (2009), através de um ensaio clínico randomizado e controlado, envolvendo 255 pacientes em centros norte-americanos, demonstraram melhora significativa na função motora (adotada como redução de no mínimo 5 pontos na seção III do UPDRS) nos pacientes submetidos a DBS em relação àqueles em terapia clínica otimizada (71% versus 32%, respectivamente), após seis meses de seguimento. A diferença do escore da seção III do UPDRS entre os grupos foi de 10,2 pontos em períodos sem o uso da medicação. Os autores também observaram uma significativa melhora nos escores de avaliação da qualidade de vida no grupo submetido à estimulação cerebral (Weaver, 2009). Em nosso estudo, um total de 72% dos pacientes apresentaram redução de pelo menos 5 pontos na seção III do UPDRS, com uma mediana da redução do escore de 4 pontos, demonstrando uma

relação semelhante entre a terapia e a melhora do exame motor dos pacientes estudados.

Williams *et al*. (2010), em outro ensaio clínico randomizado e controlado, envolvendo 366 pacientes no Reino Unido, com seguimento de 12 meses, também demonstraram significativa dos escores motores do UPDRS, com diferença média de 16,2 pontos durante períodos sem medicação, a favor dos submetidos a neuromodulação (Williams et al., 2010). Dessa forma, pode-se notar que os resultados obtidos na presente série de casos estão de acordo com a literatura médica, confirmando os efeitos positivos da terapia de estimulação cerebral profunda nos escores motores dos pacientes portadores de Doença de Parkinson candidatos ao procedimento cirúrgico.

7.2 Melhora da qualidade de vida após a terapia de estimulação cerebral

Cernera *et al*. (2020), em um estudo retrospectivo, compararam dados relativos à qualidade de vida de 318 pacientes submetidos ao implante de DBS no STN e GPi. A avaliação da melhora na qualidade de vida, feita por meio da escala PDQ-39, demonstrou melhor resultado a curto prazo nos índices de qualidade de vida nos pacientes que receberam implante no STN *versus* GPi. A longo prazo, os resultados apontam para uma melhora sustentada nos índices de qualidade de vida, mas sem apresentar diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Cernera et al., 2020). Os resultados em nossa série de casos demonstraram que um total de 54% dos pacientes relataram melhora na qualidade de vida quando avaliados pela escala PDQ-8. Apesar da diferença entre as escalas utilizadas, ambas avaliam a qualidade de vida dos pacientes com base nos mesmos 8 domínios. A principal diferença entre as escalas consiste na quantidade de perguntas realizadas e no cálculo base para o resultado final.

Dafsari, *et al.* publicaram, em 2020, um estudo prospectivo com 72 pacientes submetidos a DBS bilateralmente, tendo como alvo o STN, com a intenção de avaliar a qualidade de sono e de vida destes pacientes. Os resultados

encontrados também foram de uma melhora sustentada nos índices de qualidade de vida, avaliados pela escala PDQ-8, mesmo após 24 meses do tratamento. Além desses achados, também foi evidenciada uma melhora significativa na qualidade de sono, avaliada pela escala PDSleepScale (PDSS), sendo descrita uma correlação significativa entre a melhora das duas escalas. Sendo assim, os autores discutem que o efeito da melhora da qualidade de vida em pacientes submetidos ao DBS pode estar relacionada a melhora da qualidade de sono (Dafsari, 2020). Bratsos *et. al.,* em sua metanálise também demonstraram uma que os pacientes submetidos ao DBS apresentaram melhores resultados na avaliação de qualidade de vida quando avaliados pelo PDQ-39, quando comparados à terapia clínica otimizada. A não mensuração do sono em nosso estudo pode corresponder a uma falha em nossa metodologia, com potencial impacto nos resultados.

Quando avaliada a percepção pessoal do estadode saúde, verificada pela escala visual EQ-5D-3L VAS, 72% dos pacientes em nossa série relatavam melhora quando comparados ao período pré e pós-operatório, com um aumento de 30 pontos na mediana dos escores (Grafico 1). Esses dados demonstram que a melhora na qualidade de vida é um efeito positivo da terapia de estimulação cerebral profunda, sendo observada nos pacientes submetidos a essa modalidade de tratamento independentemente do alvo escolhido. Essa melhora, além de percebida subjetivamente pelos pacientes, também pode ser evidenciada objetivamente por meio das escalas citadas. Em nossa análise, uma vez que foi escolhido apenas o STN como alvo, não foi possível realizar a comparação entre alvos diferentes, mas é possível demonstrar que a terapia foi eficaz na contribuição para a melhoria da qualidadede vida destes pacientes.

7.3 Avaliação do posicionamento dos eletrodos cerebrais profundos

Em 2021, Zhang, et al. publicaram uma análise retrospectiva de 57 pacientes submetidos ao implante de DBS no STN bilateralmente, avaliando a relação espacial do contato ativo da terapia de estimulação com as coordenadas

estereotáxicas. Os autores dividem os pacientes em grupos, de acordo com a resposta à terapia nos escores motores do UPDRS, considerando grupos com melhora < 25%, melhora entre 25-50% e melhora > 50%. Esses autores reportaram que as coordenadas no eixo Z (vertical) apresentaram correlação estatisticamente significativa com a melhora dos escores motores, e somente quando as coordenadas foram analisadas dentro do “Espaço MNI” (*Montreal Neurological Institute*). A utilização deste “espaço” como sistema de coordenadas de referência para avaliação espacial é uma técnica que em que se realiza a fusão e a transformação de imagens de RM do encéfalo na tentativa de eliminar diferenças interpessoais e, assim, construindo um banco de dados composto pelas imagens de diversos indivíduos diferentes em uma só imagem. Para essa normatização das imagens são utilizados softwares específicos para que seja possível diminuir variações anatômicas interpessoais em escala milimétrica, sendo que as coordenadas finais de um ponto podem corresponder às estruturas diferentes quando comparadas a outros sistemas de coordenadas, como o de Talairach-Tournoux, que utiliza o AC-PC como referencial (Brett, M. 2002). Com base nos dados obtidos dos 22 eletrodos implantados em nossos pacientes não foi possível encontrar correlação entre a melhora clínica e o posicionamento dos eletrodos. No entanto, apenas foi realizado a análise com base no AC-PC, podendo ter sido mascarada alguma correlação significativa caso fosse utilizado a análise dentro do “espaço MNI”.

Como dito anteriormente, a localização exata em que um eletrodo cerebral deve ser posicionado ainda é debate na literatura, não havendo consenso a respeito de um ponto específico a ser estimulado, e sim de uma região, sendo essa a região dorso-lateral do STN (Munckhof et al., 2021; Maks et al., 2009). Isso se deve ao fato de que os impulsos gerados pelo eletrodo cerebral produzem um campo de estimulação de formato esférico (quando monopolar) ou esferóide (quando bipolar), levando assim a ativação tecidual em uma região tridimensional em torno do polo ativo do tratamento. A área de tecido ativado em torno de um eletrodo posicionado no STN pode acabar por ativar de forma indesejada a áreas sensíveis à estimulação e que produzem sintomatologia indesejada, como discinesias,

hipotonia, alterações de marcha, acinesia e desvio do olhar conjugado (Baizabal-Carvallo, et al., 2016). Como forma de aprimorar a área de estimulação, os fabricantes de eletrodos cerebrais profundos desenvolveram os chamados eletrodos direcionais, nos quais é possível distorcer o campo de ação da terapia (ou seja, o formato do campo de estimulação) de acordo com a ativação de diferentes pontos dos eletrodos. Dessa forma, pode-se ajustar a terapia para alcançar o efeito desejado mesmo em situações em que o eletrodo tenha sofrido deslocamento ou não esteja idealmente posicionado no STN (Steigerwald et al., 2016).

Paek et al., em um estudo envolvendo 57 pacientes submetidos ao implante bilateral de DBS no STN, avaliaram o posicionamento dos eletrodos cerebrais implantados e a correlação com dados clínicos. Nesse estudo, pacientes foram divididos em grupos de acordo com a presença ou não de eletrodos dentro da região do STN, avaliados em imagens pós-operatórias. Os autores reportaram uma melhora significativa nos escores do UPDRS e da LEED mais proeminente quando ambos os eletrodos se encontram dentro da região do STN. Apesar de ser uma constatação óbvia, os autores ressaltam que diversas variáveis podem alterar as medidas de posicionamento dos eletrodos no pós-operatório, principalmente as relacionadas ao *brain-shift*. Esse efeito é explicado devido à drenagem de líquido cefalorraquidiano durante o procedimento cirúrgico, levando ao deslocamento cerebral durante o procedimento cirúrgico e nos dias subsequentes. Esse deslocamento pode gerar erros de trajetória do eletrodo cerebral e, consequentemente, do alvo.

Os autores também apontam que caso as imagens para verificação da posição dos eletrodos sejam adquiridas em um período muito precoce, onde o *brain-shift* é mais significativo, as medidas podem não ser acuradas, podendo levar a erros de cálculo nas coordenadas finais do eletrodo (Paek et al., 2018). Em nossa série, as imagens obtidas no pós-operatório e utilizadas para o cálculo das coordenadas foram feitas em um período precoce, normalmente dentro dos primeiros dias do procedimento cirúrgico, quando os efeitos de *brain-shift* ou de pneumoencéfalo

associados à intervenção cirúrgica podem ser mais proeminentes. Dessa forma, os cálculos apresentados podem estar sujeitos a estes efeitos relacionados ao *brain-shift*, interferindo na análise da real posição dos eletrodos cerebrais.

Em um estudo de 2019, apresentado por Peng e colaboradores, avaliando a precisão do implante de eletrodos cerebrais profundos para pacientes portadores de DP, quando comparados a indivíduos que realizaram o implante de ambos os eletrodos simultaneamente e indivíduos que realizaram o implante bilateral estagiado (em dois momentos diferentes), não encontraram evidência de alterações significativas entre os grupos. Isso demonstra que a realização estagiada do procedimento, como foi realizado em nossa série, não apresenta impacto na obtenção das coordenadas dos eletrodos realizados no segundo momento.

O tratamento cirúrgico da DP ainda é um procedimento de difícil realização no âmbito do SUS devido à necessidade de organização de fluxos e protocolos complexos e multidisciplinares, nem sempre presentes em todos os centros de atenção. A Sociedade Brasileira de Estereotaxia e Neurocirurgia Funcional estima que sejam realizados aproximadamente 1,000 implantes de DBS anualmente para diversas condições, entre elas a DP. Este fator, somado à necessidade de insumos com elevado custo material, como o próprio eletrodo cerebral, o gerador de pulsos e o sistema de conexão, leva à redução do número de candidatos à cirurgia que são submetidos ao procedimento. Atualmente, já é consenso a melhora clínica e de qualidade de vida dos pacientes; mas, além desse benefício, estudos recentes apontam que essa modalidade de tratamento é custo-efetiva, uma vez que o ganho de qualidade de vida e redução das medicações possui impacto financeiro na vida dos pacientes e do sistema assistencial.

Um estudo publicado em 2016, por Pietzsch et al., demonstra que a terapia de DBS é uma intervenção com custo-efetividade no cenário de saúde dos Estados Unidos. O estudo teve como base a comparação dos gastos de saúde entre a melhor terapia medicamentosa e o implante de DBS, tendo como fator modificador

os ganhos de anos com qualidade de vida. Dessa forma, foi possível demonstrar que a partir do primeiro ano do implante de DBS, a utilização da terapia de estimulação se torna mais custo-efetiva, justificando a sua realização (Pietzsch et al., 2016). O fato do sistema de saúde estadunidense apresentar particularidades e diferenças em relação ao sistema brasileiro, abre espaço para o questionamento se esse efeito de custo-efetividade se reproduz em nossa prática. A falta de estudos nesta área é evidente e mostra-se uma lacuna na literatura brasileira, podendo servir de incentivo para a realização de novos estudos na área.

Os trabalhos mais atuais da literatura científica a respeito do posicionamento de eletrodos cerebrais profundos para o tratamento de DP apontam para uma correlação direta entre o tratamento e a melhora dos escores motores e de qualidade de vida. O estudo apresentado nesta dissertação demonstra redução dos escores do UPDRS em parâmetros similares aos encontrados em outros estudos da literatura, assim como a melhora dos escores de qualidade de vida. Dessa forma, podemos afirmar que a técnica e as diretrizes utilizadas na instituição em que foi realizado o estudo seguem as normas internacionais e produzem resultados reprodutíveis em relação à terapia de DBS. No entanto, um dado encontrado que diverge da literatura foi com relação à LEED, em que houve aumento mesmo a despeito do procedimento cirúrgico.

Os resultados apresentados não apontaram para uma correlação entre as coordenadas dos polos ativos de tratamento com a melhora da qualidade de vida dos pacientes, ou com a melhora do UPDRS. Com relação à análise espacial dos eletrodos, estudos mais modernos utilizam softwares para correção de erros espaciais que podem ser causados por modelos de coordenadas mais antigos, o que não foi realizado em nosso estudo, podendo ter influência sobre esses resultados. Essa limitação pode servir de inspiração para realização de novos estudos sobre o tema, uma vez que a literatura ainda possui poucos estudos dentro desse campo.

8 CONCLUSÃO

• Foi demonstrado que o implante de eletrodos cerebrais profundos no STN está associado à melhora da qualidade de vida dos pacientes submetidos ao implante;
• Com relação à efetividade da terapia de DBS no Hospital Santa Casa de Belo Horizonte, pode-se afirmar que os resultados são comparáveis aos resultados vistos na literatura internacional;
• A resposta clínica dos pacientes à terapia de DBS foi satisfatória, tendo sido observado redução no UPDRS em nove pontos no valor total da escala e quatro pontos no valor da parte III do UPDRS;
• Não foi encontrada correlação estatística quando avaliado o posicionamento dos eletrodos implantados no STN, suas coordenadas em relação ao PMC, e a melhora da qualidade de vida;
• A mediana dos polos ativos de tratamento, em relação ao PMC, encontrada em nossa série foi de: Lateral 11,10, Ântereo-posterior -3,32 e Vertical -2,20

BIBLIOGRAFIA

Albin, R. L.; Young, A. B.; Penney, J. B. (1989), “The functional anatomy of basal ganglia disorders”. *Trends in Neurosciences*, v. 12, n. 1, pp. 366-375. Disponível em <https:// www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/016622368990074X>.

Alexander, G. E.; Crutcher, M. D. (1990), “Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing”. *Trends in Neurosciences*, v. 13, n. 7, pp. 266-271. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/016622369090107L>.

Andrade, M. (2014), “Sistema de Valores Do Instrumento Eq-5d De Mensuração De Qualidade De Vida relacionada à Saúde: Uma Análise Para O Estado De Minas Gerais”. ANPEC - Associação Nacional dos Centros de Pós-Graduação em Economia. Disponível em <https:// ideas.repec.org/p/anp/en2012/225.html>.

Armstrong, M. J.; Okun, M. S. (2020), “Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review”. *JAMA*, v. 323, n. 6, pp. 548-560. Disponível em <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>.

Baizabal-Carvallo, J. F.; Jankovic, J. (2016), “Movement disorders induced by deep brain stimulation”. *Parkinsonism & Related Disorders*, v. *25*, pp. 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.01.014>.

Benabid, A. L.; Krack, P. P.; A, Benazzouz; Limousin, P.; A, Koudsie; Pollak, P. (2022), “Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson’s disease: methodologic aspects and clinical criteria”. *Neurology*, v. 55, n. 12, sup. 6. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11188974/>.

Bot, M.; Schuurman, P. R.; Odekerken, V. J. J.; Verhagen, R.; Contarino, F. M.; De Bie, R. M. A.; van den Munckhof, P. (2018), “Deep brain stimulation for Parkinson’s disease: defining the optimal location within the subthalamic nucleus”. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 89, n. 5, pp. 493-498. https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316907

Bratsos, S. P.; Karponis, D.; Saleh, S. N. (2018), “Efficacy and Safety of Deep Brain Stimulation in the Treatment of Parkinson’s Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials”. *Cureus*, v. 10, n.10, e3474. Disponível em <https:// pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30648026/>.

Broggi, G.; Franzini, A.; Marras, C.; Romito, L.; Albanese, A. (2003), “Surgery of Parkinson’s disease: inclusion criteria and follow-up”. *Neurological Sciences*, v. 24, n. 5, s. 38-s40. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12774212/>.

Cernera, S.; Eisinger, R. S.; Wong, J. K.; Ho, K. W. D.; Lopes, J. L.; To, K.; (…); Gunduz, A. (2020), “Long-term Parkinson’s disease quality of life after staged DBS: STN vs GPi and first vs second lead”. *npj Parkinson’s Disease*, v. 6, n. 13. Disponível

em <https:// www.nature.com/articles/s41531-020-0115-3>.

Clarke, C. E.; Patel, S.; Ives, N.; Rick, C. E.; Woolley, R.; Wheatley, K.; (…). (2016), "UK parkinson's disease society brain bank diagnostic criteria". *NIHR Journals Library*. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK379754/>.

Cotzias, G. C.; Woert, M. H. V.; Schiffer, L. M. (1967), "Aromatic Amino Acids and Modification of Parkinsonism". *New England Journal of Medicine*, v. 276, 374-379.

Defer, G. L.; Widner, H.; Marié, R. M.; Rémy, P.; Levivierm M. (2015), "Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD)". *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, v. 14, n. 4, pp. 572-584. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10435493/>.

DeLong, M. R. (1990), "Primate models of movement disorders of basal gan- glia origin". *Trends in Neurosciences*, v. 13, n. 7, pp. 281-285. Disponível em <https:// www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/016622369090110V>.

Descartes, R. (1637). *Discours de la méthode.*

Deuschl, G.; Schade-Brittinger, C.; Krack, P.; Volkmann, J.; Schäfer, H.; Bötzel, K.; (…); Voges, J. (2006), "A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease". *New England Journal of Medicine*, v. 355, n. 8, pp. 896-908. Disponível em <https:// pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16943402/>.

Dorsey, E. R.; Sherer, T.; Okun, M. S.; Bloem, B. R. (2018). "The emerging evidence of the parkinson pandemic". *Journal of Parkinson's Disease*, v. 8, pp. 3-8.

Goetz, C. G.; Tilley, B. C.; Shaftman, S. R.; Stebbins, G. T.; Fahn, S.; Martinez-Martin, P.; LaPelle, N. (2008). "Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results". *Movement Disorders*, v. 23, n. 11, pp. 2129-2170. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19025984/>.

Hartmann, C. J.; Fliegen, S.; Groiss, S. J.; Wojtecki, L.; Schnitzler, A. (2019). "An update on best practice of deep brain stimulation in Parkinson's disease". *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, v. 12, n. 1. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30944587/>.

Jankovic, J.; McDermott, M.; Carter, J.; Gauthier, S.; Goetz, C.; Golbe, L.; Huber, S.; Koller, W.; Olanow, C.; Shoulson, I.; Stern, M.; Tanner, C.; Weiner, W. (1990), "Variable expression of Parkinson's disease: A base-line analysis of the DAT ATOP cohort". *Neurology*, v. 40, n. 10, pp. 1529-1529. Disponível em <https://doi.org/10.1212/wnl.40.10.1529>.

Jankovic, J.; Tan, E. K. (2020), "Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment". *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, v. 91, n. 8, pp. 795-

808. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32576618/>.

Kalia, L. V.; & Lang, A. E. (2015), “Parkinson’s disease”. *The Lancet*, v. 386, n. 8, 896-912. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25904081/>.

Kinfe, T. M.; Vesper, J. (2013), “The Impact of Multichannel Microelectrode Recording (MER) in Deep Brain Stimulation of the Basal Ganglia”. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, v. 117, pp. 27-33. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23652653/>.

Lopiano, L.; Rizzone, M.; Perozzo, P.; Tavella, A.; Torre, E.; Lanotte, M.; Bergamasco, B. (2001), “Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: selection of patients and clinical results”. *Neurological Sciences*, v. *22*, n. 2, pp. 67-68. Disponível em <https:// pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11487205/>.

Maiti, T. K.; Konar, S.; Bir, S.; Kalakoti, P.; Nanda, A. (2016). “Intra-operative micro-electrode recording in functional neurosurgery: Past, present, future”. *Journal of Clinical Neuroscience*, v. *32*, n. 10, pp. 166-172.

Maks, C. B.; Butson, C. R.; Walter, B. L.; Vitek, J. L.; McIntyre, C. C. (2008), “Deep brain stimulation activation volumes and their association with neurophysiological mapping and therapeutic outcomes”. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 80, n. 6, pp. 659-666. Disponível em <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.126219>.

Mansouri, A.; Taslimi, S.; Badhiwala, J. H.; Witiw, C. D.; Nassiri, F.; Odekerken, V. J. J.; (…); Lozano, A. M. (2018). “Deep brain stimulation for Parkinson’s disease: meta-analysis of results of randomized trials at varying lengths of follow-up”. *Journal of Neurosurgery*, v. 128, n. 4, pp. 1199-1213. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28665252/>.

Marras, C.; Beck, J. C.; Bower, J. H.; Roberts, E.; Ritz, B.; Ross, G. W.; (…); Tanner, C. M. (2018), “Prevalence of Parkinson's disease across North America”. *NPJ Parkinson's disease*, v. 4, n. 21. Disponível em: <doi:10.1038/s41531-018-0058-0>

Medtronic Inc. (2002), *DBS Lead Kit for Deep Brain Stimulation, Model 3387/3389* [Computer software manual]. Minneapolis, MN, US.

Obeso, J. A.; Olanow, C. W.; Nutt, J. G. (2000). “Levodopa motor complications in Parkinson’s disease”. *Trends in Neurosciences*, v. *23*, n. 10, s2-s7.

Odekerken, V. J.; van Laar, T.; Staal, M. J.; Mosch, A.; Hoffmann, C. F.; Nijssen, P. C.; (…); de Bie, R. M. (2013). “Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson’s disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial”. *The Lancet Neurology*, v. 12, n. 1, pp. 37-44. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23168021/>.

Okun, M. S.; Vitek, J. L. (2004), “Lesion therapy for Parkinson’s disease and other

movement disorders: Update and controversies". *Movement Disorders*, 19, n. 2, pp. 375-389. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15077235/>.

Okun, M. S. (2019), "STN vs. GPi deep brain stimulation for tremor suppression in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis". *Parkinsonism & Related Disorders*, v. 58, n. 1, pp. 5662. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ 30177491/>.

Pagano, G.; Ferrara, N.; Brooks, D. J.; Pavese, N. (2016). "Age at onset and Parkinson disease phenotype". *Neurology*, v. 86, n. 2, pp. 1400-1407. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4831034/>.

Parkinson, J. (1817). "An Essay on the Shaking Palsy". *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, v. 14, n. 5, pp. 223-236. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11983801/>.

Peng, S.; Levine, D.; Ramirez-Zamora, A.; Chockalingam, A.; Feustel, P. J.; Durphy, J.; (…); Pilitsis, J. G. (2017), "A Comparison of Unilateral Deep Brain Stimulation (DBS), Simultaneous Bilateral DBS, and Staged Bilateral DBS Lead Accuracies". *Neuromodulation*, v. 20, n. 5, pp. 478-483. Disponível em <10.1111/ner.12588>.

Pietzsch, J. B.; Garner, A. M.; Marks, W. J. Jr. (2016), "Cost-Effectiveness of Deep Brain Stimulation for Advanced Parkinson's Disease in the United States". *Neuromodulation*, v. 19, n. 7, pp. 689-697. Disponível em <https://doi.org/10.1111/ner.12474>.

Postuma, R. B.; Berg, D.; Stern, M.; Poewe, W.; Olanow, C. W.; Oertel, W., (…); Deuschl, G. (2015), "MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease". *Movement Disorders*, v. 30, n. 10, pp. 1591-1601. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26474316/>.

Rashid, T.; Hwang, R.; DiMarzio, M.; Hancu, I.; Pilitsis, J. G. (2019), "Evaluating the role of 1.5 T quantitative susceptibility mapping for subthalamic nucleus targeting in deep brain stimulation surgery". *Journal of Neuroradiology*, v. 48, n. 1, pp. 37-42. Disponível em: <doi:10.1016/j.neurad.2019.04.007>.

Rezai, A. R.; Machado, A. G.; Deogaonkar, M.; Azmi, H.; Kubu, C.; Boulis, N. M. (2008), "Surgery For Movement Disorders". *Neurosurgery*, v. *62*, s2, pp. 809-838. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18596424/>.

Rosendal, F.; Chakravarty, M. M.; Sunde, N.; Rodell, A.; Jonsdottir, K. Y.; Pedersen, M.; Bjarkam, C.; Sørensen, J. C. (2010), "Defining the Intercommissural Plane and Stereotactic Coordinates for the Basal Ganglia in the Göttingen Minipig Brain". *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, v. 88, n. 3, pp. 138-146. Disponível em: <doi:10.1159/000303526>

Schuepbach, W.; Rau, J.; Knudsen, K.; Volkmann, J.; Krack, P.; Timmermann, L.; (…); Deuschl, G. (2013), "Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Mo-

tor Complications". *New England Journal of Medicine*, v. 368, n. 2, pp. 610-622. Disponível em https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1205158

Schupbach, W.; Maltete, D.; Houeto, J. L.; du Montcel, S. T.; Mallet, L.; Welter, M. L.; (…); Agid, Y. (2006), "Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: A randomized, controlled trial". *Neurology*, v. 68, n. 12, pp. 267271. Disponível em <https://n.neurology.org/ content/68/4/267>.

Scott, R. M., Brody, J. A., Schwab, R. S. Cooper, I. S. (1970), "Progression of unilateral tremor and rigidity in Parkinson's disease". *Neurology*, v. 20:710-4.

Silva, A.; Pestana, B.; Hirahata, F.; Horta, F.; Oliveira, E. (2021), "Doença de parkinson: revisão de literatura". *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 5, pp. 47677-47698. Disponível em <https://doi.org/10.34117/bjdv.v7i5.29678>

Simon, D. K.; Tanner, C. M.; & Brundin, P. (2020), "Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology". *Clinics in Geriatric Medicine*, v. 36, n. 2, pp. 1-12.

Steigerwald, F.; Matthies, C.; Volkmann, J. (2018), "Directional Deep Brain Stimulation". *Neurotherapeutics, v. 16, n. 1, pp. 100*-104. Disponível em <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0667-7>.

van den Munckhof, P.; Bot, M.; Schuurman, P. R. (2021). "Targeting of the Subthalamic Nucleus in Patients with Parkinson's Disease Undergoing Deep Brain Stimulation Surgery". *Neurology and Therapy*, v. 10, n. 1, pp. 61-73. Disponível em <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00233-8>.

Van, S. K.; Tanner, C. M.; Bernstein, A. L.; Fross, R. D.; Bloch, D. A.; Nelson, L. M. (2003), "Incidence of parkinson's disease: Variation by age, gender, and Race/Ethnicity". *American Journal of Epidemiology*, v. 157, pp. 1015-1022. Disponível em <https:// academic.oup.com/aje/article/157/11/1015/151509>.

Wakabayashi, K.; Tanji, K.; Odagiri, S.; Miki, Y.; Mori, F.; Takahashi, H. (2012), "The Lewy Body in Parkinson's Disease and Related Neurodegenerative Disorders". *Molecular Neurobiology*, v. 47, n.5, 495-508. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ 22622968/>.

Weaver, F. M. (2009). "Bilateral Deep Brain Stimulation vs Best Medical Therapy for Patients With Advanced Parkinson Disease<subtitle>A Randomized Controlled Trial". *JAMA*, v. 301, n. 1. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ 19126811/>.

Williams, A.; Gill, S.; Varma, T.; Jenkinson, C.; Quinn, N.; Mitchell, R. (…); Wheatley, K. (2010). "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". *The Lancet Neurology*, v. 9, n. 6, pp. 581-591. Disponível em <https:// pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20434403/>.

Wong, J. K.; Cauraugh, J. H.; Ho, K. W. D.; Broderick, M.; Ramirez-Zamora, A.; Almeida, L.; Wagle Shukla, A.; Wilson, C. A.; de Bie, R. MA.; Weaver, F. M.; Kang, N.; Okun, M. S. (2019), “STN vs. GPi deep brain stimulation for tremor suppression in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis”. *Parkinsonism & Related Disorders*, *58*, 56-62. Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.08.017>