

Instituído em 1984, o PRÉMIO BIAL tem vindo a premiar conceituados profissionais de saúde de vários países, reconhecendo e distinguindo a investigação básica e clínica na área da medicina. Promovido pela FUNDAÇÃO BIAL, com periodicidade bienal, é considerado um dos maiores prémios na área da Saúde em toda a Europa.

O júri da edição PRÉMIO BIAL 2010 foi constituído por Nuno Sousa, que presidiu, e por Agostinho Almeida Santos, Henrique Barros, José Manuel Calheiros, António Sousa Guerreiro, Carlos Lopes, Joana Palha e Leonor Parreira.

A obra "The long fuse: silent strokes and insidious Alzheimer disease" de autoria de Vladimir Hachinski, Professor de Neurologia na Universidade Western Ontario, Canadá, foi galardoada com o GRANDE PRÉMIO BIAL DE MEDICINA.

Na décima quarta edição do PRÉMIO BIAL foram também distinguidas quatro obras com Menções Honrosas.

O PRÉMIO BIAL conta com os altos patrocínios do Senhor Presidente da República, do Conselho de Reitores das Universidades Portuguesas e da Ordem dos Médicos.

Com o objetivo de continuar a divulgar obras de grande repercussão na pesquisa médica e acompanhar a evolução da investigação na área da medicina, a FUNDAÇÃO BIAL vai organizar a edição do PRÉMIO BIAL 2012 envolvendo o GRANDE PRÉMIO BIAL DE MEDICINA, o PRÉMIO BIAL DE MEDICINA CLÍNICA e ainda quatro Menções Honrosas.

Estimulação Cerebral Profunda: do tratamento da doença de Parkinson a uma nova visão do funcionamento do cérebro

RUI VAZ E COLABORADORES



Rui Vaz e Colaboradores

Estimulação Cerebral Profunda:
do tratamento da doença de Parkinson a uma
nova visão do funcionamento do cérebro

O livro “Estimulação Cerebral Profunda: do tratamento da doença de Parkinson a uma nova visão do funcionamento do cérebro” foi publicado em 1ª edição por BIAL com uma tiragem de 800 exemplares.

Design Gráfico: 
Execução Gráfica: Grafislab
Depósito Legal N.º: 345514/12
ISBN: 978-989-8483-05-8

© COPYRIGHT BIAL 2011. “Estimulação Cerebral Profunda: do tratamento da doença de Parkinson a uma nova visão do funcionamento do cérebro”. Este trabalho está sujeito a Copyright. Todos os direitos estão reservados tanto no que diz respeito à totalidade como a qualquer das suas partes, especificamente os de tradução, reimpressão, transmissão por qualquer forma, reprodução por fotocopiadoras ou sistemas semelhantes e arquivo em sistemas de informática.

Autores

Autores

Rui Vaz

Unidade de Doenças do Movimento e Cirurgia Funcional do Hospital de São João
Serviço de Neurocirurgia do Hospital de São João
Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Carolina Garrett

Unidade de Doenças do Movimento e Cirurgia Funcional do Hospital de São João
Serviço de Neurologia do Hospital de São João
Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

João Massano

Unidade de Doenças do Movimento e Cirurgia Funcional do Hospital de São João
Serviço de Neurologia do Hospital de São João
Assistente da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Maria José Rosas

Unidade de Doenças do Movimento e Cirurgia Funcional do Hospital de São João
Serviço de Neurologia do Hospital de São João

Pedro Abreu

Serviço de Neurologia do Hospital de São João
Unidade da Dor do Hospital de São João
Assistente da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Rosália Fonseca

Unidade de Doenças do Movimento e Cirurgia Funcional do Hospital de São João
Gabinete de Neuropsicologia, Serviço de Neurologia do Hospital de São João
Serviço de Psiquiatria do Hospital de São João

Cláudia Sousa

Unidade de Doenças do Movimento e Cirurgia Funcional do Hospital de São João
Gabinete de Neuropsicologia, Serviço de Neurologia do Hospital de São João
Serviço de Psiquiatria do Hospital de São João
Assistente da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Andreia Norton

Serviço de Psiquiatria do Hospital de São João

Margarida Ayres Basto

Unidade de Doenças do Movimento e Cirurgia Funcional do Hospital de São João
Serviço de Neurorradiologia do Hospital de São João

Carina Reis

Unidade de Doenças do Movimento e Cirurgia Funcional do Hospital de São João
Serviço de Neurorradiologia do Hospital de São João

Miguel Gago

Unidade de Doenças do Movimento e Cirurgia Funcional do Hospital de São João
Serviço de Neurologia do Hospital de São João
Assistente da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Paulo Linhares

Unidade de Doenças do Movimento e Cirurgia Funcional do Hospital de São João
Serviço de Neurocirurgia do Hospital de São João
Assistente da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Virgínia Rebelo

Unidade da Dor do Hospital de São João
Serviço de Psiquiatria do Hospital de São João

Pedro Vale

Unidade de Doenças do Movimento e Cirurgia Funcional do Hospital de São João
Serviço de Neurocirurgia do Hospital de São João

João Pedro Oliveira

Unidade de Doenças do Movimento e Cirurgia Funcional do Hospital de São João
Serviço de Neurocirurgia do Hospital de São João

Isabel Ribeiro

Unidade de Doenças do Movimento e Cirurgia Funcional do Hospital de São João
Serviço de Neurocirurgia do Hospital de São João

Teresa Toste

Unidade de Doenças do Movimento e Cirurgia Funcional do Hospital de São João
Serviço de Medicina Física e de Reabilitação do Hospital de São João

Ricardo Moreira

Serviço de Psiquiatria do Hospital de São João
Assistente da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Clara Chamadoira

Unidade de Doenças do Movimento e Cirurgia Funcional do Hospital de São João
Serviço de Neurocirurgia do Hospital de São João
Assistente da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Índice

Introdução	11
1. Aspectos gerais	15
1.1 História da Estimulação Cerebral Profunda	17
Referências Bibliográficas	21
1.2 Mecanismos de Acção da ECP nas Doenças do Movimento	25
Referências Bibliográficas	31
2. Da Avaliação Clínica ao Tratamento	35
2.1 Doença de Parkinson.....	37
Referências Bibliográficas	49
2.2 Distonia	53
Referências Bibliográficas	65
2.3 Tremor	69
Referências Bibliográficas	87
2.4 Dor Neuropática	91
Referências Bibliográficas	101
3. Selecção de Candidatos	105
3.1 A Neuropsicologia	107
Referências Bibliográficas	121
3.2 A Psiquiatria.....	125
Referências Bibliográficas	135
3.3 A Imagiologia.....	139
Referências Bibliográficas	149
4. Técnica	153
4.1 Micro-registo e Estimulação	155
Referências Bibliográficas	167
4.2 Técnica Cirúrgica	171
Referências Bibliográficas	187

5. Resultados da Estimulação Cerebral Profunda	191
5.1 Doença de Parkinson.....	193
Referências Bibliográficas	203
5.2 Distonias	207
Referências Bibliográficas	215
5.3 Tremor	219
Referências Bibliográficas	229
5.4 Dor Neuropática	235
Referências Bibliográficas	243
6. Depois da Cirurgia	247
6.1 Regulação da Estimulação	249
Referências Bibliográficas	253
6.2 O Ensino e Apoio da Equipa de Enfermagem.....	257
Referências Bibliográficas	267
6.3 Medicina Física e Reabilitação	271
Referências Bibliográficas	279
6.4 Efeitos Laterais da Estimulação Cerebral Profunda	283
Referências Bibliográficas	291
7. A Estimulação Cerebral Profunda no Tratamento da Epilepsia	295
Referências Bibliográficas	303
8. A Estimulação Cerebral Profunda nas Doenças Psiquiátricas	307
8.1 Na Perturbação Obsessivo-Compulsiva	309
Referências Bibliográficas	319
8.2 Na Depressão Grave Refractária	325
Referências Bibliográficas	333
9. Novas Indicações e Investigação em Estimulação Cerebral Profunda ..	337
Referências Bibliográficas	347

Introdução

Realizei o meu treino num Serviço onde a prática diária correspondia inteiramente ao actual conceito de Neurociências Clínicas: na verdade a Neurologia, a Neurocirurgia, a Neuroradiologia, a Neurofisiologia e a Neuropediatria reuniam e trabalhavam conjuntamente no dia-a-dia. Penso que esta cultura foi essencial para, nomeadamente nos anos 90, me aperceber do drama que era a vida dos doentes parkinsonianos que não conseguiam um razoável controlo da doença com a terapêutica médica. Tive na altura contactos pontuais com doentes operados em Espanha e França que necessitavam de algum apoio pós-operatório e pude aperceber-me claramente do seu estado clínico e da sua opinião sobre os resultados da cirurgia.

O estudo que fui fazendo e várias circunstâncias ocasionais adicionaram-se no último ano desta década e levaram-me a tomar a decisão de seguir este caminho. Assim, no início do ano 2000 realizámos, o Paulo Linhares e eu, o primeiro estágio com objectivo de iniciar esta cirurgia. Na clínica *Im Park* em Zurich com o Professor Siegfried iniciámos a nossa formação e apercebemo-nos das dificuldades da técnica. Tornou-se então mais próximo o contacto com a Maria José Rosas, já então particularmente interessada nas doenças do movimento. Era para os três clara a imprescindibilidade de ser capaz de passar a fornecer aos nossos doentes esta forma de tratamento.

Em 2000 e 2001 foram múltiplas e infrutíferas as tentativas que fiz de obter financiamento junto de diversas instituições que permitissem desenvolver o projecto. De novo numa circunstância ocasional, relacionada com a criação no Hospital de S. João de uma unidade de tratamento da dor, a Administração subitamente disponibilizou a verba necessária.

Apartir daqui o processo acelerou definitivamente. Incluímos de imediato a Rosália Fonseca (Psicóloga) e o Armando Sousa e a Margarida Ayres Basto (Neuroradiologistas) na equipa. Soube então que um Neurologista colocado em Mirandela tinha trabalhado durante seis meses em *Grenoble* adquirindo experiência com este tipo de cirurgia. O convite ao Alexandre Mendes foi imediato, passando a integrar desde esse momento a equipa inicial.

Em Outubro de 2002 operámos o primeiro doente.

Desde o início que era para nós óbvio que este seria apenas o início de um longo percurso capaz de estabelecer em Portugal a estimulação cerebral como alternativa terapêutica. Assim em 2003 e 2004 ganhamos experiência operando respectivamente 10 e 9 casos.

Em 2005 para além de operar mais 17 casos com doença de Parkinson iniciámos, numa colaboração estreita com o Professor Jens Volkmann, a cirurgia das distonias. Em 2006 realizámos 16 operações, por doença de

Parkinson, 1 por distonia e iniciámos a Estimulação Cerebral Profunda no tremor essencial. Com o apoio e empenhamento da Administração do Hospital, em 2007 e 2008, operámos respectivamente 23 e 29 doentes. Num processo semelhante ao que tínhamos iniciado e desenvolvido com o Professor Jens Volkmann para a cirurgia da distonia, passámos a dispor do apoio do Professor Tipu Aziz da Universidade de *Oxford* para o tratamento da dor Neuropática, técnica esta que iniciámos em 2009. Tínhamos conseguido uma verba adicional para implantes com este objectivo e realizamos um total de 33 cirurgias este ano.

Em 2010 alargámos as indicações às formas focais e segmentares de distonia e aos tremores pós-traumáticos e pós-acidente vascular cerebral, com um total de 23 doentes operados até Julho.

Do objectivo inicial de um implante por mês evoluímos dos 10 doentes tratados em 2003 para 33 em 2009. Neste percurso colaborámos com dois outros Hospitais no início desta cirurgia nos respectivos centros e integrámos um grupo internacional cujo objectivo era definir padrões de qualidade exigível na Estimulação Cerebral Profunda.

A equipa foi entretanto alargada passando a incluir Médicos de outras Especialidades, uma equipa de Enfermagem diferenciada e jovens Especialistas da área das Neurociências que asseguram o futuro da Unidade de Doenças do Movimento e Cirurgia Funcional entretanto formalmente criada.

Neste período de tempo em múltiplas reuniões científicas apresentámos aspectos diversos do trabalho que fomos realizando, publicámos 10 trabalhos científicos em revistas indexadas, realizamos anualmente desde 2007 um curso Médico-Cirúrgico baseado neste tema e temos neste momento três estudantes de Doutoramento com investigação clínica relacionada com a Estimulação Cerebral Profunda.

Para além da introdução da técnica em Portugal tudo fizemos para o seu posterior desenvolvimento no nosso País. E de facto de dois doentes com a mesma patologia tratados num único centro em 2002 passámos para setenta e três implantes em cinco centros com cinco patologias diferentes em 2009.

Em Janeiro de 2010 todos os elementos da equipa reagiram com entusiasmo ao desafio que lhes lancei de passarmos a escrito o conjunto da nossa experiência acumulada. O futuro vai seguramente trazer-nos novos desafios e a necessidade de evoluir. Continuaremos a trajectória que temos vindo a seguir, mas de qualquer modo achamos sinceramente que valeu a pena todo o esforço desenvolvido durante estes 10 anos.

1. Aspectos Gerais

1.1 História da Estimulação Cerebral Profunda

1.2 Mecanismos de Acção

1.1 História da Estimulação Cerebral Profunda

Rui Vaz

A História da Estimulação Cerebral Profunda inclui dois aspectos essenciais:

- Evolui a partir do conhecimento prévio conseguido com a lesão de áreas cerebrais diversas para controlo das mesmas manifestações clínicas;
- É um exemplo fascinante da relação entre ciências básicas e clínicas; a partir de uma observação clínica incidental constrói-se um modelo animal, deste parte-se para uma intensa investigação experimental, e esta, em cerca de 10 anos, permite conseguir uma importante aplicação clínica prática.

Os Antecedentes

O tratamento cirúrgico das doenças do movimento inicia-se no fim do século XIX ⁽¹⁾ com a lesão de áreas corticais ou fibras subcorticais motoras ⁽²⁾; o efeito no tremor e na rigidez era porém conseguido à custa da paralisia provocada, mas desenvolvia-se a espasticidade consequente e na maior parte dos casos os movimentos recorriam ⁽¹⁻³⁾. Depois de algumas tentativas de abordagem dos gânglios da base com o mesmo objectivo ⁽¹⁻³⁾ a mudança de alvo ocorre após um acidente cirúrgico em 1952 quando *Cooper* ⁽⁴⁾, sem querer, acidentalmente lesou a artéria coroideia anterior ao realizar uma pedunculotomia mesencefálica para tratamento de um tremor pós-encefálico. Suspendeu a cirurgia planeada e o que sucedeu foi que o doente acordou sem défices neurológicos e muito melhorado do tremor. Daqui resultou a introdução de uma série de técnicas (mecânicas, térmicas, químicas, eléctricas) para provocar uma lesão no território de distribuição da referida artéria ⁽¹⁻³⁾.

Desde então múltiplos conhecimentos foram sucessivamente acumulados, tendo sido determinantes nesta evolução os quatro aspectos seguintes:

A **estereotaxia**: a cirurgia estereotáxica desenvolveu-se a partir do trabalho inicial de *Spiegel e Wycis* ⁽⁵⁾ que descreveram ainda uma variedade de indicações e alvos. Foram depois sendo sucessivamente construídos múltiplos quadros estereotáxicos e atlas por autores vários que permitiram

umentar o rigor na localização dos alvos. De facto em cerca de 20 anos a estereotaxia passou a ser praticada em todo o mundo ⁽¹⁻³⁾;

O registo e estimulação: em paralelo com a estereotaxia desenvolveu-se o registo electrofisiológico e a estimulação, permitindo identificar e compreender a função das diversas áreas cerebrais profundas ⁽³⁾.

Cada doente submetido a cirurgia estereotáxica era cuidadosamente monitorizado procurando controlar a posição do eléctrodo. Os conhecimentos adquiridos a partir de 1940 ^(1,6,7) sobre registo electrofisiológico e dos efeitos da estimulação e inibição eléctrica de estruturas nervosas ⁽²⁾ permitiram que estas técnicas se transformassem numa rotina em cirurgia funcional ⁽¹⁻³⁾. Da observação inicial de *Siegfried* em 1985 da melhoria de tremor parkinsonico num doente submetido a Estimulação Cerebral Profunda do tálamo para tratamento da dor ⁽²⁾ resultou o início da utilização do tálamo como alvo de estimulação para tratamento do tremor parkinsonico;

Os efeitos da lesão: em simultâneo com esta identificação de estruturas e compreensão do seu funcionamento foram sendo efectuadas tentativas sucessivas com o objectivo de identificar o local (núcleo caudado, putamen, globo pálido, tálamo, núcleo sub-talâmico) cuja lesão fosse mais eficaz a controlar os sintomas das doenças do movimento ⁽²⁾;

A definição de imagem: a Imagiologia foi progressivamente fornecendo maior precisão morfológica nomeadamente após a introdução da TC no fim dos anos 70, da RMN cerca de 10 anos depois e principalmente da fusão TC - RMN em 1994 (ao permitir ultrapassar a distorção provocada pelo campo magnético ⁽²⁾).

Em 1961, *Birkmayer e Hornykiewicz* ⁽³⁾ descreveram a eficácia com l-lopa nas doenças do movimento e o número de cirurgias provocando lesão dos núcleos cinzentos da base reduziu-se drasticamente. Não passaram no entanto 10 anos até começarem a ser descritos os primeiros efeitos laterais significativos do tratamento, regressando o interesse na cirurgia para algumas formas de doença. Voltaram então a ser utilizadas técnicas cirúrgicas para tratar os sintomas das doenças do movimento com lesão dos núcleos cinzentos da base.

A História Recente

Estes aspectos foram todos muito importantes para o desenvolvimento da Estimulação Cerebral Profunda, mas uma observação clínica ocasional descrita em 1983 de manifestações parkinsonianas induzidas por uma droga num jovem toxicodependente foi determinante ⁽⁸⁾.

Este achado permitiu a criação de um modelo animal da doença utilizando o mesmo tóxico ⁽⁹⁾. Do estudo deste modelo resultou a verificação da existência de uma marcada hiperactividade do núcleo sub-talâmico ^(10,11), com a conseqüente lesão do STN nos macacos revertendo completa e permanentemente as manifestações da doença ^(12,13). Porém, pelas conseqüências que acarretava, era impossível realizá-la num humano, tornando-se pois num alvo possível de Estimulação Cerebral Profunda, a qual era já realizado no tálamo pelo grupo de *Benabid* desde 1987 para tratamento do tremor parkinsoniano ^(14,15). Em 1993 surge a primeira descrição da Estimulação Cerebral Profunda no núcleo sub-talâmico para tratamento da doença de Parkinson ⁽¹⁶⁾ que rapidamente se transformou num padrão de tratamento. A FDA aprovou a ECP do tálamo em 1997, do STN em 2001, do Gpi em 2003 e do núcleo anterior do tálamo em 2010 para tratamento da doença de Parkinson, distonia, tremor e epilepsia.

Conclusão

A Neuromodulação iniciou assim um totalmente novo tipo de tratamento cirúrgico, tendo a segurança e a reversibilidade como principais vantagens.

Referências Bibliográficas

1. Benabid AL, Caparros-Lefebvre. D, Pollak P. History of Surgery for Movement Disorders. In *Neurosurgical treatment of movement disorders*.
2. Gildenberg PL. The History of Surgery for Movement Disorders. In *Surgical treatment of movement disorders Neurosurgery Clinics of North America* 1998; **9**(2):283-293.
3. Iskandar BJ, Nashold Jr BS. History of Functional Neurosurgery. In Functional Neurosurgery. *Neurosurgery clinics of North America*. 1995; **6**(1):1-14.
4. Cooper IS. Ligation of the anterior choroidal artery for involuntary movements of parkinsonism. *Psychiatr Q* 1953; **27**:317-319.
5. Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, *et al*. Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *Science* 1947; **106**:349-350.
6. Gaze RM, Gillinngham FJ, Kalyanaraman S, *et al*. Microelectrode recordings from the human thalamus. *Brain* 1964; **87**:691-706.
7. Guiot G, Hardy J, Albe - Fessard D. Precise delimitation of the subcortical structures and identification of thalamic nuclei in man by stereotaxic electrophysiology. *Neurochirurgia* 1962; **5**:1-18.
8. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983; **219**:979-980.
9. Burns RS, Chieuth CC, Markey SP, *et al*. A primate model of parkinsonism: selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by MPTP. *PNAS* 1983; **80**:4546 -4550.
10. Mitchell IJ, Jackson A, Sambrook MA, Crossman AR. The role of subthalamic nucleus in experimental chorea - evidence from 2-deoxyglucose metabolic mapping and horseradish-peroxidase tracing studies. *Brain* 1989; **112**:1533-1548.
11. Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamo-cortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, prefrontal and limbic functions. *Progress in Brain Research* 1990; **85**:119-146.
12. Bergman H, Wichmann T, DeLong M. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990; **249**:1436-1438.

13. Aziz TZ, Peggs D, Sambrook MA, Crossman AR. Lesion of the subthalamic nucleus for the alleviation of 1-methyl-4-phenyl - 1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) - induced parkinsonism in the primate. *Movement Disorders* 1991; **6**:288-292.

14. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, *et al.* Combined thalamotomy and stimulation stereotacticsugery of the Vim thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Applied Neurophysiology* 1987; **50**:344-346.

15. Benadid AL, Pollak P, Gervason C, *et al.* Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991; **337**:403-406.

16. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, *et al.* Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995; **345**:91-95.

1.2 Mecanismos de Acção da ECP nas Doenças do Movimento

Carolina Garrett

A Estimulação Cerebral Profunda (ECP) é actualmente uma técnica terapêutica de rotina eficaz em algumas doenças do movimento, nomeadamente na Doença de Parkinson (DP), Tremor Essencial, Distonia e Tremor Cerebeloso e o seu campo de acção tende a estender-se a outras formas de doenças do movimento e outras numerosas patologias, tais como, dor, epilepsia, cefaleias e doenças psiquiátricas ⁽¹⁾.

A origem da ECP remonta à primeira metade do século XX, quando a estimulação eléctrica começa a ser usada em conjunção com a estereotaxia para ajudar a melhor identificar as estruturas profundas do cérebro na cirurgia de lesão ⁽¹⁾. Apesar desta já longa história e de constituir neste momento uma forma corrente de tratamento de algumas doenças e em perspectiva de outras, o seu mecanismo de acção não é conhecido ^(1,2). Uma intensa investigação em modelos animais e humanos tem sido desenvolvida e é nas doenças do movimento, particularmente na Doença de Parkinson, que maior conhecimento se tem acumulado.

Doença de Parkinson

Os gânglios da base e a Doença de Parkinson, particularmente o núcleo sub-talâmico (NST), são foco de uma grande maioria dos estudos, provavelmente porque é na ECP do NST que maior experiência clínica existe. *Benabid e colaboradores* verificaram que com a ECP obtinham resultados iguais aos da cirurgia de lesão com a vantagem de ser um processo reversível ⁽³⁾. Esta constatação levou muitos autores a especularem que a ECP inibia as estruturas estimuladas electricamente, tanto mais que, pelo menos no que se refere à Doença de Parkinson, seria o esperado à luz da teoria geralmente aceite à época acerca do funcionamento dos gânglios da base. Investigações efectuadas nos anos 80 levam à proposta de um modelo de funcionamento dos gânglios da base como uma ansa fechada cortico-estriato-tálamo-cortical, formada por circuitos paralelos, topográfica e funcionalmente separados ⁽⁴⁻⁶⁾. Neste modelo a hiperactividade do NST e do GPi eram considerados a base da fisiopatologia da Doença de Parkinson e por isso mesmo fazia sentido inibir esta hiperactividade.

A experiência acumulada mostrou inconsistências deste modelo, por ex., a eficácia da ECP de alta-frequência do GPi no tratamento da acinesia da Doença de Parkinson e da coreia na Doença de Huntington ^(7,8).

A visão simplista de excitação/inibição não parecia ser suficiente para explicar a eficácia da ECP.

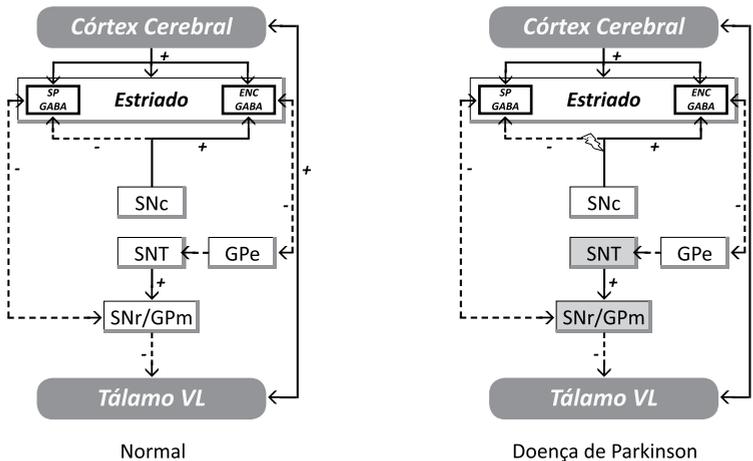


FIGURA 1 | Gânglios da base em condições normais e na Doença de Parkinson segundo *Albin, Young et al.* 1989.

SN - substância negra (c - compacta, r - reticular), NST - núcleo sub-talâmico, GP - globo pálido (medial - interno, l - lateral).

Estudos electrofisiológicos nos anos 90 vieram lançar novas perspectivas sobre fisiopatologia da DP ao identificarem a perda de segregação dos diversos circuitos paralelos em consequência da perda da activação dopaminérgica ⁽⁹⁾. Como *Albin e col.* já tinham sugerido, os circuitos paralelos eram topográfica e funcionalmente independentes, mas essa independência dependeria da inibição pela dopamina dos colaterais que interligam os circuitos paralelos entre si, tal como demonstrado nos trabalhos de *Bergman e col.* ⁽⁹⁾.

A sincronização dos circuitos provocada pela perda de dopamina relacionava-se com o aparecimento de um padrão oscilatório na banda β (11-30 Hz), padrão este que, por sua vez, se relacionava com as manifestações clínicas da DP e era revertido pela activação dopaminérgica e pela ECP de alta-frequência ^(10,11).

A rotura deste padrão oscilatório na banda β pela ECP de alta-frequência e a sua substituição por um padrão mais fisiológico é o achado mais consistente acerca do mecanismo de acção da ECP de alta-frequência obtido tanto em estudos animais como nos humanos ^(1,11).

Por que mecanismo a ECP é capaz de alterar este padrão eletrofisiológico não está esclarecido. A interpretação das consequências da estimulação eléctrica no tecido cerebral tem-se revelado difícil por várias razões.

Uma destas razões tem a ver com o facto do campo eléctrico se exercer sobre estruturas, corpos celulares, seus dendritos e axónios, terminais neuronais, assim como axónios em passagem por aquela área ⁽¹²⁾ que possuem propriedades eléctricas diferentes.

A resposta de cada elemento, despolarizante ou hiperpolarizante, vai depender das suas características intrínsecas, da sua posição em relação ao eléctrodo e dos parâmetros de estimulação, nomeadamente da frequência da estimulação ⁽¹⁾. Por outro lado, existem vários aspectos que é necessário ter em linha de conta na interpretação dos resultados obtidos, como por exemplo as modificações que se geram com o tempo em volta dos eléctrodos tornando difícil extrapolar os resultados das experiências animais feitas com eléctrodos implantados no dia da

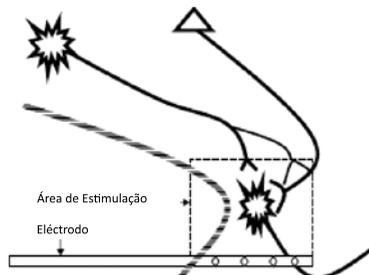


FIGURA 2 | O eléctrodo cria uma área de estimulação que abrange vários elementos.

experiência e sujeitos a estimulações breves para a estimulação crónica ⁽¹³⁾, assim como as características da estimulação, tamanho, formato e material de que os eléctrodos são feitos ⁽¹⁾. Apesar destas dificuldades, os estudos realizados no NST em modelos animais têm mostrado que os efeitos electrofisiológicos directos da estimulação eléctrica são variáveis

nos diferentes elementos, por exemplo, inibição dos corpos celulares por activação dos terminais pré-sinápticos e activação dos axónios do mesmo neurónio justificando a activação de estruturas sobre as quais se projectam ^(2,14). A investigação continua e novas técnicas de estudo poderão permitir uma melhor compreensão dos mecanismos de acção da ECP ⁽¹⁵⁾.

Para além destes efeitos directos, outros mecanismos têm sido identificados e podem explicar os efeitos tardios da ECP. Os estímulos eléctricos externos provocam alterações da expressão genética, modificando o metabolismo neuronal e induzindo alterações estruturais que se expressam através da excitabilidade neuronal, síntese de neurotransmissores, transporte axonal e plasticidade sináptica ⁽¹⁶⁾.

A experiência do NST mostra que este efeito se exerce não só na estrutura estimulada, mas em todo o circuito córtico-estriato-tálamo-cortical alterando, não só no seu padrão eletrofisiológico, mas também na reorganização de toda a rede induzida por fenómenos de neuroplasticidade ⁽¹⁾. Esta especulação é apoiada pelo facto de, para além do NST, outros alvos terem sido utilizados para o tratamento da DP e se terem mostrado eficazes, tanto em modelos animais como na clínica, embora com efeitos mais marcados em certos sinais da DP e com efeitos colaterais diferentes ^(1,17,18).

Tremor Essencial

O Tremor Essencial (TE) é uma doença comum caracterizada por tremor postural e de acção com frequência entre os 4 e os 12 Hz ⁽¹⁹⁾. A sua causa não é conhecida, mas a sua relação com hiperactividade das vias cerebello-talamo-corticais tem sido sugerida em estudos de imagem funcional e registos electrofisiológicos ^(19,20).

A ECP de alta-frequência no *Vim* é clinicamente eficaz ⁽²¹⁾ e, à semelhança do sugerido na DP, sobrepõe-se à actividade oscilatória anormal e regularizando activação cortical ^(22,23).

Distonia

Estudos de imagem e electrofisiológicos realizados em doentes distónicos sugerem que na distonia existe, à semelhança da DP, uma hiperactividade da via indirecta, mas pelo contrário a via directa está hiperactiva resultando

numa redução da actividade do Globo pálido interno (GPi) que poderá provocar uma alteração do padrão e sincronização da actividade neuronal⁽²⁴⁻²⁷⁾. Contudo o aspecto mais importante na génese da distonia parece ter a ver com uma anormal neuroplasticidade cortical que provoca uma organização aberrante do córtex somatosensorial provavelmente geneticamente determinado⁽²⁶⁻²⁸⁾. O início tardio dos efeitos da ECP, semanas a meses após o início da ECP, está de acordo com a proposta de alterações da neuroplasticidade cortical, um dos efeitos prováveis da ECP conforme já referido anteriormente^(16,26).

Em Resumo

Os mecanismos pelos quais a Estimulação Cerebral Profunda exerce o seu efeito continuam por esclarecer. O melhor esclarecimento acerca da forma como a Estimulação Cerebral Profunda funciona poderá ter uma enorme influência no conhecimento sobre os mecanismos fisiológicos do funcionamento cerebral, sobre a fisiopatologia de numerosas doenças e permitirá uma melhoria da eficiência desta terapêutica.

A acção da ECP é diferente nos diversos elementos neuroniais, podendo ser despolarizantes nuns e hiperpolarizante noutros. A ECP exerce diferentes acções sobre o tecido cerebral e o resultado dessa estimulação é dependente da frequência. A ECP de alta-frequência sobrepõem-se aos ritmos anómalos existentes em situação patológica, tornando-os mais “fisiológicos”.

A acção da ECP de alta-frequência provoca alterações na transcrição genética neuronal, modificando com o tempo o seu comportamento. Esta neuroplasticidade exerce-se não só na estrutura estimulada, mas também nas estruturas relacionadas, explicando os efeitos tardios da ECP em todo o circuito neuronal relacionado com o local de estimulação.

Referências Bibliográficas

1. Gubellini P, Salin P, Kerkerian-Le Goff L, Baunez C. Deep brain stimulation in neurological diseases and experimental models: from molecule to complex behavior. *Prog Neurobiol* 2009; **89**(1):79-123.
2. Biolsi B, Cif L, Fertit HE, Robles SG, Coubes P. Long-term follow-up of Huntington disease treated by bilateral deep brain stimulation of the internal globus pallidus. *J Neurosurg* 2008; **109**(1):130-132.
3. Montgomery EB, Jr., Gale JT. Mechanisms of action of deep brain stimulation(DBS). *Neurosci Biobehav Rev* 2008; **32**(3):388-407.
4. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, *et al.* Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991; **337**(8738):403-406.
5. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989; **12**(10):366-375.
6. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990; **13**(7):266-271.
7. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990; **13**(7):281-285.
8. Volkmann J, Albanese A, Kulisevsky J, *et al.* Long-term effects of pallidal or subthalamic deep brain stimulation on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; **24**(8):1154-1161.
9. Bergman H, Feingold A, Nini A, *et al.* Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *Trends Neurosci* 1998; **21**(1):32-38.
10. Brown P. Bad oscillations in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 2006(70):27-30.
11. Meissner W, Leblois A, Hansel D, *et al.* Subthalamic high frequency stimulation resets subthalamic firing and reduces abnormal oscillations. *Brain* 2005; **128**(Pt 10):2372-2382.
12. Brown P, Mazzone P, Olivero A, *et al.* Effects of stimulation of the subthalamic area on oscillatory pallidal activity in parkinson's disease. *Exp Neurol* 2004; **188**(2):480-490.

13. Benabid AL, Chabardes S, Seigneuret E. Deep-brain stimulation in Parkinson's disease: long-term efficacy and safety - What happened this year? *Curr Opin Neurol* 2005; **18**(6):623-630.
14. Temel Y, Visser-Vandewalle V. Targets for deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Expert Opin Ther Targets* 2006; **10**(3):355-362.
15. Stefani A, Peppe A, Pierantozzi M, *et al.* Multi-target strategy for Parkinsonian patients: the role of deep brain stimulation in the centromedian-parafascicularis complex. *Brain Res Bull* 2009; **78**(2-3):113-118.
16. Kane A, Hutchison WD, Hodaie M, Lozano AM, Dostrovsky JO. Enhanced synchronization of thalamic theta band local field potentials in patients with essential tremor. *Exp Neurol* 2009; **217**(1):171-176.
17. Dilonzo DJ, Jankovic J, Simpson RK, Takei H, Powell SZ. Long-term deep brain stimulation for essential tremor: 12-year clinicopathologic follow-up. *Mov Disord*; **25**(2):232-238.
18. Molnar GF, Sailer A, Gunraj CA, *et al.* Changes in cortical excitability with thalamic deep brain stimulation. *Neurology* 2005; **64**(11):1913-1919.
19. Vitek JL, Chockkan V, Zhang JY, *et al.* Neuronal activity in the basal ganglia in patients with generalized dystonia and hemiballismus. *Ann Neurol* 1999; **46**(1):22-35.
20. DeLong MR, Wichmann T. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Arch Neurol* 2007; **64**(1):20-24.
21. Starr PA, Rau GM, Davis V, *et al.* Spontaneous pallidal neuronal activity in human dystonia: comparison with Parkinson's disease and normal macaque. *J Neurophysiol* 2005; **93**(6):3165-3176.
22. Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M, Thompson PD, Manfredi M, Marsden CD. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain* 1998; **121**(Pt 7):1195-1212.
23. Edwards MJ, Huang YZ, Mir P, Rothwell JC, Bhatia KP. Abnormalities in motor cortical plasticity differentiate manifesting and nonmanifesting DYT1 carriers. *Mov Disord* 2006; **21**(12):2181-2186.

2. Da Avaliação Clínica ao Tratamento

2.1 Doença de Parkinson

2.2 Distonia

2.3 Tremor

2.4 Dor neuropática

2.1 Doença de Parkinson

João Massano

Desde a publicação original de *An Essay On The Shaking Palsy*, em 1817, muito mudou no conhecimento científico acerca da doença que Charcot mais tarde denominou de “Doença de Parkinson”. No entanto, as descrições feitas por James Parkinson na sua monografia, em parte fruto da sua observação pelas ruas de Londres, demonstram bem a intemporalidade de muitos aspectos clínicos desta situação.

Epidemiologia e Etiopatogénese da Doença de Parkinson

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, suplantada apenas pela Doença de Alzheimer ⁽¹⁾. Não tem sido fácil estabelecer a epidemiologia exacta da DP, devido à grande heterogeneidade metodológica dos estudos publicados. A incidência média encontrada é de 16 a 19 casos por 100 mil habitantes por ano ⁽²⁾. A prevalência é de cerca de 75 a 300 casos por 100 mil habitantes, considerando-se em geral que 1% da população acima dos 65 anos terá DP. A doença é mais prevalente em homens (cerca de 3:2) e o pico de incidência situa-se entre os 60 e os 65 anos ⁽³⁾. Há projecções de aumento da prevalência da DP para o dobro entre 2005 e 2030 nos 10 países mais povoados do Mundo, na população acima dos 50 anos ⁽³⁾. Por outro lado, os custos económicos devido à DP são consideráveis ⁽¹⁾. A exposição a pesticidas e a chumbo, a hipertensão arterial, o consumo de lacticínios e a ooforectomia estão associados a um aumento do risco de DP, existindo uma relação oposta com a exposição ao tabaco, consumo de chá (verde ou preto) ou café, e nas mulheres que tomam estrogénios após a menopausa ⁽⁴⁾. Uma intrigante associação foi recentemente demonstrada entre níveis elevados de ácido úrico e a diminuição do risco de DP, sobretudo em homens, e níveis mais elevados de ácido úrico no sangue ou líquido céfalo-raquidiano associam-se a uma menor taxa de progressão clínica da doença ^(3,4).

A patogénese da DP permanece ainda incompletamente conhecida, mas os esforços de investigação das últimas décadas permitiram obter dados fundamentais. As formas hereditárias de DP constituem uma minoria de

casos da doença, cada uma é denominada de “PARK” e numerada segundo a alteração molecular em causa ^(5,6). Uma boa parte destas formas tem início precoce (antes dos 40 anos), com excepção de PARK8 (gene LRRK2), que tem um fenótipo muito semelhante ao da DP esporádica.

Algumas características fenotípicas podem levantar uma suspeita específica, como o surgimento de distonia precoce num doente com sintomas que surgem antes dos 40 anos, excelente resposta dos sintomas à medicação e progressão lenta, o que é típico de PARK2 (gene *parkin*). A transmissão é autossómica dominante em PARK1, 3, 4, 5 e 8, e autossómica recessiva em PARK2, 6 e 7. Na etiopatogénese da doença está provavelmente envolvida uma rede de complexas interacções entre factores genéticos e ambientais. Os processos fisiopatológicos implicados envolvem disfunção mitocondrial, *stress* oxidativo, inflamação e excitotoxicidade, que resultam num *misfolding* de proteínas, cuja eliminação fica dificultada. Todos estes processos resultam em degenerescência de neurónios dopaminérgicos na *substantia nigra* pars compacta e conseqüente diminuição da dopamina no estriado; a proteína depositada (alfa-sinucleína) é um constituinte *major* dos corpos de Lewy, a marca histopatológica da DP ⁽⁵⁻⁸⁾. Segundo Braak e colaboradores, a deposição dos corpos de Lewy começa pelo bulbo olfactivo e tronco cerebral, estendendo-se progressivamente até várias regiões cerebrais incluindo o córtex cerebral ⁽⁷⁾, o que está de acordo com as observações clínicas e a história natural da doença. Foi descrita recentemente uma interessante relação entre o gene GBA, que codifica a enzima lisossomal glucocerebrosidase, e a DP ^(6,8).

A doença de Gaucher surge em indivíduos com mutações em homozigotia; nas pessoas com apenas um alelo mutado o risco de DP está claramente aumentado.

Aspectos Clínicos, Diagnóstico e Avaliação

Sintomas motores

O aspecto clínico central clássico da DP é o fenótipo motor ^(5,8). A DP é a causa mais frequente de “parkinsonismo”, termo que designa um conjunto de alterações:

Acinésia (bradicinésia): os doentes têm dificuldade em iniciar o movimento, mas existe sobretudo uma diminuição progressiva da velocidade e da amplitude de movimentos repetidos, a característica distintiva da acinésia (há movimentos apenas lentos devido a parésia ou espasticidade). Clinicamente testa-se pedindo ao doente que, de forma continuada, faça movimentos alternados durante alguns segundos, o mais rápido e amplamente possível (e.g. abrir e fechar as mãos). A acinésia grave pode culminar numa interrupção completa do movimento (bloqueios motores, ou “freezing”). A hipomímia (face inexpressiva), a hipofonese (voz com menor volume) e a micrografia (caligrafia mais pequena, por vezes imperceptível) são manifestações de acinésia.

Rigidez: sensação de resistência na movimentação passiva de um membro (ou pescoço) relaxado.

Existe ao longo de todo o movimento, na flexão e na extensão, e não é alterada pela velocidade da movimentação. Tende a aumentar com a movimentação activa de outro membro que não o examinado.

Tremor de repouso: ocorre com os membros relaxados e suportados, sem a acção da gravidade. Na DP pode haver vários tipos de tremor, mas o mais típico envolve os dedos das mãos (“tremor a contar moedas”, *pill-rolling* em inglês). Um tremor semelhante ao de repouso pode surgir ao fim de uns segundos de os membros estarem em postura (“re-emergente”). A “rigidez em roda dentada” resulta da sobreposição do tremor na rigidez durante a movimentação passiva dos membros. Na DP pode haver também um tremor postural de frequência mais rápida que no de repouso, bem como tremor da língua ou do mento; o tremor cefálico é excepcionalmente raro na DP e deve fazer repensar o diagnóstico.

Alterações posturais e da marcha: a postura é flectida, por vezes de forma acentuada (camptocórmia) e a diminuição de reflexos posturais pode resultar em quedas. A marcha é lenta, os passos pequenos, há redução do balanceio dos membros superiores e pode surgir festinação (os passos sucedem-se como se o doente corresse constantemente atrás do próprio centro de gravidade); as voltas são lentas e feitas à custa de múltiplos pequenos passos; durante a marcha, sobretudo no início da mesma, ao passar em locais com menos espaço, ou nas voltas, os pés podem ficar “colados” ao chão (bloqueios da marcha).

O parkinsonismo pode ter inúmeras causas para além da DP, que se podem agrupar em 4 grandes grupos: heredo-degenerativo, vascular, iatrogénico e psicogénico^(5,8). O parkinsonismo da DP (designado de “clássico” ou “típico”) tende a ter características próprias: os sintomas apresentam-se, e progridem até fases tardias da doença, de forma assimétrica (predominantemente de um lado do corpo), havendo envolvimento axial em fases mais avançadas. O “tremor a contar moedas” é típico de DP, mas nem todos os doentes têm este sinal. Na observação clínica os movimentos oculares são normais. É habitual classificar a DP em formas “tremóricas” ou “acinético-rígidas”, conforme o fenótipo clínico.

As situações mais frequentemente confundidas com DP são a Atrofia de Múltiplos Sistemas (AMS), a Demência com Corpos de Lewy, a Paralisia Supranuclear Progressiva “tipo parkinsonismo” (PSP-P), a Degenerescência Córtico-Basal, alguns tremores (essencial, distónico), o parkinsonismo vascular e o iatrogénico. A taxa de erro de diagnóstico é de cerca de 10-20%, consoante o contexto específico^(5,8).

Sintomas não motores

Desde a sua descrição inicial, e até há relativamente pouco tempo, a DP foi considerada uma doença essencialmente motora. No entanto, têm sido descritos “sintomas não motores” (SNM), de grande impacto na qualidade de vida dos doentes, alguns dos quais serão aqui brevemente abordados. Estes sintomas estão relacionados com os processos patológicos da DP e integram o quadro clínico da mesma⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Hipósmia: é provavelmente uma das primeiras alterações a surgir, estando presente na maioria dos doentes nas fases iniciais da DP, mas muitos não se apercebem do problema até à observação formal.

Disautonomia: ocorre frequentemente na DP, mas é mais grave na AMS. Inclui hipotensão ortostática, sialorreia, alterações urinárias (urgência, noctúria, incontinência), obstipação, hipersudorese e disfunção eréctil. A disautonomia deve-se em parte ao envolvimento patológico directo do sistema nervoso autónomo. A disfunção sexual, num sentido mais lato, tem provável origem multifactorial (disautonomia, incapacidade motora, alterações psicológicas, fadiga, dor).

Alterações do sono: são frequentes a insónia, movimentos periódicos dos membros no sono e síndrome de pernas inquietas. Em muitos doentes há uma perturbação do comportamento do sono REM (RBD, *REM behaviour disorder*), uma parassónia que cursa com a anormal manutenção do tónus muscular esquelético durante o sono REM, facilitando o chamado “*acting out*” dos sonhos, pelo que os doentes falam, riem, cantam, gritam, esbracejam e pontapeiam nesta fase do sono, podendo mesmo agredir inadvertidamente quem se encontra na cama. A RBD pode surgir vários anos antes dos sintomas motores. Muitos doentes têm também sonolência diurna excessiva, que pode ser agravada pela medicação dopaminérgica.

Deterioração cognitiva: é comum na DP, mesmo nas fases iniciais, sob a forma de um défice cognitivo ligeiro. A demência tende a surgir ao fim de alguns anos de doença, podendo atingir mais de 80% dos doentes nas fases tardias. O fenótipo cognitivo é de tipo subcortical, com predomínio de bradifrenia e disfunção executiva frontal; pode ser difícil de distinguir da Demência com Corpos de Lewy.

Depressão, apatia e ansiedade: situações frequentes na DP. A depressão pode ocorrer em metade dos doentes e preceder em vários anos o aparecimento dos sintomas motores. A ansiedade pode ser constante ou estar relacionada com os períodos *off*. A apatia pode existir com ou sem depressão associada.

Fadiga e dor: são situações frequentes cuja fisiopatologia permanece ainda largamente enigmática. Ao contrário da fadiga fisiológica não há benefício apreciável com o repouso. A dor tem provável origem multifactorial, com contributo da rigidez muscular, podendo exacerbar-se nos períodos *off*.

Alterações psicóticas: tendem a surgir ao fim de alguns anos após surgimento dos sintomas motores. Pode haver delírios (e.g. delírio do habitante fantasma), ilusões e alucinações, sobretudo visuais, coloridas e bem formadas (e.g. pessoas, animais). As medicações dopaminérgicas e anticolinérgicas podem despoletar ou agravar estes sintomas; as alucinações podem estar associadas a deterioração cognitiva.

O diagnóstico de DP é clínico, não havendo actualmente nenhum teste específico com esta finalidade; para tal, é essencial demonstrar a existência de parkinsonismo, incluindo verdadeira bradicinésia. A apresentação clínica

inicial pode ser uma perda de destreza manual, uma perna a “arrastar”, um ombro doloroso, ou uma fadiga anormal. Depois de explicadas as manifestações clínicas da DP ao doente e à família estes poderão recordar sintomas presentes desde há vários anos, como sono “agitado” (RBD) ou perda de olfacto. Os critérios de diagnóstico mais utilizados são os *UK Parkinson’s Disease Society Brain Bank Clinical Criteria*, que resumem bem o raciocínio clínico que deve ser seguido para o correcto diagnóstico de DP; têm sensibilidade de 90,4% e especificidade de 98,1%^(5,8). Um dos critérios de exclusão deve actualmente ser ignorado (“mais do que um familiar afectado”), porque a DP pode ser hereditária.

A colheita cuidadosa da história clínica, incluindo a revisão meticulosa do consumo actual e prévio de fármacos, é essencial. Segue-se um exame neurológico detalhado e a pesquisa de alterações sistémicas que possam sugerir a causa do parkinsonismo. Em muitos casos o diagnóstico é alcançado com base na clínica e resposta à levodopa. Por vezes é útil fazer uma prova terapêutica com levodopa oral, a fim de verificar a resposta clínica imediata (“prova da dopa”). A investigação complementar visa essencialmente rastrear causas secundárias para o parkinsonismo. Os exames de neuroimagem cerebral permitem a exclusão de lesões macro-estruturais que possam ser a causa do quadro clínico, encontrando-se ocasionalmente sinais sugestivos da etiologia do parkinsonismo na RM cerebral (e.g. “sinal do colibri” na PSP, “sinal da cruz” na AMS. O SPECT-ioflupano (*DaTscan*[®]) pode confirmar o diagnóstico de parkinsonismo degenerativo, mas não indica a etiologia específica⁽¹¹⁾.

Alguns achados clínicos devem alertar para um diagnóstico alternativo à DP: simetria dos sintomas, principalmente no início da doença; marcadas alterações axiais ou dos membros inferiores, nas fases iniciais; ausência de tremor ao longo de todo o curso da doença; agravamento rápido da doença (progressão para estágio 3 de *Hoehn & Yahr*⁽¹²⁾ em menos de 3 anos); alterações posturais ou quedas frequentes nas fases iniciais; alterações piramidais, sensitivas ou cerebelosas; sintomas bulbares ou pseudobulbares; alterações da óculo-motricidade (e.g. paralisia supranuclear do olhar); outra alteração de movimento associada (mioclonias, coreia, tics, distonia precoce); presença de alterações sensitivas corticais (agrafesia, astereognosia), apraxia ou *alien limb*; demência nas fases iniciais, principalmente no primeiro ano

de doença; psicose grave; disautonomia marcada nas fases iniciais; resposta clínica insuficiente à levodopa em posologia adequada.

Terapêutica e evolução

Não existe cura para a DP, nem nenhuma terapêutica demonstrou inequivocamente capacidade para atrasar a progressão da doença, pelo que o tratamento actual é, tanto quanto se sabe, apenas sintomático. Por este motivo, não é necessário iniciar a terapêutica no momento do diagnóstico, devendo esta decisão ser guiada pelo impacto dos sintomas na vida do doente^(5,8,13). Na escolha do tratamento devem ter-se em conta os sintomas específicos, a idade do doente, estado cognitivo e outros factores, não devendo retardar-se demasiado o início da terapêutica, pelo risco de deterioração da qualidade de vida do doente. Sempre que possível devem ser implementadas medidas não farmacológicas que, globalmente, encontram pouco suporte na Medicina Baseada na Evidência (MBE). Estão em curso esforços consideráveis de investigação clínica e pré-clínica no sentido de encontrar melhores alternativas terapêuticas, incluindo novos fármacos, novas metodologias e indicações cirúrgicas, factores de crescimento neuronal e células precursoras neurais.

Os fármacos utilizados actualmente no tratamento dos sintomas motores da DP são:

(a) Levodopa, associada a um inibidor da dopa-descarboxilase periférica (carbidopa ou benserazida); (b) Agonistas dopaminérgicos: ergotamínicos (e.g. bromocriptina, pergolide, cabergolina, di-hidroergocriptina) e não ergotamínicos (piribedil, ropinirol, pramipexol, rotigotina); (c) Inibidores da monoamino-oxidase B (MAO-B): selegilina, rasagilina; (d) Inibidores da catecol-orto-metil-transferase (COMT): tolcapone, entacapone; (e) Anticolinérgicos: tri-hexifenidilo, biperideno; (f) Amantadina, que tem efeitos moduladores sobre a neurotransmissão glutamatérgica.

O medicamento com maior eficácia nos sintomas motores é a levodopa que, no entanto, está associada ao aparecimento de complicações motoras a prazo, nomeadamente discinésias de pico de dose (movimentos coreico-distónicos que surgem no período de resposta à terapêutica dopaminérgica, ou períodos *on*), *wearing-off* (agravamento motor previsível antes da toma

seguinte), *delayed-on* (aumento do tempo para que a medicação comece a fazer efeito), *no-on* (inexistência de resposta à medicação dopaminérgica) e períodos *off* súbitos. As discinésias bifásicas surgem durante as fases de aumento e diminuição dos níveis de levodopa e as distonias do período *off* aparecem normalmente no pé mais afectado pelo parkinsonismo, antes da primeira dose diária de dopa, reaparecendo muitas vezes nos períodos de *wearing-off* ao longo do dia. Estas complicações diminuem marcadamente a qualidade de vida dos doentes e surgem geralmente ao fim de poucos anos do início da terapêutica dopaminérgica. Alguns estudos, com duração de 3-5 anos, apresentaram um risco maior de complicações motoras com a levodopa do que com agonistas dopaminérgicos, mas dados recentes de estudos mais longos contrariam esta visão, parecendo haver um risco similar a longo prazo, com benefícios adicionais nos doentes tratados com levodopa. O mecanismo exacto que está na base do aparecimento das complicações motoras não é claro, mas pensa-se que a actual impossibilidade de mimetizar uma estimulação dopaminérgica fisiológica contínua é basilar. Os agonistas dopaminérgicos têm custos mais elevados que a levodopa e um risco acrescido de sonolência diurna (por vezes com adormecimento súbito), edema dos membros inferiores, fibrose (com os ergotamínicos – valvular cardíaca, retroperitoneal, pleuro-pulmonar), perturbações do controlo dos impulsos (compras compulsivas, jogo patológico, hiperfagia compulsiva, generosidade incontrolada, hipersexualidade e comportamentos motores repetitivos sem propósito ou *punding*) e psicose^(8,13). A regra é tentar manter a dose mínima eficaz de medicação dopaminérgica tanto tempo quanto possível, podendo associar-se desde o início da terapêutica um inibidor da MAO-B. Tanto os inibidores da MAO-B como os da COMT podem ser úteis na redução dos períodos de *wearing-off* e tempo total de *off*. A amantadina pode ter alguma eficácia como anti-discinético (e, como recentemente reportado, pode melhorar o jogo patológico). Os anticolinérgicos estão indicados em doentes mais novos (sempre abaixo dos 70 anos de idade), sem disfunção cognitiva e com formas tremóricas da doença.

Os dados de MBE relativamente ao tratamento dos SNM são globalmente menos sólidos, com excepção da demência. A terapêutica pode ser bastante difícil, até porque os fármacos dirigidos aos sintomas motores podem agravá-los. Em todo o caso é importante implementar sempre medidas não

farmacológicas (e.g. higiene do sono na insónia) e, na medida do possível, otimizar a terapêutica dos sintomas motores.

A DP é uma doença algo heterogénea na apresentação inicial e na evolução clínica, que é geralmente lenta, muitas vezes ao longo de 10 anos ou mais, sendo mais rápida nos doentes com maior instabilidade postural e alterações da marcha, que acabam por surgir no curso da doença^(5,8,14). É de esperar uma resposta motora à levodopa que pode ser de 70% ou mais nos primeiros anos de doença e a maioria dos doentes não necessita de mais de 300-600 mg diários deste fármaco durante esse período de tempo. A mortalidade está aumentada na DP comparativamente a populações saudáveis com a mesma idade, mas a introdução de levodopa aumentou a longevidade dos doentes, provavelmente pela diminuição do risco de quedas e de complicações decorrentes da imobilidade prolongada. Os maiores obstáculos a uma qualidade de vida satisfatória são o surgimento, a prazo, de sintomas não motores como a demência e a psicose, das complicações motoras e de outros efeitos adversos farmacológicos. Nas fases avançadas da DP pode ser necessário ponderar o recurso a terapêuticas mais invasivas, como a neurocirurgia funcional e a infusão intestinal de levodopa em gel (*Duodopa*[®]).

Neurocirurgia Funcional na DP: quando propor, como seleccionar

Actualmente há dados sólidos de MBE que apoiam o recurso à Estimulação Cerebral Profunda (ECP) no tratamento da DP. É uma terapêutica eficaz e com bom perfil de segurança⁽¹⁵⁻²⁰⁾. O candidato ideal para esta cirurgia é aquele que, não tendo contra-indicações para a mesma, tem sintomas que respondem à levodopa, mas cujo controlo sintomático é insuficiente com a terapêutica médica otimizada, em geral devido à existência de flutuações e complicações motoras ou tremor refractário à medicação. Os efeitos adversos intoleráveis da medicação podem ser outro motivo para ponderar o recurso à ECP.

O candidato para ECP deve ter as seguintes características: (a) Diagnóstico correcto de DP; (b) Sintomas que respondem à levodopa (melhoria de pelo menos 30-40% na prova da dopa), o que é preditivo da melhoria alcançável com a ECP; (c) Idade inferior a 70 anos (preferencialmente, mas este não

é um limite rígido); (d) Ausência de défice cognitivo grave ou que impeça a tomada de decisões; (e) Ausência de alteração psiquiátrica grave ou mal controlada (e.g. psicose descompensada); (f) Ausência de atrofia cerebral marcada ou alteração cerebral estrutural que impeça a correcta colocação dos eléctrodos; (g) Doente informado, motivado, com expectativas realistas em relação aos resultados da cirurgia e disposto a cumprir o programa de seguimento pós-operatório.

Os doentes passam por um rigoroso processo de avaliação e selecção por uma equipa multidisciplinar, que inclui Neurologia, Neurocirurgia, Neuropsicologia, Neurorradiologia e Psiquiatria. Os Neurologistas devem ter diferenciação e experiência em Doenças do Movimento, assegurando a exactidão do diagnóstico clínico e o cumprimento de critérios, para que se possa propor o procedimento ao doente. Em geral os sintomas motores que respondem à dopa no melhor *on* melhoram com a ECP, incluindo: rigidez, tremor, bradicinésia; discinésias, distonia (se móvel); flutuações motoras; marcha e instabilidade postural (se responderem à dopa). Por vezes a dor melhora e pode verificar-se melhoria da qualidade do sono. Por outro lado, há alterações que não melhoram consistentemente com a ECP: discurso (pode até piorar); cognição; marcha e instabilidade postural; disautonomia.

Há ainda questões em aberto em relação à ECP, algumas das quais são aqui abordadas: (a) Qual é o tratamento mais eficaz na DP avançada: ECP ou melhor terapêutica médica? Dados recentemente publicados apontam no sentido de que a ECP será mais eficaz^(16,17). (b) Qual o melhor alvo a utilizar: NST ou GPi? A resposta é complexa, perante as evidências actuais^(18,19). Ambos os alvos parecem conferir benefício motor semelhante, eventualmente um pouco melhor com o NST. Com este alvo há uma clara diminuição na dose de medicação após a cirurgia, mas não com o GPi. Por outro lado, parece haver uma tendência para surgirem menos efeitos adversos com o GPi. A utilização do NST poderá ser factor de risco para maior deterioração cognitiva. Aliás, dados recentes indicam que doentes com deterioração cognitiva e/ou sintomas axiais resistentes à dopa, não elegíveis para ECP do NST, podem ser submetidos a ECP do GPi com segurança, obtendo benefícios clínicos⁽²⁰⁾. Portanto, à luz dos conhecimentos actuais, deve ponderar-se o procedimento específico para cada caso de forma individual.

Será que a ECP deveria ser utilizada mais cedo no curso da DP ou é

necessário esgotar todas as hipóteses de terapêutica médica? Há cada vez mais dados que favorecem a cirurgia funcional em fases mais precoces^(21,22), mas esta questão terá de ser respondida através de ensaios clínicos aleatorizados.

Conclusões

A DP é frequente, sendo uma fonte de considerável incapacidade. Não existe cura nem terapêutica que, comprovadamente, atrase a progressão da doença. O tratamento farmacológico é eficaz, sobretudo no controlo dos sintomas motores, mas pode trazer complicações a longo prazo. A cirurgia funcional é uma terapêutica com um papel cada vez mais importante no futuro, à medida que surgem dados que favorecem a possibilidade de se fazer cirurgia mais cedo no curso da doença – se assim for, o número de candidatos a este procedimento expandir-se-á notavelmente.

Caso Clínico

Doente do sexo feminino, de 67 anos, sem antecedentes prévios pessoais ou familiares relevantes, com sintomas desde há cerca de 4 anos. Em 1º lugar surgiu tremor dos membros superiores, postura flectida e, em poucos meses, dificuldades no discurso e na marcha. Feito o diagnóstico de Doença de Parkinson, prescreveu-se levodopa (máximo 800 mg/dia) e selegilina 10 mg/dia, com melhoria ligeira dos sintomas, abaixo do esperado para DP. Deterioração ao longo do tempo e a doente anda agora com muita dificuldade. Tem, desde o início, sintomas de hipotensão ortostática e disfasia, que têm agravado. Objectivamente há rigidez e bradicinésia moderadas nos 4 membros, movimentos oculares lentos e com hipermetria bilateral, disartria cerebelosa, hipofonia, hipomímia, mioclonias ocasionais na face e nos membros superiores, tremor postural e cinético bilateral, irregular e disdiadococinésia bilateral. Reflexos vivos, com área de provocação alargada e os reflexos cutâneo-plantares esboçam extensão. Necessita de ajuda para se levantar e de apoio bilateral para andar; a marcha é muito lenta, instável e com postura muito flectida (camptocórmia). Medição da tensão arterial (braço direito) sentada foi de 110/80 mmHg e, ao fim de estar 3 minutos em pé, foi de 79/65 mmHg. O exame de estado mental revelou integridade cognitiva. Quadro típico da Atrofia de Múltiplos Sistemas, pelo que esta doente não pode ser seleccionada para neurocirurgia funcional.

Referências Bibliográficas

1. Andlin-Sobocki P, Jönsson B, Wittchen HU, *et al.* Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol* 2005; **12**(S1):1-27.
2. Twelves D, Perkins KS, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; **18**(1):19-31.
3. Elbaz A, Moisan F. Update in the epidemiology of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2008; **21**(4):454-460.
4. Schlesinger I, Schlesinger N. Uric Acid in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2008; **23**(12):1653-1657.
5. Edwards M, Quinn N, Bhatia K. Parkinson's disease and other movement disorders. 1st edition. Oxford University Press, 2008.
6. Schapira AH, Tolosa E. Molecular and clinical prodrome of Parkinson disease: implications for treatment. *Nat Rev Neurol* 2010; **6**(6):309-317.
7. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, *et al.* Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; **24**(2):197-211.
8. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's Disease. *Lancet* 2009;373(9680): 2055-2066.
9. Goetz CG, Emre M, Dubois B. Parkinson's disease dementia: definitions, guidelines, and research perspectives in diagnosis. *Ann Neurol* 2008; **64**(S2):S81-S92.
10. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008; **15**(S1):14-20.
11. Kägi G, Bhatia KP, Tolosa E. The role of DAT-SPECT in movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; **81**:5-12.
12. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, *et al.* Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord* 2004; **19**(9):1020-1028.
13. Lang AE. When and how should treatment be started in Parkinson disease? *Neurology* 2009; **72**(S2):S39-S43.
14. Poewe W. The natural history of Parkinson's disease. *J Neurol* 2006; **253**(S7):VII2-VII6.

15. Lang AE, Houeto JL, Krack P, *et al.* Deep brain stimulation: Preoperative issues. *Mov Disord* 2006; **21**(S14):S171-S196.

16. Weaver FM, Follett K, Stern M, *et al.* Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; **301**(1):63-73.

17. Williams A, Gill S, Varma T, *et al.* Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol* 2010; **9**(6):581-591.

18. Follett KA, Weaver FM, Stern M, *et al.* Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010; **362**(22):2077-2091.

19. Moro E, Lozano AM, Pollak P, *et al.* Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; **25**(5):578-586.

20. Rouaud T, Dondaine T, Drapier S, *et al.* Pallidal stimulation in advanced Parkinson's patients with contraindications for subthalamic stimulation. *Mov Disord* 2010 (in press). DOI: 10.1002/mds.23171.

21. Schüpbach WM, Maltête D, Houeto JL, *et al.* Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: A randomized, controlled trial. *Neurology* 2007; **68**(4): 267-271

22. Espay AJ, Vaughan JE, Marras C, *et al.* Early versus delayed bilateral subthalamic deep brain stimulation for parkinson's disease: a decision analysis. *Mov Disord* 2010; **25**(10):1456-1463.

2.2 Distonía

Maria José Rosas

Definição

A distonia é uma alteração hipercinética do movimento que se caracteriza por posturas anómalas, repetitivas e involuntárias provocadas pela co-contracção de músculos agonistas e antagonistas nos segmentos afectados ⁽¹⁾. Os movimentos são repetitivos, seguem habitualmente um padrão coerente (uma vez que os músculos afectados permanecem os mesmos), são absolutamente involuntários e não supressíveis (ao não existir por parte do doente vontade de os executar), podendo ser rápidos ou mais prolongados, e modificar-se com diferentes actividades ou posturas. Apesar de a mobilidade dos segmentos afectados ser a regra, nos casos mais graves e de longa duração as posturas anómalas podem tornar-se fixas. Estas características permitem distinguir a distonia de outras perturbações hipercinéticas como coreia, tremor ou tics.

Concomitantemente com a distonia pode haver tremor (designado então por tremor distónico), que surge ou agrava em posições preferenciais e tem uma qualidade “saltitante”, movimentos distónicos com carácter atetósico e mesmo dor.

Os movimentos distónicos podem ser espontâneos, surgir apenas na movimentação (distonia de acção) ou no decurso de uma tarefa específica (distonia específica de tarefa como a distonia do escrivão). Em qualquer caso a distonia tende a agravar com a movimentação voluntária, as tarefas mentais, a fadiga e ansiedade. A postura distónica pode ter alguma melhoria com a realização de uma determinada manobra particular (por exemplo tocar com a mão no mento na distonia cervical), o chamado “gesto antagonista” (“*sensory trick*” na literatura anglo-saxónica), que é característico das distonias primárias; cada doente tem o seu próprio gesto antagonista, no caso de ele existir. Da mesma forma a distonia pode melhorar com manobras invulgares (e.g. a distonia dos membros inferiores pode desaparecer se a pessoa andar para trás). Os movimentos melhoram se o doente estiver relaxado, e durante o sono.

Trata-se pois de uma doença heterogénea, com múltiplas formas de apresentação e várias causas ^(1,2).

Classificação

A classificação das distonias é habitualmente feita a partir da idade de início, segmentos afectados e grupo etiológico (Tabela 1). Esta classificação tem tremenda importância clínica porque é a partir dela que se baseia o processo de diagnóstico, o tratamento e a definição do prognóstico da situação, sendo ainda fundamental quando se torna necessário efectuar aconselhamento genético ⁽¹⁻³⁾.

Com os avanços recentes das técnicas de biologia molecular tem sido possível também fazer a classificação genética das distonias primárias, a que se atribui um número precedido da sigla “DYT” (por exemplo DYT5); a lista actual contempla desde DYT1 até DYT20 ⁽³⁾. Esta classificação é complexa, mas útil do ponto de vista do diagnóstico genético, podendo as distonias primárias hereditárias ter transmissão autossómica dominante, autossómica recessiva ou ligada ao X ⁽³⁻⁷⁾.

Em termos práticos, em relação ao diagnóstico, convém separar o que parece ser um quadro de distonia primária de outro que possa ter outra causa ⁽³⁻⁷⁾. Assim, as distonias primárias típicas são:

De início na infância: a distonia surge habitualmente num dos membros (tipicamente o inferior) e vai progredindo ao longo de poucos anos (dois a cinco) na maioria dos casos, de forma variável, até outros segmentos corporais, podendo mesmo generalizar. Esta é a típica “distonia de torção idiopática” ou doença de *Oppenheim* (DYT1), associada a mutações do gene TOR1A, uma situação de transmissão autossómica dominante e penetrância variável, particularmente frequente nalgumas populações como os judeus *Ashkhenazi*. Há também quadros exactamente sobreponíveis mas sem alterações genéticas DYT1, sobretudo na população não judia; o fenótipo é semelhante aos doentes DYT1;

De início na adolescência ou princípio da idade adulta: distonia de início cervical, muitas vezes associada a distonia laríngea (disfonia espasmódica), que pode progredir caudalmente, de forma variável, para os membros e tronco. O paradigma desta situação é a DYT6, associada a mutações do gene THAP1, recentemente identificadas;

De início na idade adulta: distonia do escritor (sobretudo em homens dos 25-45 anos, outras distonias específicas de tarefa (e.g. músicos);

TABELA 1 | Classificação das distonias

CARACTERÍSTICA	CLASSIFICAÇÃO E COMENTÁRIOS
IDADE DE INÍCIO	Início precoce <i>versus</i> início tardio (variável segundo os autores, em torno dos 25-28 anos).
SEGMENTOS AFECTADOS	<p>Focal: só afecta uma segmento corporal (blefarospasmo, distonia do escrivão);</p> <p>Segmentar: afecta 2 ou + segmentos adjacentes do corpo (distonia crânio-cervical, síndrome de <i>Meige</i>);</p> <p>Multifocal: afecta dois ou mais segmentos corporais não contíguos;</p> <p>Hemidistonia: atingimento de um lado do corpo;</p> <p>Generalizada: afecta os membros inferiores (ou um membro inferior), o tronco e pelo menos outra região corporal.</p>
GRUPO ETIOLÓGICO	<p>Primária: a distonia é a única manifestação clínica (à excepção de tremor) e não existe neurodegenerescência; a doença pode progredir clinicamente durante algum tempo mas acaba por atingir um patamar.</p> <p>Síndromas de distonia "plus": são também distonias primárias, sem neurodegenerescência associada, com algumas características fenotípicas adicionais em relação às distonias do primeiro grupo; estão nesta categoria a distonia responsiva à dopa (DYT5), a síndrome de mioclonias-distonia ou distonia mioclónica (DYT11) e outras.</p> <p>Secundária: existe uma causa estrutural para a distonia (e.g. lesão vascular, traumatismo); no caso de lesões estáticas não é de esperar uma progressão superior a 3 anos após o início dos sintomas.</p> <p>Heredo-degenerativa: aqui, a distonia associa-se a outros sinais (e.g. parkinsonismo, sinais piramidais, ataxia) que se inserem numa síndrome neurodegenerativa hereditária com o quadro progressivo.</p> <p>Paroxística: há episódios intermitentes de distonia; são classificadas como discinésias paroxísticas cinesigénicas (e.g. DYT10) e não cinesigénicas (e.g. DYT8); também estas são consideradas distonias primárias.</p> <p>Psicogénica: aqui, a origem da distonia é funcional, mediada por processos psicológicos; há factores que apontam para este diagnóstico, como por ex. o aparecimento súbito, em relação com um evento perturbador, a presença de distractibilidade, o facto de ser um quadro incomum difícil de classificar e a presença de posturas distónicas fixas.</p>

distonia cervical primária, distonia laríngea (mais comum dos adutores), blefarospasmo e síndrome de *Meige* (sobretudo mulheres 55-65 anos).

Assim, as distonias primárias de início precoce tendem a generalizar, enquanto as de início tardio tendem a permanecer focais ou segmentares.

Sempre que um quadro clínico não satisfaça as características clínicas esperadas é sensato presumir que a distonia não é primária até que se demonstre o oposto, o que deve despoletar um aprofundamento da investigação complementar. Alguns aspectos sugestivos de distonia secundária são a existência de antecedentes na história clínica que possam ser associados a distonia (anóxia periparto, infecções do SNC, lesões vasculares ou traumáticas, exposição a tóxicos ou fármacos), um marcado envolvimento bulbar, a hemidistonia, a progressão contínua dos sintomas, as alterações consistentes com o quadro nos exames laboratoriais ou de neuro-imagem (sobretudo lesões do *putamen*) e, como já referido, a existência de características clínicas atípicas para um quadro primário ^(6,7).

Uma situação para que todos os clínicos devem estar alertados é a distonia responsiva à dopa, também chamada doença de *Segawa* (DYT5). Esta é uma distonia “*plus*”, que resulta de um défice dopaminérgico pré-sináptico no estriado devido a um défice enzimático (mais frequentemente a GTP-ciclohidrolase I), não existindo alterações estruturais no sistema nervoso central. Estes doentes desenvolvem habitualmente sintomas na infância, sobretudo distonia dos membros inferiores, muitas vezes com parkinsonismo e espasticidade. Existe uma marcada variação diurna nos sintomas, que melhoram após o sono e agravam ao longo do dia. O prognóstico é excelente e os sintomas melhoram tremendamente com doses baixas de levodopa (50-400 mg por dia). Há também quadros frustes na idade adulta, sobretudo de parkinsonismo e até casos de distonia segmentar e focal (e.g. distonia cervical) que são devidos a esta situação, e quadros clínicos mais complexos com crises epilépticas, atraso de desenvolvimento psicomotor, parkinsonismo, crises óculo-gíricas, miose, ptose; estes são habitualmente devidos a défice de outra enzima na mesma via metabólica (e.g. tirosina hidroxilase, sepiapterina redutase), que resulta em défices de outras monoaminas. Assim, é obrigatório fazer uma prova terapêutica com levodopa em todas as crianças com distonia e ponderar seriamente a sua realização em qualquer distonia de início em qualquer idade. Alguns destes

doentes podem ter o diagnóstico de paralisia cerebral durante anos a fio até que seja feita administração de levodopa, que resulta numa melhoria extraordinária.

Uma outra situação particular é a síndrome de mioclonias - distonia ou distonia mioclónica, também uma distonia “*plus*”. Apesar de ser classificada como uma distonia o quadro clínico é dominado pelas mioclonias de acção dos membros superiores, pescoço e tronco, associadas a distonia de gravidade variável; por vezes existem ainda comportamentos obsessivos-compulsivos consumo excessivo de álcool, uma vez que este melhora marcadamente os sintomas. Trata-se de uma situação de transmissão autossómica dominante associada, em boa parte dos casos, a mutações no gene *epsilon-sarcoglicano* (DYT11); os sintomas surgem habitualmente na infância ou adolescência e progridem até atingirem um patamar estável na idade adulta.

A utilização de determinados fármacos pode resultar no aparecimento de distonia aguda (habitualmente nos primeiros 5 dias de tratamento), sob a forma de crises óculo-giras, distonia oro-mandibular, distonia laríngea e do tronco. Os fármacos implicados nestas situações são os anti-psicóticos (haloperidol), a tetrabenazina, a metoclopramida, alguns anti-epilépticos (carbamazepina, fenitoína), os inibidores selectivos da recaptção da serotonina e os triptanos, entre outros. Outra forma de distonia iatrogénica é a distonia tardia, associada a exposição crónica a fármacos que bloqueiam os receptores de dopamina (e.g. anti-psicóticos); os movimentos são habitualmente distónicos e/ou coreiformes, com especial incidência na região oro-facial e língua, podendo atingir os membros e o tronco (são típicos os movimentos de hiper-extensão do tronco e pescoço). Em média os sintomas surgem ao fim de 5-6 anos, mas podem aparecer tão cedo quanto uma semana de exposição ao fármaco ^(6,7).

Escalas de Avaliação

A avaliação da eficácia do tratamento imediato e a longo termo faz-se usando vários instrumentos:

- *Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS)*: parte motora e escala de incapacidade, para as distonias generalizadas e segmentares;

- *Toronto Western Spasmodic Torticollis Scale (TWSTRS)* para a distonia cervical;
- Escala de avaliação de qualidade de vida: SF-36;
- Avaliação neuropsicológica e psiquiátrica: menos extensa que nos doentes com D. Parkinson.

Investigação Complementar nas Distonias

Em primeiro lugar é necessário excluir as causas secundárias mais frequentes, tendo por base o questionário prévio sobre exposições a fármacos, tóxicos e outros antecedentes relevantes (traumatismos, infecções do sistema nervoso central). Os dados clínicos e a história familiar auxiliam na investigação que, em geral, deve incluir:

Distonia de início precoce: prova terapêutica com levodopa; exclusão de doença de Wilson (cobre sérico e urinário 24h, ceruloplasmina sérica, exame ocular com lâmpada de fenda); ressonância magnética (RM) cerebral; teste genético DYT1;

Distonia de início tardio: RM cerebral, exclusão de doença de Wilson (obrigatória abaixo dos 50 anos); eventualmente RM cervical se distonia cervical dolorosa, fixa ou posição invulgar (e.g. *laterocollis*); ponderar electromiografia dos músculos para-espinais e anticorpos anti-GAD se houver distonia axial proeminente (na suspeita de síndrome *stiff person*);

Caso haja motivos para suspeitar de outras causas secundárias deve ser feita investigação adequada (por exemplo testes de diagnóstico metabólico, pesquisa de acantócitos no sangue periférico, pesquisa de mutação genética PANK2, biópsia de músculo e pesquisa de mutações de genes mitocondriais, outros testes genéticos) ⁽⁶⁻⁸⁾.

Tratamento Médico das Distonias

Algumas distonias secundárias podem ter tratamento específico (doença de Wilson), mas para a maioria existe apenas tratamento sintomático. Conforme já descrito há duas situações particulares em que o tratamento é específico: distonia responsiva à dopa (levodopa) e distonia mioclónica (fármacos anti-mioclónicos como valproato, clonazepam e levetiracetam) ^(4,7-9).

Nas distonias o tratamento pode ser feito com vários fármacos, isoladamente ou em combinações. Por vezes são necessárias doses muito elevadas de medicação para se conseguirem efeitos, mas a taxa de efeitos adversos é elevada.

TABELA 2 | Tratamento médico das distonias

FÁRMACO	AÇÃO	DOSE	EFEITOS ADVERSOS DESTE GRUPO
Anticolinérgicos (Tri-hexifenidilo: Artane®; Benzotropina: Akineton®)	Bloqueia neurotransmissão da acetilcolina	Até 60 mg	Confusão. Alucinações, alterações de memória, boca seca, obstipação, visão esborratada.
Benzodiazepinas (Diazepam: Valium®; Clonazepam: Rivotril®)	Bloqueia receptores GABA - A	Até 30 mg	Depressão, alteração da personalidade, sedação.
Baclofeno: Lioresal®	Bloqueia receptores GABA - B	Até 100 mg	Confusão, náuseas, fraqueza muscular.
I-Dopa - Sinemet® agonistas dopaminaérgicos	Aumentam a dopamina	Até 300/400 mg	Depressão, hipotensão ortostática.
Tetrabenazina: Nitoman® e clozapina: Leponex®	Depletora de dopamina	Até 100 mg	Parkinsonismo, acatisia, agranulocitose.

Nas distonias focais e segmentares o tratamento mais eficaz é a toxina botulínica (serótipos A ou B) injectada nos músculos afectados, o que provoca uma inibição da libertação de acetilcolina na junção neuromuscular, provocando uma fraqueza muscular. O início da sua acção surge dentro de 7 dias após a aplicação, com manutenção do efeito terapêutico entre 12 a 16 semanas. Os efeitos adversos inerentes a esta técnica são geralmente locais, e devem-se à difusão da toxina aos músculos contíguos, podendo originar diplopia e ptose palpebral na aplicação a nível do músculo orbicular dos olhos no blefarospasmo ou disfagia e queda do pescoço após injeção dos músculos cervicais na distonia cervical. A eficácia da toxina pode ficar comprometida devido à complexidade dos movimentos e músculos envolvidos ou pelo surgimento de anticorpos anti-toxina que limitam a sua acção.

Em termos de tratamento médico, quer nas formas focais, quer nas

generalizadas, as nossas opções iniciais são habitualmente os anti-colinérgicos (tri-hexifenidilo e/ou biperideno) e as benzodiazepinas. Quando há espasticidade ou tremor associamos respectivamente o baclofeno e os anti-epilépticos (topiramato, gabapentina). Na ausência de controlo com estes fármacos utilizamos a tetrabenazina/clozopina e quando a resposta não é satisfatória e preenche os respectivos critérios ponderamos a possibilidade de cirurgia.

As técnicas de Medicina Física e Reabilitação, ajudas técnicas e ortóteses podem ser importantes nas distonias, mas na maior parte de casos o resultado do tratamento médico é deficiente.

A Estimulação Cerebral Profunda no Tratamento das Distonias

Infelizmente, muito casos de distonia são refractários à terapêutica e os doentes mantêm-se muito limitados pela doença. Em casos seleccionados pode haver necessidade de escolher como alternativa terapêutica a cirurgia de Estimulação Cerebral Profunda (ECP) do *globus pallidus* interno (GPi), tendo nalguns casos de distonia mioclónica sido também utilizado o núcleo ventro intermédio (Vim) do tálamo^(2,6,7,10,11). A Estimulação Cerebral Profunda do GPi foi aprovada em 2003 para utilização em doentes com distonia crónica, medicamente intratável, acima dos 7 anos de idade.⁽¹⁰⁻¹⁵⁾

Não existem critérios rígidos para propôr esta cirurgia, devendo ser tido em atenção:

(a) Não foi possível obter, apesar de todas as tentativas, um benefício clínico suficiente com a terapêutica médica, incluindo a levodopa e toxina botulínica;
 (b) A distonia determina um grau de incapacidade e limitação suficientemente grave nas actividades de vida diária do doente para que seja considerada a hipótese de terapêutica cirúrgica, nas quais a evolução pós-cirurgia depende da história natural da própria doença subjacente, se o GPi tem ou não a sua estrutura preservada e se o doente adquiriu um desenvolvimento e controlo motor antes do aparecimento da distonia.

O tipo de distonia influencia também o resultado esperado. As distonias generalizadas e cervicais podem ter benefício clínico apreciável. Noutros tipos de distonias os resultados são ainda inseguros, o que não significa que

a cirurgia não possa ser realizada, mas o doente deve ter conhecimento do estado da arte para que possa decidir.

Os doentes que têm melhores resultados apresentam distonias móveis ou fásicas. Os doentes com posturas fixas ou tónicas têm menor benefício. O tempo de duração dos sintomas influencia negativamente o benefício obtido com a cirurgia, provavelmente por ser um factor que determina a existência de deformidades osteo-articulares irreversíveis ou que necessitem de correcção ortopédica posterior.

O tempo de duração dos sintomas influencia negativamente o benefício obtido com a cirurgia, provavelmente por ser um factor que determina a existência de deformidades osteo-articulares irreversíveis ou que necessitem de correcção ortopédica posterior.

Em casos muito raros de *status* distónico refractário foi feita ECP do GPi, com resultados benéficos. Esta pode ser uma indicação de emergência, que pode salvar a vida ao doente. Por último o doente e a família devem estar bem informados dos riscos e benefícios esperados e estar motivados para colaborar em todos os procedimentos pré e pós-cirúrgicos.

Em resumo há evidência de melhor resultado com a ECP do GPi⁽¹¹⁻¹⁶⁾ nas seguintes formas de distonia:

- Distonia generalizada primária, DYT1 positiva ou negativa;
- Distonia cervical;
- Distonia segmentar primária;
- Distonia tardia.

A Situação no Hospital S. João

Em 2000 a Equipa de Cirurgia Funcional abraçou um projecto sobre cirurgia funcional na doença de Parkinson. A experiência com Estimulação Cerebral Profunda acumulada, permitiu-nos evoluir e, com o apoio incondicional do Prof. Jens Volkmann, introduzir no País em 2005 a cirurgia das distonias.

O primeiro caso operado foi de uma distonia generalizada grave, já com posturas fixas, com investigação negativa: o resultado foi o esperado (benefício de 17%) mas, como está descrito, nestas formas graves, mesmo melhorias aparentemente pequenas conseguem ter algum impacto na qualidade de vida do doente e da família, como sucedeu neste caso (o doente

passou por exemplo a ser capaz de se manter sentado, pegar na colher, mexer no computador e de ajudar o cuidador no vestir e higiene). Desde então já foram operados vários doentes com distonias generalizadas primárias ou secundárias e distonias cervicais idiopáticas resistentes a terapêutica médica e à toxina botulínica.

Parece-nos importante organizar em Portugal este tratamento criando centros de referência dada a necessidade de concentrar experiência para melhorar resultados.

Caso Clínico

Homem de 33 anos com esquizofrenia bem controlada e estabilizada há vários anos, habitualmente medicado com haloperidol (2 mg), risperidona (50 mg IM 15/15 dias), trihexefenedilo (5 mg x 2), clo nazepam (2 mg) e fluvoxamina (50 mg). Sem história familiar de doença neurológica. Mãe com esquizofrenia.

Apresentava uma distonia segmentar do pescoço (*retrocollis* quase permanente) e do membro superior esquerdo que limitava as actividades da vida diária (ler, comer, andar, ver televisão) e interferia com a normal socialização. Os movimentos distónicos eram subtis em repouso, mas agravavam bastante com o ortostatismo e a marcha, a movimentação dos membros e o *overflow*. Sem tremor distónico nem outras alterações no exame neurológico.

Escala BFM motora: 22 (*retrocollis* quase permanente, ombro esquerdo elevado. Dor contínua severa). Escala de incapacidade: 7

Tratamentos efectuados: anticolinérgicos, benzodiazepinas, antepilépticos e toxina botulínica até 800U.

Sem alterações analíticas; estudo de doença de *Wilson*, acantocitose, DYT1, mutação de doença de *Huntington* negativos. RM cerebral normal. Avaliação neuropsicológica: sem défices cognitivos.

Foi efectuada cirurgia de ECP-GPi bilateral, tendo havido uma melhoria nas escalas de avaliação de eficácia de 77% na BFMmotora e na BFMd – 71%. Não houve complicações após a cirurgia. Obteve-se uma notória melhoria na qualidade de vida e uma reintegração social e laboral.

Comentário: A distonia tardia tem boa resposta à cirurgia de EC-GPi, o que se verificou neste caso. O diagnóstico prévio de esquizofrenia poderia levantar dúvidas quanto a uma possível contra-indicação para cirurgia, mas há vários casos relatados de doentes operados nestas circunstâncias. Teoricamente não seria também de esperar uma descompensação psiquiátrica após a estimulação do GPi. O benefício que o doente obteve confirma a correção da indicação cirúrgica.

Referências Bibliográficas

1. Albanese A, *et al.* A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *Eur J Neurol* 2006; **13**(5):433-444.
2. Wadia, MV, Lang A E, Moro E. Selecting appropriate dystonic patients for GPi stimulation. In: Bain P, Aziz T, Nandi H, Liu X (eds). *Deep Brain Stimulation*. 1st edition. *Oxford University Press*, 2009, pgs. 107-110.
3. Müller U. The monogenic primary distonias. *Brain* 2009; **132**:2005–2025.
4. Schwarz CS, Bressman S. Genetics and treatment of dystonia. *Neurol Clin* 2009; **27**:697–718.
5. Schneider SA, Bhatia KP, Hardy J. Complicated recessive dystonia parkinsonism syndromes. *Mov Disord* 2009; **24**(4):490-499.
6. Vidailhet M, Grabli D, Roze E. Deep brain stimulation in dystonia. In: Tarsy D, Vitek JL, Starr PA, Okun MS (eds). *Deep brain stimulation in neurological and psychiatric disorders*. *Humana Press*, 2008:305-319.
7. Edwards M, Quinn N, Bhatia K. Parkinson's disease and other movement disorders. 1st edition. *Oxford University Press*, 2008.
8. Kosel M, Sturm V, Frick C, *et al.* Mood improvement after deep brain stimulation of the internal globus pallidus for tardive dyskinesia in a patient suffering from major depression. *J Psychiatr Res* 2006; **73**:588-590.
9. Jarman PR, Bandmann O, Marsden CD, *et al.* GTP cyclohydrolase I mutations in patients with dystonia responsive to anticholinergic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; **63**:304-8
10. Coubes P, Cif L, El Fertit H, *et al.* Electrical stimulation of the globus pallidus in patients with primary generalized dystonia: long term results. *J Neurosurg* 2004; **101**:189-194.
11. Volkmann J, Benecke R. Deep brain stimulation for dystonia: patient selection and evaluation. *Mov Disord* 2002; **17**(suppl 3):S112-S115.
12. Coubes P, Echenne B, Roubertie A, *et al.* Treatment of early-onset generalized dystonia by chronic bilateral stimulation of the internal globus palidus. A propos of a case. *Neurochirurgie* 1999; **45**:139-144

13. Krause M, Fogel W, Kloss M *et al.* Pallidal stimulation for dystonia. *Neurosurgery* 2004; **55**:1361-1370.

14. Krauss JK, Kiss ZH, Doig K, *et al.* Deep brain stimulation for dystonia in adults. *Stereotact Funct Neurosurg* 2002; **78**:168-162

15. Kupsch A, Benecke R, Muller J, *et al.* Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Eng J Med* 2006; **355**:1979-1990.

16. Kosel M, Sturm V, Frick C *et al.* Mood improvement after deep brain stimulation of the internal globus pallidus for tardive dyskinesia in a patient suffering from major depression. *J. Psychiatr Res* 2006; **73**:588-590.

Sites úteis:

Dystonia Medical Research Foundation: <http://www.dystonia-foundation.org/>

The Dystonia Society: <http://www.dystonia.org.uk/>

We Move: <http://www.wemove.org/dys/>

The Movement Disorder Society: <http://www.movementdisorders.org/>

Associação Portuguesa de Dystonia: <http://dystoniaportugal.blogspot.com/>

2.3 Tremor

João Massano

Introdução e Conceitos Gerais sobre Tremores

O tremor é uma situação muito frequente na prática clínica diária. Define-se “tremor” como uma oscilação rítmica sinusoidal de um segmento corporal, que surge habitualmente devido à contracção alternada de músculos agonistas e antagonistas nesse segmento, o que diferencia o tremor de outras alterações hipercinéticas do movimento, nomeadamente as mioclonias – estas são mais súbitas e breves (semelhantes a um “relâmpago”), têm um carácter mais “saltitante”, e o padrão de contracção muscular é diferente do observado no tremor ^(1,2). Pode, no entanto, haver situações que cursam com mioclonias muito rápidas ou praticamente rítmicas e que podem ser confundidas com tremores. As definições aqui utilizadas baseiam-se, em grande parte, no *Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor* de 1998 ⁽³⁾, com as devidas adaptações impostas pelo avanço do conhecimento científico entretanto ocorrido, ou sempre que o didactismo o recomende. É fundamental proceder à correcta avaliação clínica e classificação dos tremores antes de proceder ao seu tratamento farmacológico ou de, eventualmente, considerar como hipótese a terapêutica cirúrgica. Há várias formas de classificar os tremores e, para isso, a análise correcta e aprofundada da fenomenologia clínica é essencial para a determinação da situação específica em causa ^(1,2), para a escolha da terapêutica correcta e a definição do prognóstico. As características do tremor devem ser analisadas em cada caso:

Posição em que surge o tremor

Esta é uma das características mais úteis do ponto de vista clínico prático. Em geral, os tremores podem ser de repouso e de acção, sendo este subdividido em postural e cinético; o tremor de Holmes é uma situação particular, em que há combinação dos vários tipos de tremor referidos (Quadro 1).

Localização

A maioria dos tremores ocorre nos membros superiores, mas pode haver tremor isolado da cabeça, mento, língua, palato, mandíbula ou membros inferiores - ou em vários segmentos corporais em simultâneo.

Frequência

Pode ser baixa (<4 Hz), média (4-7 Hz) ou alta (>7 Hz). Em geral faz-se uma apreciação visual ou palpatória mais ou menos subjectiva da frequência, mas esta pode ser determinada objectivamente através da análise electrofisiológica do tremor. Uma frequência acima de 11 Hz é sempre patológica, uma vez que este é o valor limite para a produção de uma frequência fisiológica ou voluntária (e é muito difícil gerar voluntariamente uma frequência superior a 6-8 Hz).

Amplitude

Esta é uma característica mais difícil de classificar objectivamente e depende largamente da apreciação subjectiva e da experiência de quem observa. Esta característica auxilia na definição do tipo de tremor em causa e na estimativa da incapacidade, podendo ser definidos dois grupos (pequena, grande) ou três (pequena, média, grande).

Factores desencadeantes e de alívio

As substâncias estimulantes (e.g. cafeína), a fadiga, a ansiedade e as provas de activação mental (ex. contagem decrescente com os olhos fechados) tendem a exacerbar qualquer tremor patológico não psicogénico. Por sua vez, o álcool tende a aliviar bastante alguns tipos de tremor, nomeadamente o tremor essencial. A colocação de carga externa (por exemplo suspender um peso nos dedos) sobre o segmento afectado pode reduzir a amplitude do tremor no caso de tremores de origem periférica, mas não nos de origem central.

QUADRO 1 | Classificação dos tremores segundo a posição de activação

TREMOR DE REPOUSO	Surge quando os segmentos afectados se encontram perfeitamente relaxados, sem movimentação voluntária, e suportados por uma superfície, anulando assim a acção da gravidade. Este tremor é típico das situações em que há lesão funcional ou estrutural da via nigro-estriada, como acontece nas situações de parkinsonismo, particularmente de etiologia degenerativa (e.g. doença de Parkinson).
TREMOR DE ACÇÃO	<p>Tremores postural e cinético; há actuação voluntária do indivíduo contra a acção da gravidade.</p> <p>Tremor postural: ocorre quando o segmento corporal está sob a acção da gravidade, mas sem movimentação voluntária (e.g. membros superiores estendidos). Um tipo particular de tremor postural é o tremor isométrico, que surge quando há uma contracção muscular sustentada estacionária (e.g. cerrar o punho).</p> <p>Tremor cinético: observável no decurso de um movimento voluntário (tremor cinético simples), designando-se de tremor terminal se surgir apenas na porção final do movimento, o que não deve ser confundido com tremor de intenção, que aumenta de amplitude ao longo de um movimento guiado visualmente até um alvo (e.g. prova dedo-nariz). Este tipo de tremor pode estar associado à lesão de vias ou estruturas cerebelosas e a distinção de ataxia ou mioclonias de acção pode ser difícil. Alguns tipos de tremor cinético surgem apenas no decorrer de um movimento ou acção particular (tremor específico de tarefa).</p>
TREMOR DE HOLMES	Tem componentes de repouso, postural e cinético; o cinético é habitualmente de maior amplitude.

Tremores: Avaliação Clínica e Exames Complementares de Diagnóstico

No decurso da avaliação clínica é fundamental esclarecer: (a) se o movimento observado é, de facto, um tremor; (b) o seu tipo e características específicas; (c) se há outras alterações do movimento associadas; (d) se existem outras alterações neurológicas ou sistémicas.

Para uma definição precisa do quadro clínico é essencial proceder a uma colheita cuidadosa da história clínica, com ênfase na idade e modo de início, progressão, segmentos corporais afectados, factores desencadeantes e de alívio, consumo prévio e actual de fármacos, exposição a tóxicos (trabalho, casa, passatempos) e drogas ilícitas, o nível de incapacidade determinado pelo estado clínico e detalhes da história familiar (tremor e outras situações relevantes). O exame clínico específico e formal do tremor deve contemplar vários passos; o processo aqui descrito refere-se em particular aos membros superiores, o segmento habitualmente mais afectado por esta perturbação do movimento (Figura 1).

- Em primeiro lugar deve fazer-se uma observação “em repouso”, isto é, o doente deve estar confortavelmente sentado na cadeira, com as mãos e antebraços completamente relaxados e apoiados nos braços da cadeira ou nas suas coxas. Podem fazer-se provas de activação mental (e.g. contagem decrescente a partir de 100, com os olhos fechados). Desta forma o doente fica mais absorto em relação à sua própria contracção muscular e movimentos involuntários, provocando-se relaxamento e evidenciando mais facilmente o tremor de repouso.

- Depois os membros são observados em postura, isto é, estendidos num ângulo de 90° em relação ao tronco, afastados entre si, sem qualquer outra movimentação no espaço. As provas de distractibilidade também pode ser utilizadas; a colocação dos membros superiores noutras posições estáticas pode condicionar alterações nas características do tremor ou se ele surge apenas nessas circunstâncias, o que é típico do tremor distónico.

- A pesquisa de tremor cinético (incluindo terminal e de intenção) faz-se pedindo ao doente para tocar com o seu indicador estendido, repetida e alternadamente, na ponta do seu próprio nariz e na ponta do dedo indicador do examinador colocado no limite do alcance possível. O examinador deve proceder a variações da posição espacial do seu dedo nas várias tentativas.

- Deve ainda observar-se a escrita do doente (membro dominante) e o desenho da espiral de Arquimedes realizada com ambas as mãos separadamente; os tremores específicos de tarefa observam-se durante a realização da respectiva acção desencadeante.



FIGURA 1 | Alguns aspectos da metodologia da pesquisa e observação formal do tremor (fotografia e montagem: João Massano).

Pesquisa de tremor de repouso (A), postural (B, C, D), cinético/de intenção/da escrita (E, F, G, H). Mais detalhes no texto.

Em todo o caso, a observação formal deve sempre ser adequada às queixas do doente, o tipo e localização do tremor e a suspeita clínica específica. Há várias escalas utilizadas na avaliação do tremor, como a *Fahn-Tolosa-Marín Tremor Rating Scale* ⁽⁴⁾.

Habitualmente não é necessário fazer uma investigação complementar extensa, que deve ser ajustada às possíveis etiologias colocadas como hipóteses de trabalho. Rotineiramente, realizam-se análises sanguíneas, incluindo hemograma, ionograma (sódio, potássio, cloreto, cálcio e magnésio), glicose em jejum, ureia, creatinina, bilirrubinas e enzimas hepáticas. Nos tremores de início antes dos 45 anos é obrigatório rastrear a doença de Wilson. É sensato estudar a função tiroideia (T3 e T4 livres, TSH) e, em situações excepcionais, poderá ser necessário recorrer a outros doseamentos hormonais (e.g. cortisol, paratormona) ou a testes toxicológicos. Em situações específicas recorre-se a métodos específicos de diagnóstico bioquímico, enzimológico ou genético. Sempre que for necessário garantir uma causa primária para o tremor, ou se houver suspeita de lesão estrutural, devem realizar-se os exames de neuro-imagem adequados, o que pode resultar ocasionalmente num diagnóstico pela positiva (e.g. achados consistentes com Atrofia de Múltiplos Sistemas, como na referência 5). A SPECT (*single photon emission computed tomography*) com ioflupano (123I), ou *DatScan*®, pode ser muito útil no diagnóstico de tremores parkinsonianos de origem degenerativa e auxilia na diferenciação de outras situações (e.g. tremor essencial, iatrogenia). Este rádio-fármaco liga-se especificamente aos receptores pré-sinápticos de dopamina no estriado e uma captação anómala indica degenerescência de neurónios dopaminérgicos na via nigro-estriada, com elevada sensibilidade e especificidade. O resultado é normal no tremor essencial, no tremor distónico e no parkinsonismo iatrogénico ou psicogénico. A análise electrofisiológica (nomeadamente electromiográfica) do tremor fornece informações objectivas acerca das características do tremor, em particular a frequência e variabilidade da mesma e o padrão de activação muscular. Em geral, são apenas necessários eléctrodos de superfície e raramente se usa electromiografia de agulha. No caso particular do tremor distónico, a electromiografia pode auxiliar na escolha correcta dos músculos que devem ser submetidos a tratamento com toxina botulínica.

QUADRO 2 | Etiologias específicas dos tremores; os tremores oro-linguais (mandíbula, língua) têm critérios de classificação próprios ⁽⁶⁾

TREMOR DE REPOUSO	Parkinsonismo degenerativo (DP, 10% casos de DCLewy, minoria de casos de AMS, raro na PSP) ou vascular (raro); iatrogenia farmacológica (anti-psicóticos, tetrabenazina, flunarizina, cinarizina, diltiazem, metoclopramida, valproato, amiodarona, lítio, ISRS,...); algumas SCA (e.g. SCA2, SCA3); tremor psicogénico.
TREMOR POSTURAL	Tremor fisiológico exacerbado; tremor essencial; tremor distónico*; AMS, DCLewy, DP; esclerose múltipla; algumas SCA (e.g. SCA 12); síndrome de tremor e ataxia associada à pré-mutação do X-frágil (FXTAS); tremor ortostático; tremor neuropático; alterações metabólicas (hipertiroidismo, síndrome de Cushing); tóxicos e drogas recreativas (mercúrio, solventes orgânicos, cafeína, marijuana, cocaína, anfetaminas); iatrogenia farmacológica (valproato, lítio, ISRS, antidepressivos tricíclicos, tetrabenazina, salbutamol, teofilina, amiodarona, ciclosporina, tiroxina, metoclopramida); síndrome de privação (álcool, opióides, cocaína); tremor psicogénico.
TREMOR CINÉTICO	Lesões cerebelosas inflamatórias* (esclerose múltipla), tóxicas (álcool, outros) ou degenerativas (algumas SCA), não degenerativas (AVC, tumor, pós-traumatismo)*; doença de Wilson*; tremor específico de tarefa (e.g. tremor primário da escrita); iatrogenia farmacológica** (lítio, salbutamol, citarabina, ifosfamida, ciclosporina, vidarabina); tremor psicogénico.
TREMOR DA CABEÇA	Tremor distónico; tremor essencial (pouco comum); titubação cerebelosa; quistos do III ventrículo; fistula labiríntica; tremor associado ao nistagmo congénito; <i>spasmus nutans</i> (na infância).
TREMOR DO MENTO	DP; genioplasmo hereditário (mento e lábio inferior) ⁽⁷⁾ .
TREMOR DA MANDÍBULA	DP; tremor distónico; tremor essencial (raro); tremor ortostático da mandíbula.
TREMOR DA LÍNGUA	Tremor fisiológico exacerbado; tremor essencial; tremor distónico; parkinsonismo (especialmente DP); iatrogenia farmacológica (anti-psicóticos, metoclopramida).
TREMOR DO PALATO	Tremor essencial do palato; tremor sintomático do palato (tumores, AVC); tremor psicogénico (raro).

*situações em que pode haver também tremor de repouso e/ou postural; **sobretudo tremor de intenção; AMS: Atrofia de Múltiplos Sistemas; AVC: acidente vascular cerebral; DCLewy: Demência com Corpos de Lewy; DP: doença de Parkinson; ISRS: inibidores selectivos da recaptção da serotonina; PSP: Paralisia Supranuclear Progressiva; SCA: *spinocerebellar ataxia* (ataxia espinho-cerebelosa).

Alguns Tipos Específicos de Tremor

Tremor fisiológico exacerbado

Todos os seres humanos normais têm um tremor fisiológico constante, resultante da interacção, entre outros, de factores mecânicos e do reflexo de estiramento muscular, existindo provavelmente um gerador central de tremor (“oscilador”) a 8-12 Hz. Nem sempre este tremor é visível mas, quando aumentado, é possível observá-lo a olho nu, sobretudo nos dedos das mãos. É um tremor postural, de baixa amplitude e alta frequência, que geralmente não causa incapacidade, mas pode ser fonte de embaraço social.

Tremor essencial (TE)

Trata-se de um tremor distal, com frequência de 8-10 Hz, postural e cinético, relativamente simétrico, com maior atingimento dos membros superiores, distalmente ao cotovelo (geralmente num movimento de flexão-extensão, mas não supinação-pronação) e, em menor grau, noutras localizações (cabeça, voz língua, membros inferiores) ^(1,2). Os estudos de prevalência têm apresentado números com uma variabilidade enorme, em média de 0,5 a 6%. Esta situação atinge homens e mulheres em proporções semelhantes e parece haver uma distribuição bimodal na incidência, com um pico no final da adolescência e outro acima dos 50-55 anos. Em muitos casos (cerca de 60-65%) há história familiar consistente com transmissão autossómica dominante e a penetrância é completa acima dos 60 anos, mas não foi encontrado até à data nenhum gene causador de TE ⁽⁸⁾. A maioria das pessoas afectadas não tem incapacidade significativa e muitas acabam por nem sequer procurar o médico por causa do tremor. No extremo do espectro de gravidade clínica, há casos em que a terapêutica farmacológica é insuficiente para o controlo do tremor, podendo ser necessário ponderar a terapêutica neurocirúrgica funcional. Esta é uma situação mal diagnosticada e confundida frequentemente com tremor distónico ou doença de Parkinson, mesmo por Neurologistas experientes ^(9,10). Habitualmente não há outras alterações neurológicas relevantes nestas pessoas, mas por vezes é possível observar uma discreta ataxia dos membros ou da marcha, sobretudo nos quadros com muitos anos de evolução; estes sintomas e o facto de existir muitas vezes um tremor de intenção favorecem a teoria de que o TE tenha

uma origem cerebelosa ⁽¹¹⁾. A ingestão de pequenas quantidades de álcool melhora habitualmente o tremor de forma marcada e costuma haver resposta ao propranolol. Há actualmente um grande debate sobre se o TE é ou não uma doença neurodegenerativa ⁽¹²⁾.

Tremor distónico (TD)

O TD tem sido tradicionalmente diagnosticado na presença de posturas distónicas, tal como está contemplado no consenso da *Movement Disorder Society* de 1998 ⁽³⁾. No entanto, esta poderá ser uma visão reducionista e há autores que reconhecem que poderá haver TD sem haver necessariamente distonia evidente, ou outras em que as posturas anómalas surjam apenas eventualmente numa fase posterior. O TD é frequentemente mal diagnosticado, sobretudo como TE ou uma forma tremórica de DP. O TD é unilateral ou assimétrico, de aspecto irregular e “saltitante”, amplitude variável ou até bastante elevada (sobretudo no decurso de um movimento ou em posições particulares) e de frequência média a baixa (<7 Hz); nos membros superiores, manifesta-se habitualmente por um movimento de pronação-supinação. Muitas vezes agrava quando o segmento afectado está numa determinada posição ou na realização de uma acção específica e tende a provocar mais incapacidade que o TE. Pode haver combinações de componentes de tremor postural, cinético e de repouso, sendo os dois primeiros os mais evidentes ^(1,2). Quando um tremor tem as características enumeradas, surge apenas durante o acto de escrever, mas não há evidência clara de distonia, é designado de tremor primário da escrita. O tratamento farmacológico do TD é muito insatisfatório, sendo a toxina botulínica uma opção terapêutica importante, assim como a terapêutica cirúrgica, eventualmente.

Tremor parkinsoniano

É um tremor de repouso de frequência baixa a média (3-6 Hz), cuja causa mais frequente é a DP ⁽²⁾. Neste caso, o tremor é unilateral ou assimétrico e desaparece durante a movimentação voluntária do segmento afectado. O tremor típico da DP é o tremor a “contar moedas” (*pill-rolling*, na literatura anglo-saxónica), havendo um movimento de adução-abdução do polegar e flexão-extensão dos outros dedos da mão, que se assemelha

ao dito gesto – este tipo de tremor raramente se observa noutras situações, mesmo que haja um tremor de repouso. De igual modo, um tremor em flexão do polegar raramente acontece noutra situação para além da DP; nas fases mais precoces da doença pode haver apenas um tremor de adução-abdução dos dedos das mãos. Por vezes surge um tremor muito semelhante ao de repouso ao fim de alguns segundos em postura, que se designa de “re-emergente” e tem o mesmo valor clínico do de repouso. Na DP pode existir tremor de repouso noutros segmentos, como no antebraço (pronação-supinação), membros inferiores (adução-abdução) e mento; raramente há tremor cefálico. Nesta doença existe ainda por vezes um terceiro tipo de tremor, postural, mais rápido que o tremor de repouso (6-8 Hz), que não contribui para o diagnóstico clínico da doença ⁽²⁾.

Tremores cerebelosos

Surgem devido a alterações das aferências ou eferências cerebelosas; a frequência é baixa (abaixo de 4-5 Hz). São tremores cinéticos, de intenção, uma vez que o tremor aumenta progressivamente ao longo do movimento até ao seu final; podem estar associados a outros sinais cerebelosos, como disartria, ataxia, hipotonia, titubação da cabeça e disdiadococinésia ⁽²⁾. Associadamente, pode existir também um tremor postural, mas não de repouso. O tremor e os sinais de disfunção cerebelosa localizam-se ipsilateralmente às lesões. A causa mais frequente é provavelmente a Esclerose Múltipla, pelo que os indivíduos afectados são habitualmente jovens. O tratamento farmacológico é pouco eficaz.

Tremor de Holmes

Situação que combina tremor de repouso, postural e cinético, sendo este habitualmente o componente de maior amplitude. Trata-se de um tremor distal e proximal, de baixa frequência (<4-4,5 Hz), em que há lesão combinada das vias nigro-estriada e cerebelo-rubro-talâmica ⁽²⁾; as causas podem ser variadas, tais como lesões vasculares, infecciosas, traumáticas, ou doença de Wilson, mas parece ser raro na Esclerose Múltipla. Desaconselha-se a utilização das designações de tremor “rúbrico” ou “mesencefálico”, uma vez que este tremor pode surgir por lesão em localizações encefálicas diversas (e.g. tálamo). Muitas vezes existe um período de latência entre o momento da lesão e o aparecimento

do tremor (de 2 dias a 2 anos). O tratamento farmacológico é tipicamente insatisfatório nesta situação e os doentes podem ser bons candidatos a cirurgia funcional, uma vez que a incapacidade é habitualmente marcada.

Outros tremores

Tremor do palato (“mioclonias do palato”): é um tremor muito lento (1-2 Hz). Existem duas formas: primário (essencial) e secundário, consoante haja alteração funcional ou lesão estrutural do triângulo de Guillain-Mollaret (núcleo rubro, núcleo olivar inferior, núcleo dentado), com contracções rítmicas, respectivamente, do músculo tensor do véu do palato e do elevador do véu do palato; no secundário há hipertrofia da oliva inferior visível na RM cerebral e o movimento involuntário persiste durante o sono ⁽²⁾.

Síndrome de tremor e ataxia associada à pré-mutação do X-frágil (*Fragile X-associated Tremor/Ataxia Syndrome*, FXTAS): foi identificada sobretudo em homens, mas também em mulheres, portadores de uma pré-mutação no gene FMR1 (número de repetições de triplete CGG de 55 a 200). Tem início insidioso e progressão lenta na idade adulta, habitualmente a partir da sexta década de vida. Os sintomas principais são tremor (postural e cinético), ataxia e parkinsonismo; pode haver deterioração cognitiva, neuropatia periférica e disautonomia ⁽¹⁵⁾.

Tremor ortostático: os indivíduos afectados queixam-se de uma “instabilidade” ou sensação de tremor no corpo ou membros inferiores apenas quando estão na posição de ortostatismo estático, que desaparece durante a marcha, quando estão sentados ou em decúbito. O tremor ortostático (muitas vezes designado de “primário”) é um tremor de elevada frequência (13-18 Hz) e baixa amplitude ⁽¹⁶⁾. É difícil observá-lo e mais facilmente se consegue palpar ou auscultar (“sinal do helicóptero”). Pode tornar-se extremamente incomodativo e o tratamento farmacológico nem sempre é satisfatório.

Tremor neuropático: está descrito nas neuropatias sensitivo-motoras provocadas por paraproteinemia IgM ou associadas a anticorpos anti-MAG (*myelin associated glycoprotein*); pode também existir nas neuropatias sensitivo-motoras hereditárias e na polineuropatia inflamatória desmielinizante crónica. O tremor é tipicamente postural, mas pode haver um componente cinético e até de repouso. Não há correlação entre a

gravidade do tremor e a da neuropatia. O tremor pode melhorar com o tratamento da neuropatia e, raramente, com propranolol ou primidona ⁽²⁾.

Tremor devido a Fármacos e Tóxicos

Existem vários fármacos capazes de induzir tremor ou exacerbar um tremor previamente existente (Quadro 2). Perante uma situação destas pode ser necessário reduzir ou retirar a medicação em causa, se a relação risco-benefício desta intervenção for favorável (e.g. pode não ser possível a suspensão de amiodarona num doente com uma taquiarritmia). Uma forma de tremor secundário a fármacos é o tremor tardio, que surge como complicação da utilização de bloqueadores de receptores da dopamina, sobretudo os anti-psicóticos mais antigos (e.g. haloperidol, clorpromazina); habitualmente está associado a sinais de parkinsonismo e raramente se observa de forma isolada, podendo a sua existência prolongar-se mesmo após a retirada da medicação implicada ^(2,17).

Tremor Psicogénico

O tremor psicogénico é a perturbação psicogénica do movimento mais frequente. Este diagnóstico pode ser difícil de alcançar e não deve ser encarado como um diagnóstico de exclusão - uma colheita cuidadosa da história clínica, seguida de um exame objectivo minucioso, recorrendo eventualmente aos meios complementares adequados, permitem um diagnóstico pela positiva num número apreciável de casos ^(2,18,19).

Os dados que favorecem ou permitem alcançar o diagnóstico de tremor psicogénico são:

- Início abrupto, quadro estático com ausência de progressão, remissões espontâneas;
- Tremor complexo ou bizarro não sugestivo de síndrome orgânica conhecida;
- Ausência de tremor dos dedos;
- Variabilidade (amplitude, frequência, tipo de movimento ou segmento afectado) e distractibilidade (ao contrário de outros tremores, a amplitude do tremor psicogénico diminui ou anula-se durante uma tarefa em que o doente tenha de se concentrar);

- Cessação do tremor com a realização de um movimento balístico voluntário;

- *Entrainment* (o tremor adquire um ritmo semelhante a um movimento rítmico que se pede ao doente para executar com outro membro - em português poderia traduzir-se por “assimilação”);

- Co-activação (sensação de aumento da resistência durante a movimentação passiva do membro afectado, em várias direcções, pela contracção de músculos agonistas e antagonistas);

- Aumento da amplitude e/ou frequência do tremor com colocação de carga externa;

- Outros achados sugestivos de perturbação funcional no exame neurológico (e.g. sinal de Hoover, parésia de tipo “*give-way*”, marcha bizarra, padrão inexplicável de hipostesia, dificuldade bizarra na movimentação voluntária de membros não afectados);

- Somatizações múltiplas ou antecedentes de somatização, dor intensa associada ao tremor, múltiplas queixas não diagnosticadas ou mal esclarecidas;

- Aparecimento do tremor precedido de acidente de trabalho ou agressão, litigação pendente ou ganho secundário envolvido;

- Melhoria ou remissão com intervenção placebo, sugestão ou psicoterapia.

O diagnóstico de tremor psicogénico é da exclusiva responsabilidade do Neurologista, que tem a experiência para o fazer, e o seguimento clínico deverá ser feito em estreita colaboração com a Psiquiatria, a fim de melhorar a adesão terapêutica do doente e permitir o acompanhamento da situação. Em muitos casos não é possível fazer um diagnóstico psiquiátrico preciso, sobretudo segundo os critérios DSM-IV.

Aliás, a discórdia entre Neurologistas e Psiquiatras em relação a estes doentes é frequente ⁽²⁰⁾, uma provável consequência da falta de diálogo entre os profissionais das duas áreas, que desconhecem mutuamente os seus métodos, o que pode causar uma quebra mútua de confiança e uma perda de eficácia do tratamento. O doente deve ser sempre tratado com respeito e dignidade, devendo a situação ser explicada cuidadosamente, evitando a todo o custo qualquer tipo de iatrogenia. Em todo o caso, o prognóstico é desfavorável e a maioria dos doentes continuará a apresentar tremor a longo prazo ⁽¹⁸⁾.

Situações que Mimetizam Tremor

São situações que podem ser mal diagnosticadas como tremor, sendo muitas vezes necessário recorrer a estudos electrofisiológicos para se chegar a um diagnóstico definitivo. Alguns exemplos são: epilepsia parcial contínua, mioclonias corticais (e.g. síndrome familiar de tremor mioclónico com epilepsia, FAME), mioclonias segmentares espinhais e mioclonias secundárias à lesão de raízes espinhais ou plexos nervosos⁽²⁾.

Tratamento Farmacológico dos Tremores

A terapêutica dos tremores é puramente sintomática, pelo que a terapêutica é escolhida, em boa parte dos casos, com base na fenomenologia e diagnóstico clínico. Algumas etiologias específicas requerem terapêutica adequada (e.g. doença de Wilson). Antes de iniciar o tratamento é necessário estabelecer com o doente se a incapacidade ou o incómodo causados pelo tremor o justificam. No caso dos fármacos orais é sensato começar com uma dose baixa e ir aumentando progressivamente (*"start low, go slow"*) até haver resposta clínica satisfatória, com efeitos adversos aceitáveis. Em muitas circunstâncias a eficácia é baixa e torna-se necessário experimentar vários fármacos ou associações destes até ser possível obter resultados positivos. É fundamental explicar isto ao doente, a fim de melhorar a adesão terapêutica e a sua colaboração neste processo. Ainda assim, muitos tremores permanecem refractários ou surgem efeitos adversos inaceitáveis - nestas circunstâncias deve ponderar-se a possibilidade de referência para tratamento neurocirúrgico funcional. As opções farmacológicas para o tratamento de cada tremor incluem:

- Tremor essencial: o fármaco de primeira escolha é propranolol (doses até 320 mg/dia); outras hipóteses são a primidona, topiramato, gabapentina, clonazepam, alprazolam e a clozapina.

- Tremor distónico: anticolinérgicos (biperideno, tri-hexifenidilo), levodopa, toxina botulínica.

- Tremor parkinsoniano: levodopa, agonistas dopaminérgicos, anticolinérgicos, selegilina, anticolinérgicos, amantadina, propranolol, primidona, clozapina.

- Tremor de Holmes: medicações utilizadas noutros tremores (geralmente politerapia).

ECP no Tratamento do Tremor: como e quando propor esta intervenção?

A decisão de propôr a terapêutica neurocirúrgica a um doente com tremor é complexa e requer avaliação e intervenção multidisciplinares. Em princípio, qualquer tipo de tremor poderá merecer consideração para terapêutica neurocirúrgica funcional, apesar de haver diferenças no benefício esperado consoante a situação específica em causa. De forma a fazer a selecção eficaz de doentes para este tipo de intervenção é necessário avaliar um conjunto de pressupostos ⁽²¹⁻²³⁾. Propõe-se uma metodologia de avaliação em três vertentes.

Há indicação para terapêutica cirúrgica

O tremor é refractário à terapêutica médica, ou o doente não consegue tolerar os efeitos adversos provocados pela medicação, mesmo que tenha benefício clínico com a mesma. Neste contexto, antes de ponderar a terapêutica cirúrgica, devem ser esgotadas as opções terapêuticas farmacológicas (sobretudo as que têm evidência mais robusta na literatura), em dose suficiente e durante um período de tempo adequado, a fim de garantir a real insuficiência clínica da medicação.

O tremor deve ser suficientemente incapacitante para que o procedimento -cirúrgico seja considerado uma alternativa terapêutica. Geralmente, mas não de forma exclusiva, consideram-se tremores incapacitantes os que diminuem significativamente o funcionamento a nível da alimentação, outras actividades básicas de vida diária (vestir, higiene) ou escrita; no caso do tremor da voz a interferência é ao nível da comunicação. Outra situação possível é haver impacto do tremor ao nível social, provocando consequências psicológicas e impedindo as normais relações sociais diárias de uma forma satisfatória. O benefício esperado da cirurgia deverá previsivelmente ser obtido ao nível funcional e não apenas na vertente motora do tremor.

No caso específico da Esclerose Múltipla, o doente deverá estar idealmente há mais de um ano sem surtos, apesar de haver autores que

consideram apenas seis meses como período mínimo de estabilidade.

Não há contra-indicações para a intervenção

Não podem existir lesões cerebrais estruturais que impeçam a correcta colocação dos eléctrodos. Neste contexto, a existência de lesão cirúrgica prévia pode não representar uma contra-indicação à cirurgia, sobretudo se for contralateral ao alvo actual.

O doente não pode apresentar défices cognitivos que impeçam a colaboração nos procedimentos clínicos ou que possam agravar significativamente após a intervenção (é necessário também ter em conta o alvo cirúrgico escolhido).

O doente tem capacidade de tomar decisões e de fornecer um consentimento informado válido. Não há alterações psiquiátricas graves ou descompensadas. Não existem contra-indicações gerais à realização da cirurgia, nomeadamente do ponto de vista sistémico.

Informação, motivação e adesão previsível

O doente tem de conhecer, pelo menos em linhas gerais, os contornos do procedimento e o tipo de colaboração que lhe será pedido durante o mesmo.

O doente tem de estar motivado para a intervenção e disposto a aceitar os riscos, os benefícios e os efeitos adversos previsíveis, com base no actual estado da arte. Deverá ainda aceitar o previsível acompanhamento pós-cirúrgico imediato e a longo prazo, o que implica por vezes um número elevado de consultas e de tentativas de regulação dos parâmetros de estimulação.

Não existe limite de idade formalmente estabelecido para a cirurgia do tremor, tendo já sido operados doentes com mais de 80 anos. No entanto, a maioria dos autores considera que a idade de 75 anos talvez devesse ser a fronteira, embora na estimulação do núcleo sub-talâmico na DP seja geralmente preconizado um limite flexível de 70 anos de idade, uma vez que a utilização deste alvo implica um risco acrescido de deterioração cognitiva pós-operatória. Cada caso deve ser avaliado e decidido de forma individualizada.

Os doentes com esclerose múltipla colocam desafios particulares. A progressão da doença pode anular o benefício conferido pela terapêutica

cirúrgica. No entanto, não é possível prever se e quando o doente terá surtos, qual a sua gravidade e défices resultantes. Por outro lado, há também vários sintomas que podem agravar após a cirurgia, nomeadamente a disartria e a ataxia, sendo muitas vezes estes os doentes que têm tremor incapacitante e que poderiam beneficiar da cirurgia. Todos estes factores podem dificultar a decisão de oferecer a terapêutica cirúrgica aos doentes com esclerose múltipla. O exemplo de um bom candidato à terapêutica cirúrgica tem as seguintes características: (1) não tem défice motor no membro afectado pelo tremor; (2) não apresenta ataxia; (3) tem uma forma de doença pouco agressiva, com poucos défices neurológicos, poucos surtos e está sem surtos há mais de um ano; (4) tem tremor grave, incapacitante, cujo controlo sintomático por meios farmacológicos é insatisfatório.

A Experiência no Hospital de S. João

Na Unidade de Doenças do Movimento e Cirurgia Funcional do Hospital de São João são observados regularmente doentes com tremor que, na sua grande maioria, não têm indicação para cirurgia, uma vez que a resposta à terapêutica médica é satisfatória ou a incapacidade provocada pelo tremor não é suficiente para ponderar esta hipótese. Os doentes são referenciados para a consulta de Cirurgia Funcional a partir do exterior (Médico de Família, Neurologista) ou de outras consultas existentes no Hospital (Neurologia Geral, outras especialidades). É explicado ao doente e à família o tipo de procedimentos em questão, bem como os riscos e benefícios esperados com a terapêutica cirúrgica, sendo avaliado também o nível de motivação e a sua disposição para participar numa cirurgia em que estará acordado e precisa de colaborar com a equipa médica. Em muitos casos é ainda necessário efectuar um esforço no sentido de otimizar a terapêutica médica em curso antes de avançar para a decisão de propor a cirurgia ao doente. Existe um número relativamente pequeno, mas clinicamente significativo, de doentes com potencial indicação cirúrgica, que estão quase sempre muito motivados para serem submetidos a cirurgia funcional, dado o nível de incapacidade determinado pela sua situação clínica. No Hospital de S. João foram operados quatro doentes com tremor entre 2006 e 2009.

Conclusões

O tremor é uma situação muito frequente na prática clínica. Um diagnóstico clínico correcto é um passo importante para o sucesso da terapêutica, sendo por vezes necessário recorrer a vários fármacos no sentido de controlar eficazmente o tremor. No entanto, numa proporção de doentes, o tremor torna-se refractário e incapacitante; nestes casos poderá ser ponderada terapêutica neurocirúrgica funcional e vários alvos cirúrgicos têm sido utilizados. O processo de selecção para a cirurgia pressupõe a verificação de três pontos essenciais: a existência de indicação para cirurgia, a ausência de contra-indicações, e uma boa motivação e adesão aos procedimentos por parte do doente, que deve estar plenamente informado dos riscos e benefícios esperados. Em princípio, qualquer tipo de tremor pode merecer consideração para terapêutica neurocirúrgica funcional; os resultados desta intervenção, apresentados em capítulo próprio, reforçam esta noção.

Agradecimentos

Ao Professor Kailash P. Bhatia (*Sobell Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders*, Institute of Neurology, Queen Square, London, UK), pelos seus generosos ensinamentos, que muito contribuíram para este texto.

Caso Clínico

Trata-se de um doente que tinha 79 anos à data da cirurgia. Apresentava desde há cerca de 10 anos um tremor cefálico no plano horizontal (tipo “não-não”), surgindo cerca de 2 anos mais tarde um tremor postural e de acção nos membros superiores, sobretudo no direito; havia também um ligeiro componente de repouso. Este tremor era bastante incapacitante, uma vez que atingia o membro dominante e impedia o doente de conseguir comer, escrever e fazer a barba de forma satisfatória. No exame neurológico não foram detectadas outras alterações, nomeadamente sinais de parkinsonismo, outros movimentos involuntários, alterações dos movimentos oculares, ou deterioração cognitiva. Foram tentadas várias medicações em doses adequadas, incluindo propranolol, primidona, tri-hexifenidilo, levodopa e clonazepam, mas não se obtiveram benefícios clínicos apreciáveis. A avaliação neuropsicológica foi normal, bem como a RM cerebral e o SPECT com ioflupano. O doente estava extremamente motivado para a cirurgia, que foi efectuada em Setembro de 2006, com colocação de eléctrodo de ECP no Vim à esquerda (Figura 2). No pós-operatório foi constatado um estado confusional, associado a insuficiência cardíaca aguda, atelectasia pulmonar e, concomitantemente, um AVC isquémico lacunar do território da artéria cerebral média esquerda. No decurso da terapêutica, incluindo reabilitação física, o doente foi recuperando gradualmente, tendo ficado apenas com uma ligeira hemiparésia direita sequelar. Um mês depois da cirurgia a estimulação foi ligada e houve melhoria marcada do tremor cefálico e do membro superior contra-lateral à estimulação. O benefício da cirurgia foi evidente, sem necessidade de qualquer medicação para o tremor.

Este é um caso com vários aspectos interessantes. Em primeiro lugar trata-se de um doente já na oitava década de vida ao tempo da cirurgia que, apesar das complicações pós-operatórias, teve um benefício global positivo da cirurgia, com melhoria da qualidade de vida.

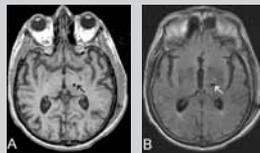


Figura 2 | Visualização da localização do eléctrodo no Vim do tálamo esquerdo (setas) em ressonância magnética, no doente cujo caso clínico está descrito no texto. Sequências T1-MPRAGE axial (imagem A) e FLAIR axial (imagem B).

Referências Bibliográficas

1. Bain PG. Parkinsonism & related disorders: Tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; **13**(S3):S369-374.
2. Edwards M, Quinn N, Bhatia K. Parkinson's disease and other movement disorders. 1st edition. *Oxford University Press*, 2008.
3. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord* 1998; **13**(S3):2-23.
4. Stacy MA, Elble RJ, Ondo WG, *et al*; TRS study group. Assessment of interrater and intrarater reliability of the Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale in essential tremor. *Mov Disord* 2007; **22**(6):833-838.
5. Massano J, Costa F, Nadais G. Teaching neuroImage: MRI in multiple system atrophy: "hot cross bun" sign and hyperintense rim bordering the putamina. *Neurology* 2008; **71**(15):e38.
6. Silverdale MA, Schneider SA, Bhatia KP, *et al*. The spectrum of orolingual tremor—a proposed classification system. *Mov Disord* 2008; **23**(2):159-167.
7. Jarman PR, Wood NW, Davis MT, *et al*. Hereditary geniospasm: linkage to chromosome 9q13-q21 and evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1997; **61**(4):928-933.
8. Sullivan KL, Hauser RA, Zesiewicz TA. Essential tremor: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Neurologist* 2004; **10**(5):250-258.
9. Jain S, Lo SE, Louis ED. Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? *Arch Neurol*. 2006; **63**(8):1100-4.
10. Schrag A, Münchau A, Bhatia KP, *et al*. Essential tremor: an overdiagnosed condition? *J Neurol* 2000; **247**(12):955-959.
11. Kronenburger M, Konczak J, Ziegler W, *et al*. Balance and motor speech impairment in essential tremor. *Cerebellum* 2009; **8**:389-398.
12. Deuschl G, Elble R. Essential tremor – neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET. *Mov Disord* 2009; **24**(14):2033-2041.
13. Schneider SA, Edwards MJ, Mir P, *et al*. Patients with adult-onset dystonic tremor resembling parkinsonian tremor have scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs). *Mov Disord* 2007; **22**(15):2210-2215.

14. Schwingenschuh P, Ruge D, Edwards MJ, *et al.* Distinguishing SWEDDs patients with asymmetric resting tremor from Parkinson's disease: A clinical and electrophysiological study. *Mov Disord* 2010; **25**(5):560-569.
15. Jacquemont S, Hagerman RJ, Hagerman PJ, *et al.* Fragile-X syndrome and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: two faces of FMR1. *Lancet Neurol* 2007; **6**(1):45-55.
16. Heilman KM. Orthostatic tremor. *Arch Neurol* 1984; **41**(8):880-881.
17. Morgan JC, Sethi KD. Drug-induced tremors. *Lancet Neurol* 2005; **4**:866-876.
18. Bhatia KP, Schneider SA. Psychogenic tremor and related disorders. *J Neurol* 2007; **254**(5):569-574.
19. Gupta A, Lang AE. Psychogenic movement disorders. *Curr Opin Neurol* 2009; **22**(4):430-436.
20. Espay AJ, Goldenhar LM, Voon V, *et al.* Opinions and clinical practices related to diagnosing and managing patients with psychogenic movement disorders: An international survey of movement disorder society members. *Mov Disord* 2009; **24**(9):1366-1374.
21. Kluger BM, Klepitskaya O, Okun MS. Surgical treatment of movement disorders. *Neurol Clin* 2009; **27**:633-677.
22. Lyons KE, Pahwa R. Deep brain stimulation and tremor. *Neurotherapeutics* 2008; **5**(2):331-338.
23. Deuschl G, Herzog J, Fasano A. Selecting appropriate tremor patients for DBS. In: Bain P, Aziz T, Liu X, Nandi D (editors). *Deep Brain Stimulation*. 1st edition. *Oxford University Press*, 2009.

2.4 Dor Neuropática

Pedro Abreu

Introdução

A dor neuropática (DN) define-se como uma dor iniciada ou causada por uma lesão primária ou uma disfunção que afecta o sistema nervoso sendo por isso distinta da dor de tipo nociceptivo ⁽¹⁾. Embora o termo DN seja mais representativo de uma variedade de sintomas do que propriamente uma entidade clínica individual ⁽²⁾ ela pode classificar-se de tipo central quando surge em consequência directa de uma lesão ou doença que afecta o sistema somatosensitivo central (i.e espinal medula, tronco cerebral ou hemisférios cerebrais) ou de tipo periférico se resultar em consequência directa de uma lesão ou doença que afecta o sistema somatosensitivo periférico (i.e nervo sensitivo periférico e/ou suas estruturas de suporte) ^(1,3).

A DN, que estima-se afecte 6-8% da população em geral, é habitualmente crónica, nem sempre de fácil diagnóstico e é em geral de difícil tratamento, contribuindo por isso para a diminuição da qualidade de vida e para o aumento dos custos de saúde ⁽²⁾.

O diagnóstico definitivo de DN deve ser baseado na história clínica, exame físico e neurológico e nos meios complementares de diagnóstico (ressonância magnética e electromiografia) devendo excluir-se outro tipo de dor (e.g. dor nociceptiva).

Dor Neuropática de tipo Central: causas, incidência e manifestações clínicas

O conceito de dor neuropática central (DNC) surge pela primeira vez em 1891 com o trabalho de *Edinger* ⁽⁴⁾. Os artigos publicados posteriormente por *Déjerine-Roussy* ⁽⁵⁾ e *Riddoch* ⁽⁶⁾ contribuem definitivamente para que a existência desta entidade clínica seja universalmente aceite.

Actualmente é reconhecido que a DNC surge devido à disfunção da via espino-talamo-cortical causada por uma qualquer lesão no sistema nervoso central (SNC) ⁽⁷⁾. Aproximadamente 8-25% dos doentes com doença vascular ⁽⁸⁾, 40-50% dos doentes que sofreram um traumatismo vertebromedular ⁽⁹⁾ e 23,6% dos doentes com esclerose múltipla ⁽¹⁰⁾ apresentam DNC.

As manifestações clínicas da DNC podem surgir logo após o dano do SNC ou demorar meses a anos a manifestar-se e incluem tipicamente sinais e sintomas sensitivos positivos (e.g. alodinia) e negativos (e.g. hipostesia). Os sintomas dolorosos podem confinar-se à área do défice sensitivo ou representar apenas uma fracção desta⁽¹¹⁾, podendo deste modo afectar uma área corporal pequena (e.g. a mão) ou áreas corporais maiores (e.g. o hemicorpo)⁽⁴⁾. Uma das características cardinais da DNC é a coexistência na área dolorosa de hipostesia à picada e hiperalgesia ao toque superficial^(8,11,12). A DNC pode sobrevir de forma espontânea ou evocada por estímulos⁽¹¹⁾, surgir de forma aguda ou em moedeira, podendo ser contínua ou intermitente^(3,11,13) e de intensidade variável (ligeira até insuportável). A evocação da dor pode ser causada por vários estímulos comuns no dia-a-dia, como por exemplo: frio, calor, toque superficial, acto da fricção ou por estímulos emocionais⁽¹¹⁾. A hiperalgesia e alodinia, características comuns da DNC, são particularmente despertadas pelo frio (alodinia térmica), toque (alodinia mecânica estática) ou pelo acto de fricção/movimento (alodinia mecânica dinâmica)^(11,13). A DNC na maioria das vezes aumenta com o *stress* físico e emocional e alivia com o relaxamento e surge ainda associada a alterações da sudorese e da vascularização cutânea devido a alterações do sistema autónomo.

Os doentes descrevem na maior parte das vezes este tipo de dor como uma sensação desagradável (“queimor”, “picada” ou “formigueiro”), como se tivessem alterações térmicas (“queimar”, “em fogo” ou “enregelado”) ou ainda como uma dor profunda, sendo as descrições “em facada” ou “choque eléctrico” menos frequentes^(2,4,11,13). Outros doentes queixam-se ainda de disestesias e parestesias espontâneas, descrevendo-as como sensações estranhas e desagradáveis: “formigueiros”, “comichão” e “picadas”⁽¹¹⁾. Muitos dos doentes apresentam uma área dolorosa sensível a estímulos mecânicos e térmicos normalmente inócuos (o ar frio ou a própria roupa provocam nessa área uma dor intensa⁽²⁾).

A DNC contribui para uma importante diminuição da qualidade de vida dos doentes⁽¹⁴⁾, causando anorexia, ansiedade, depressão, dificuldade de concentração, perturbações do sono e astenia⁽¹⁵⁾. Pode ainda diminuir a qualidade de vida dos cônjuges com os custos decorrentes para a sociedade, não só pelos custos directos do tratamento médico, do atraso da reabilitação, mas também pela perda da capacidade de trabalho dos doentes e seus cônjuges^(15,16).

Dor Neuropática de tipo Periférico: causas, incidência e manifestações clínicas

A dor neuropática periférica (DNP) define-se como uma dor que surge em consequência directa de uma lesão ou doença que afecta o sistema somato-sensitivo periférico⁽³⁾. A DNP surge deste modo em consequência de várias doenças que afectam o SNP sendo as mais comuns a diabetes *mellitus* (polineuropatia diabética), infecção por vírus herpes (nevralgia pós-herpética) e traumatismos (plexopatia pós-traumática), entre outras. A DNP está presente em 26,8% dos doentes com diabetes⁽¹⁷⁾ e em 20% dos doentes com início tardio da polineuropatia amiloidótica familiar tipo 1 (ou tipo Português)⁽¹⁸⁾. Num estudo efectuado no Reino Unido a dor do membro fantasma e a nevralgia do trigémio pós-herpética apresentavam respectivamente incidências de 1/100.000 pessoas/ano e 40/100.000 pessoas/ano⁽¹⁹⁾.

As manifestações clínicas da DNP são em tudo similares às da DNC, sobretudo no que diz respeito às alterações positivas⁽¹²⁾. As únicas excepções a esta última constatação são a nevralgia do trigémio idiopática ou pós-herpética (caracterizada pela alta prevalência de dor tipo “queimor” e alodinia e ausência de dor profunda e de parestesias/disestesias) e a DNP por traumatismo do plexo ou após amputação (caracterizadas pela presença de dor paroxística tipo “choque eléctrico” ou em “facada” em 90 a 100% dos doentes)⁽¹²⁾.

Na DNP a distribuição dos sintomas confina-se normalmente às regiões do nervo craniano ou periférico atingido, sendo comum a nível distal e nos membros inferiores. Os sintomas positivos como as disestesias, parestesias, alodinia, hiperalgesia e os sintomas negativos como a incapacidade para distinguir a temperatura e a dor surgem sobretudo nas neuropatias de pequenas fibras. Assim como na DNC também a DNP contribui para uma má qualidade de vida e para um aumento dos custos de saúde⁽¹⁵⁾.

Mecanismos Fisiopatológicos da Dor Neuropática

Os mecanismos patofisiológicos da esclerose múltipla, da doença vascular cerebral ou da diabetes são obviamente diferentes, no entanto, os mecanismos da DN desencadeada por estas patologias podem não diferir substancialmente entre si. De facto, as características clínicas da dor neuropática são como anteriormente vimos semelhantes nas doenças do SNC e SNP, o que permite concluir que existem mecanismos de DN comuns para diferentes tipos de doenças⁽⁴⁾. São várias as teorias que tentam explicar os mecanismos da DN,

sendo a teoria de *Melzack-Wall*⁽²⁰⁾ uma das mais divulgadas. Actualmente pensa-se que os mecanismos patofisiológicos de perpetuação da DN se localizam em várias regiões neuroanatómicas.

Tratamento da Dor Neuropática

O tratamento da DN é em muitos casos um desafio de difícil solução. Em geral o tratamento deve ser de preferência multidisciplinar e abrangente, devendo ser centrado no doente e incluir não só aspectos farmacológicos mas também não farmacológicos (acompanhamento psicológico e psiquiátrico, fisioterapia, terapia ocupacional e comportamental, cuidados de enfermagem especializados em dor e acupunctura).

Tratamento médico da dor neuropática

No tratamento da dor neuropática são vários os fármacos (por vezes em associação) utilizados, sendo que os antidepressivos (antidepressivos tricíclicos (ADTs), duloxetine e venlafaxina), antiepilépticos (gabapentina e pregabalina) e a lidocaína tópica são considerados fármacos de primeira linha; os opióides e seus derivados são considerados como sendo de segunda linha; outros antiepilépticos (lamotrigina, topiramato), capsaicina tópica e os antagonistas do N-metil-D-aspartato são considerados como de terceira linha^(13,21). Os analgésicos convencionais como o paracetamol ou anti-inflamatórios não esteróides são relativamente ineficazes no controlo da DN^(13,21).

Técnicas de neuromodulação e sua indicação

Apesar das opções farmacológicas actuais e da constante investigação nesta área apenas 10 a 40% dos doentes conseguem um alívio da sua dor, existindo assim um número considerável de doentes com dor não controlada⁽²²⁾. É neste quadro de fracasso terapêutico que surgem alternativas de tratamento como a neuromodulação. A neuromodulação tem sido usada em substituição de técnicas que promovem lesões cirúrgicas ou como coadjuvante à terapia farmacológica em várias doenças (e.g. doença de Parkinson, distonia, tremor, dor crónica refractária). As técnicas actualmente existentes⁽²²⁾ são: a estimulação nervosa transcutânea; a estimulação nervosa periférica

(nervo periférico e/ou radicular); a estimulação medular; a estimulação do córtex motor; a estimulação transcraniana magnética repetitiva; a estimulação cerebral profunda (ECP).

A estimulação nervosa transcutânea e a estimulação nervosa periférica têm sido utilizadas para o tratamento de vários tipos de dor neuropática (e.g. neuropatia diabética, nevralgia do trigémio e nevralgia pós-herpética, radiculopatias cervicais dolorosas, mononeuropatias periféricas) nas quais a dor esteja confinada a uma área relativamente pequena ou que corresponda a um território de um nervo sensitivo facilmente acessível (recomendação nível C, *EFNS* 2007), sendo que as fibras nervosas Ab deverão estar preservadas para que esta técnica funcione ⁽²²⁾.

A estimulação medular é utilizada preferencialmente para o tratamento de DN após cirurgia falhada à coluna e síndrome regional doloroso complexo tipo I (recomendação nível B, *EFNS* 2007), existindo ainda alguns estudos que apontam a eficácia desta técnica noutro tipo de DNP ⁽²²⁾.

Existem vários trabalhos no tratamento da DNC pós-DVC e na dor facial trigeminopática utilizando a estimulação do córtex motor (recomendação nível C, *EFNS* 2007). Esta técnica pressupõe a realização de uma craniotomia para colocação de eléctrodos epidurais sobre a área motora, com cerca de 20% de complicações, na generalidade benignas e de fácil resolução ⁽²²⁾.

A DNC pós-DVC, a DN secundária a lesão medular, a nevralgia pós-herpética, a síndrome regional dolorosa complexo tipo II, a dor coto/membro fantasma e a dor neuropática relacionada com lesão de plexo estimulação podem ser tratados com a utilização da estimulação transcraniana magnética repetitiva do córtex motor de alta frequência (5-20 Hz) (nível de recomendação B, *EFNS* 2007), embora o seu efeito seja considerado modesto e de curta duração ⁽²²⁾. Este tipo de tratamento tem sido recomendado para doentes que apresentem síndromes dolorosas de curta duração e para identificar doentes que possam beneficiar da estimulação do córtex motor ⁽²²⁾.

A ECP é uma técnica neurocirúrgica cuja segurança, eficácia e utilidade tem sido demonstrada no tratamento das doenças do movimento ⁽²³⁾. Os primeiros relatos sobre o tratamento da DN através desta técnica datam de 1954 (trabalhos de *Olds e Mimer*) com o alívio da dor em ratinhos após

a ECP septal e de 1956 (*Pool e colaboradores* objectivam o alívio da dor em doentes psiquiátricos tratados com este tipo de neuromodulação) ⁽²³⁾. Com o evoluir da tecnologia (sobretudo com o advento da possibilidade da utilização de estimuladores cerebrais/radiculares permanentes) foi possível refinar esta técnica no sentido da sua utilização clínica para o tratamento da DN refractária. Os alvos cirúrgicos da ECP são o tálamo (ventral posterior) e a substância cinzenta periventricular/periqueductal ⁽²²⁾. Os mecanismos pelos quais esta técnica permite tratar a DN estão pouco elucidados, mas experiências em animais revelaram que a estimulação talâmica suprimiu a dor por desafereciação provavelmente através da via tálamo-cortico fugal. A ECP parece também aumentar as patologicamente diminuídas oscilações síncronas dos componentes talâmico e reticular do sistema reticulo-tálamo-corticofugal, tendo sido usada no tratamento de vários tipos de NP ⁽²⁴⁾.

Apesar do número de estudos e de doentes com DN tratados com esta técnica serem pouco numerosos, não existindo por esse motivo uma recomendação formal aprovada pelas principais entidades reguladoras, a ECP parece ser uma alternativa válida no tratamento desta afecção em doentes devidamente seleccionados ⁽²⁴⁾. Os resultados dos últimos estudos publicados sugerem que a analgesia promovida pela ECP é sobretudo eficaz nos doentes que apresentam dor do membro fantasma ou do coto, dor neuropática relacionada com lesão de plexo, anestesia dolorosa e DNC pós-DVC ⁽²³⁾.

A ECP deverá ser preferida quando a etiologia da dor crónica é consistente com uma reorganização neuronal, em diversos níveis, da neuromatriz central ⁽²³⁾ e se associa a défice motor, nomeadamente no tratamento na dor do membro fantasma ou do coto, dor neuropática relacionada com lesão de plexo: trabalhos recentes demonstraram uma mudança de paradigma evidenciando que a génese da perpetuação deste tipo de dor se fica a dever a mecanismos de reorganização cerebral associados a disfunção autonómica ⁽²⁵⁾. Na dor pós-DVC os resultados da ECP têm sido bons sobretudo naqueles doentes que definem a sua dor como em “queimor” ⁽²³⁾.

Apesar dos bons resultados obtidos com a ECP no tratamento da dor crónica, 25% dos que melhoram inicialmente pioram ao fim de um ano, provavelmente devido a um fenómeno de tolerância que pode ser obviado com alterações da frequência e/ou o comprimento de onda da estimulação ⁽²³⁾.

A hemorragia intracraniana, o risco de défices neurológicos permanentes, as infecções, a quebra de eléctrodos e as erosões da pele são as complicações frequentemente descritas relacionadas com esta técnica, surgem sobretudo durante a fase de implantação e são consideradas raras.

Avaliação e Seleção de Doentes para ECP no Tratamento da Dor Neuropática

No nosso centro os doentes são abordados de uma forma multidisciplinar pelos elementos do grupo de estimulação cerebral do Hospital de São João EPE, quer na consulta da Dor, quer na consulta de Neurocirurgia. Na consulta da Dor os doentes possíveis candidatos a ECP são avaliados por um anestesiológista e um neurologista que efectuam a anamnese (na qual se dá relevante importância, entre outros aspectos, ao tipo e às características da dor, à etiologia possível da dor, aos tratamentos médicos e/ou cirúrgicos realizados para o tratamento da dor e seus resultados e às eventuais contra-indicações para a realização desta técnica) e o exame físico (com particular relevância para o exame neurológico). São avaliados depois por uma psicóloga através de escalas/questionários devidamente validados e difundidos na literatura: escalas de avaliação de dor (*UW-NPS, LANSS, visual analogue scales, Brief Pain Inventory, McGill Pain Questionary*), escalas de avaliação de défice cognitivo e de psicopatologia (avaliação breve do estado mental, (*Hospital Anxiety e Depression, Brief Symptom Inventory*)) e escalas de avaliação da qualidade de vida (SF-36).

Os doentes devem apresentar inequivocamente DN⁽³⁾, sendo que para isso a dor tem que apresentar uma distribuição neuroanatômica plausível, o doente ter uma história sugestiva de uma lesão/doença relevante do sistema nervoso periférico ou central relacionada com a dor, demonstração da distribuição neuroanatômica e da lesão/doença por, pelo menos, um teste confirmatório. Para além disso os candidatos a ECP não devem apresentar comorbilidades major que contraindiquem a execução deste procedimento, doença cuja esperança de vida seja baixa, ventriculomegalia que impeça a passagem dos eléctrodos até ao alvo de neuroestimulação e contra-indicações para realização de RM. A idade não é, *per se*, um factor de exclusão para o tratamento da NP por ECP, no entanto, o tratamento de doentes idosos

com esta técnica deve ser devidamente ponderado e individualizado uma vez que apresentam maior risco de complicações relacionadas com a cirurgia e maior taxa de comorbibilidades.

No nosso centro, são candidatos para ECP os doentes que apresentem DN intratável pós-DVC (sobretudo aqueles que referem a sua dor como se estivesse a “queimar” ou em queimor, já que este tipo de hiperestesia parece ser um indicador de bom prognóstico), dor intratável do membro fantasma ou do coto e/ou dor intratável por lesão do plexo braquial.

Caso Clínico

Doente, 41 anos de idade, sem antecedentes relevantes à excepção de acidente de viação em 1986 de que resultou arrancamento medular das raízes do plexo braquial direito. Em 2009 foi referenciado à consulta da Dor do H. S. João EPE para avaliação de indicação de cirurgia de neuroestimulação cerebral para tratamento de dor crónica. Referia nesta altura vários episódios diários de dor tipo “choque eléctrico” na região da mão e antebraço direitos, intermitente, incapacitante, pontuando na maioria das vezes 7-8 por vezes 10 na escala visual analógica de dor, a que se associavam parestesias e disestesias. A amitriptilina, a carbamazepina e a radiofrequência haviam sido algumas das terapêuticas utilizadas, sem sucesso. Ao exame neurológico apresentava mão direita plégica (apenas conseguindo efectuar movimentos de rotação interna do antebraçoipsilateral), anestesia completa da mão e hipostesia algica e da sensibilidade táctil do antebraço direito, sem alodinia, reflexo osteotendinoso estilo-radial direito indespertável.

Uma vez que o doente não tinha ainda efectuado tratamento com pregabalina foi decidido iniciar tratamento com este fármaco até à dose de 150 mg bid. Quatro meses após o início deste tratamento o doente é reavaliado tendo sido verificado uma boa aderência e tolerabilidade ao fármaco e objectivada uma redução de 40-60% no número de episódios de dor e de pelo menos 30-40% na intensidade dolorosa, e em resultado uma melhoria da qualidade de vida. Face ao bom resultado conseguido foi decidido não efectuar cirurgia de neuroestimulação cerebral.

Em conclusão a ausência de resposta a um fármaco não implica que não possa responder a outro, mesmo de grupo terapêutico idêntico, sendo pois fundamental excluir todas as possibilidades de terapêutica médica antes de propor qualquer terapêutica cirúrgica.

Referências Bibliográficas

1. Looser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain* 2008; **137**:473-37.
2. Freynhagen R, Bennett MI. Diagnosis and management of neuropathic pain. *BMJ* 2009; **339**:391-395.
3. Treed RD, Jensen TS, Campbell JN, *et al.* Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; **70**:1630-1635.
4. Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol* 2009; **8**: 857-68.
5. Déjerine J, Roussy G. Le syndrome thalamique. *Rev Neurol (Paris)* 1906; **14**:521-32.
6. Riddoch G. The clinical features of central pain I, II et III. *Lancet* 1938; **231**:1093-1309.
7. Kumar G, Soni CR. Central post-stroke pain: current evidence. *J Neurol Sci* 2009; **284**:10–17.
8. Andersen G, Vestergaard K, Ingeman-Nielsen M, *et al.* Incidence of central post-stroke pain. *Pain*, 1995; **62**:187-193.
9. Werhagen L, Budh CN, Hultling C, *et al.* Neuropathic pain after traumatic spinal cord injury - relations to gender, spinal level, completeness, and age at the time of injury. *Spinal Cord* 2004; **42**:665–73.
10. Österberg A, Boivie J, Thuomas K. Central pain in multiple sclerosis: prevalence and clinical characteristics. *Eur J Pain* 2005; **9**:531-542.
11. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, *et al.* Advances in Neuropathic Pain. Diagnosis, Mechanisms, and Treatment Recommendations. *Arch Neurol* 2003; **60**:1524-1534.
12. Attal N, Fermanian C, Fermanian J *et al.* Neuropathic pain: Are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? *Pain* 2008; **138**:343-53.
13. Attal N, Gruccu G, Haanpää M, *et al.* EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; **13**:1153–1169.

14. Jensen M, Chodroff M, Dworkin R. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life. *Neurology* 2007; **68**:1178-1182.
15. O'Connor AB. Neuropathic pain: quality-of-life impact, costs and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 2009; **27**(2):95-112.
16. Jonsson AC, Lindgren I, Hallstrom B, *et al.* Prevalence and intensity of pain after stroke: a population study focusing on patients' perspectives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; **77**:590-595.
17. Barrett AM, Lucero MA, *et al.* Epidemiology, public health burden, and treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a review. *Pain Med* 2007; **8**(S2):50-6.
18. Conceição I, Mamede C. Clinical variability in type I familial amyloid polyneuropathy (Val30Met): comparison between late- and early- onset cases in Portugal. *Muscle Nerve* 2007; **35**:116-118.
19. Hall GC, Carroll D, Parry D. Epidemiology and treatment of neuropathic pain: the UK primary care perspective. *Pain* 2006; **122**(1-2):156-62.
20. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1968; **150**(699):971-9.
21. O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of Neuropathic Pain: An Overview of Recent Guidelines. *The Am J Med* 2009; **122**(10): S22-32.
22. Gruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, *et al.* EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Euro J Neurol* 2007, **14**:952-970.
23. Pereira ACE, Moir L, Green AL and Aziz TZ. Deep brain stimulation for pain. In: Krames E, Peckham PH, Rezai AR (Editors). *Neuromodulation*. 1st edition. Elsevier 2009.
24. Richard GB, Kar-Purkayastha I, Sarah LO, *et al.* Deep brain stimulation for pain relief: A meta-analysis. *J Clin Neurosc* 2005; **12**(5):515-519.
25. Janig W and Baron R. Complex regional pain syndrome: mystery explained? *Lancet Neurol* 2003; **2**(11): 687-97.

3. Selecção de Candidatos

3.1 A Neuropsicologia

3.2 A Psiquiatria

3.3 A Imagiologia

3.1 A Neuropsicologia

Rosália Fonseca, Cláudia Sousa

A avaliação neuropsicológica no âmbito da Estimulação Cerebral Profunda implica a avaliação de duas esferas distintas, mas indissociáveis, a compreensão do funcionamento global do doente e do seu contexto sócio-familiar. Neste capítulo os aspectos cognitivos e psicológicos serão abordados em separado, de forma a facilitar a compreensão do trabalho efectuado na nossa unidade.

Aspectos Cognitivos

Introdução

À medida que os anos avançam cresce o conhecimento, empírico e científico, sobre os efeitos da Estimulação Cerebral Profunda (ECP) e seu impacto enquanto opção terapêutica em várias doenças do foro neurológico, nomeadamente em doenças do movimento e, mais recentemente, em diversas perturbações neuropsiquiátricas.

Um dos desafios que se tem mantido actual diz respeito ao conhecimento das alterações neurocognitivas e comportamentais associadas a este procedimento. Na ausência de orientações estandardizadas a escolha adequada dos candidatos ideais constitui, por si só, um desafio permanente a todos os que participam numa equipa dedicada à cirurgia funcional. A par de uma adequada selecção de candidatos sob o ponto de vista motor encontra-se também a difícil tarefa de decidir aqueles que, sob o ponto de vista cognitivo, resultarão em bons candidatos cirúrgicos. Digo difícil, pois, ao invés da objectividade conseguida nas escalas de avaliação motora, a avaliação cognitiva implica quase sempre um juízo clínico baseado no desempenho observado em determinado momento, o qual quando se fala de doentes com doenças neurodegenerativas como a doença de Parkinson em estágio avançado, constitui um aposta.

A esta área temos dedicado, desde 2002, uma procura constante ao melhor parecer, em benefício dos doentes com doenças do movimento, e em particular nos com doença de Parkinson (DP), mas sem descurar a difícil mas responsável decisão de saber dizer não. Este texto procura, pois,

traduzir reflexões resultantes de uma experiência adquirida ao longo destes vários anos, e que esperamos serem úteis a outros profissionais.

Avaliação da função cognitiva

A avaliação cognitiva nas doenças do movimento assume diferentes objectivos consoante a avaliação é conduzida antes ou depois da cirurgia (Tabela 1) e constitui uma fase crucial na avaliação pré-cirúrgica de doentes candidatos a ECP. A avaliação pré-operatória é conduzida, essencialmente, com o propósito de determinar se são ou não cumpridos critérios de inclusão. Sob o ponto de vista neuropsicológico procura-se pois, estabelecer o grau do compromisso cognitivo, na medida em que a presença de alterações significativas e/ou demência condiciona a decisão da intervenção cirúrgica ⁽¹⁻⁴⁾.

Além disso, permite estabelecer uma linha de base do funcionamento cognitivo com a qual é possível, no pós-operatório, efectuar comparações e avaliação de resultados bem como facilitar o diagnóstico diferencial do tipo de compromisso cognitivo observado ⁽¹⁾. Por exemplo, como é sabido existem diversos fármacos utilizados para controlo dos sintomas parkinsonianos que podem interferir no domínio cognitivo (ex. anti-colinérgicos) pelo que, numa fase de despiste, e perante a presença de defeito cognitivo incongruente com o estadio actual de doença, deverá ser ponderada a retirada de potenciais agressores e repetida a avaliação cognitiva ⁽⁵⁾; a possibilidade de factores emocionais, como a depressão e/ou ansiedade, serem responsáveis pelo fraco desempenho cognitivo deverá também permitir uma nova oportunidade de avaliação após tratamento adequado.

A avaliação neuropsicológica constitui ainda um excelente momento para avaliar a capacidade de decisão, vontade e expectativas sobre a cirurgia bem como a compreensão dos riscos e benefícios da mesma ⁽⁶⁾. Já aconteceu observarmos doentes a expressar um claro desejo de não realizar cirurgia apesar de, sob o ponto de vista clínico, apresentarem uma excelente indicação cirúrgica.

Doentes com um fraco desempenho em testes neuropsicológicos, especialmente nos domínios do lobo frontal e memória, poderão não ser os candidatos ideais face à possibilidade de agravamento cognitivo após este tipo de cirurgia ⁽⁷⁾.

No caso dos doentes com DP candidatos a cirurgia a avaliação cognitiva constitui, por si mesmo, um desafio tanto para o doente como para o clínico. A presença de flutuações motoras nas quais o doente passa, rapidamente, para um estado de marcada bradicinésia e bradifrenia, com um discurso passível de se tornar incompreensível pela hipofonia e disartria, a intercalar com a presença de discinésias exuberantes induzidas pelo efeito da medicação e que por vezes se tornam altamente incapacitantes, condicionam, de forma inevitável, o desempenho destes doentes nos testes cognitivos.

TABELA 1 | Objectivos da Avaliação Neuropsicológica (Adaptado de Tröster & Fields, 2003)⁽⁴⁾

PRÉ- -OPERATÓRIO	Avaliar presença de contra-indicações cirúrgicas; Estabelecer linha de base para comparação pós-operatória; Ajudar diagnóstico diferencial; Avaliar capacidade para consentimento ao tratamento.
PÓS- -OPERATÓRIO	Documentar resultados cirúrgicos; Planear reabilitação; Detectar efeitos adversos da progressão da doença, medicação, estimulação.

A experiência de outros centros internacionais, aliada às orientações fornecidas em textos publicados pelo *Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease* (CAPSIT-PD), serviu-nos de base para a construção de uma bateria de avaliação cognitiva específica, idêntica em conteúdos, mas em que fossem utilizados testes para os quais dispuséssemos de normas adaptadas para a população portuguesa, minimizando assim o risco de inferências incorrectas sob o desempenho cognitivo destes doentes (Tabela 2) ⁽⁸⁾.

No entanto, o crescimento significativo de volume de trabalho nesta área foi exigindo uma modificação do protocolo inicialmente instituído de forma a facilitar a avaliação de um maior número de doentes. Foi neste sentido que, apesar da inexistência de normas para a população portuguesa, decidimos acrescentar ao protocolo inicialmente definido a Escala de Avaliação da Demência, na sua versão revista em 2001 por *Jurica et al.*, a DRS-2, na medida em que esta escala é, pela sua brevidade de aplicação e cobertura adequada de domínios cognitivos afectados na DP, utilizada na maioria dos centros internacionais dedicados à cirurgia funcional. Contudo, a decisão cirúrgica não deverá de todo recair, apenas, no resultado global desta escala, pois a experiência clínica mostra-nos que o desempenho médio dos doentes

portugueses com DP é, muito provavelmente por ser uma população menos escolarizada, claramente inferior aos valores das normas com que estão a ser comparados. No entanto, a sua administração permite-nos estabelecer uma linha de base cognitiva a qual é passível de, com maior brevidade de aplicação, utilizar no seguimento pós-cirúrgico.

Passemos então a descrever, de modo sucinto, os moldes em que funcionamos no nosso centro. Por regra, todos os doentes que comparecem a uma consulta de cirurgia funcional efectuam um rastreio da função cognitiva global a qual permite, à partida, uma caracterização inicial do seu estado mental. Nesta avaliação são administrados os seguintes testes: a Avaliação Breve do Estado Mental (adaptação portuguesa do MMSE por *Guerreiro et al.*, 1994 e *Morgado et al.*, 2009), a DRS-2, a Bateria de Avaliação Frontal (adaptação portuguesa da *Frontal Assessment Battery* por *Lima et al.*, 2007) e a Prova do Desenho do Relógio. Os candidatos que reúnam critérios clínicos para ECP e que não tenham apresentado alterações significativas na avaliação de despiste são então avaliados, à *posteriori* e de uma forma mais detalhada, em situação de internamento ou ambulatório.

Conforme se pode ver na Tabela 2, o protocolo habitual que utilizamos passa pela aplicação de uma série de testes destinados a avaliar múltiplos domínios cognitivos com particular relevância para as funções executivas as quais dependem, entre outros factores, da integridade fronto-estriatal, e são vulneráveis na DP e seu tratamento cirúrgico ⁽⁴⁾. A maioria dos estudos efectuados é consonante que a utilização de critérios de exclusão apropriados reduz, francamente, os efeitos adversos da cirurgia sobre as funções cognitivas ⁽³⁾. Sabemos que na avaliação psicológica a administração estandardizada é sempre desejável, no entanto, este tipo de protocolo deve e pode ser suficientemente flexível de modo a avaliar, sem penalização, doentes em situação de maior gravidade, nomeadamente os que, por incapacidade motora não consigam realizar alguns dos testes apresentados.

Este protocolo não deve ser entendido de forma estanque, devendo ser continuamente revisto de forma a incorporar novos conceitos, que permitam melhorar a capacidade de diagnóstico e decisão de indicação cirúrgica.

TABELA 2 | Protocolo cognitivo utilizado na avaliação pré-cirúrgica dos doentes com DP na Unidade de Doenças do Movimento e Cirurgia Funcional

TIPO DE TESTE	TESTE ESPECÍFICO
Função cognitiva global	Avaliação breve do Estado Mental (MMSE); Escala de Demência de <i> Mattis</i> (DRS-2); Matrizes coloridas de <i>Raven</i> .
Linguagem	Fluências verbais (semântica e fonémica); caso necessário, são utilizadas provas de nomeação à confrontação como as incluídas na PALPA-P.
Atenção, Memória de Trabalho e Função Executiva	Memória de dígitos; <i>Stroop Test</i> ; <i>Trail Making Test</i> (em doentes mais escolarizados); Bateria de Avaliação Frontal (FAB); <i>Wisconsin Card Sorting Test</i> (ou WCST-64); Teste do desenho do relógio.
Memória	Memória associativa e Reprodução visual, incluídas na BLAD; mais recentemente, e caso necessário, administração de provas de memória incluídas na Escala de Memória de <i>Wechsler III</i> (desde 2008, com normas portuguesas).
Visuo-perceptivo, construtivo e espacial	Teste do desenho do relógio; Cópia de figuras geométricas da BLAD; Reconhecimento de figuras (tipo <i>Poppelreuter hidden figures</i>).

Várias considerações têm sido tecidas sobre a questão de quão longa deverá ser uma bateria de testes para os doentes com DP candidatos a cirurgia, com a maioria dos especialistas a serem da opinião que, perante a rápida fadiga e flutuações motoras a que estes doentes estão sujeitos, esta deverá ser o mais breve possível mas suficientemente detalhada para dar resposta ao pedido inicial e desenvolver impressões, diagnósticas e prognósticas, que sejam válidas ⁽¹⁾. A nossa experiência mostra-nos que uma adequada avaliação destes doentes é, de facto, altamente exigente e morosa obrigando a que, nos doentes mais incapacitados sob o ponto de vista motor, a avaliação seja repartida por diversos momentos do dia ou até por mais do que um dia.

Resultados

A interpretação dos resultados da avaliação neuropsicológica deverá à semelhança das indicações gerais para este tipo de avaliação, incorporar considerações sob os aspectos quantitativos e qualitativos dos testes bem como os dados obtidos em entrevista clínica, quer com o doente quer com a família ⁽⁵⁾.

A alteração cognitiva mais frequentemente reportada após a ECP é a diminuição do desempenho em tarefas de fluência verbal, tanto a nível semântico como fonémico^(5,6). Esta é também a nossa experiência. Assim, na última análise que realizámos, não se verificaram alterações com significado estatístico em nenhum dos domínios avaliados pela bateria de testes que utilizamos nos nossos doentes, excepto na fluência verbal.

Reflexão final

Ajuizar a indicação cirúrgica, sob o ponto de vista cognitivo, em doentes com doenças do movimento tem sido, entre tantas tarefas profissionais aquela que, até à data, me tem criado maior exigência emocional. A responsabilidade de um parecer positivo ou negativo perante olhares repletos de esperança num tratamento que parece, naquele momento, ser a única saída para uma melhor qualidade de vida é, no mínimo, desgastante para qualquer profissional.

Resta-nos a certeza que, independentemente da decisão tomada, esta será sempre aquela que nos pareceu a melhor para benefício do doente e seus familiares.

Aspectos Psicológicos

A doença de Parkinson (DP) é uma patologia bem conhecida pela sua variedade de sintomas motores e como em muitas outras doenças crónicas, também ocorrem sintomas psicológicos, cuja origem é menos compreendida e sendo os métodos de tratamento controversos.

Antes da cirurgia

A debilidade e incapacidade motora causadas pela doença podem produzir pensamentos negativos e efeitos psicológicos adversos. Do mesmo modo, estes efeitos psicológicos adversos nas doenças do movimento podem produzir um aumento de sintomas físicos. Isto resulta num ciclo negativo que reduz consideravelmente a qualidade de vida dos doentes. Este ciclo pode ser revertido através de um apropriado e compensador tratamento. O doente pode ganhar confiança, resultando num estado de equilíbrio emocional e assim reduzir os sintomas motores, consequentemente melhorando mais os efeitos psicológicos resultantes da doença.

Um estudo recente demonstrou que cerca de 60% da variabilidade da qualidade de vida está relacionada com a depressão e somente 17% se relaciona com os sintomas físicos e motores ⁽¹⁰⁾. Os distúrbios do humor e motivação, como a depressão, a apatia, a ansiedade, a impulsividade e a labilidade emocional são particularmente comuns ⁽¹¹⁾. Estas alterações de comportamento podem ser observadas em fases iniciais da doença ocorrendo também ao longo da sua progressão. As flutuações e progressão de sintomas físicos, os efeitos secundários da medicação, os traços de personalidade, os factores psicossociais e indutores de *stress* e a presença de comorbilidade neurológica e psiquiátrica podem estar na origem destas alterações comportamentais ⁽¹²⁾.

As mudanças emocionais e psicológicas dos doentes com doenças do movimento (DP, tremor essencial e distonias) podem ser tão importantes quanto as mudanças físicas para a compreensão e o viver com a doença. A forma de aparecimento e evolução da doença vai influenciar a reacção psicológica face à incapacidade.

As reacções emocionais observadas habitualmente em doentes com doenças do movimento são: (1) Negação/ Não acreditar, (2) Negociação, (3) Depressão, (4) *Stress*, (5) Ansiedade e (6) Aceitação. Estas reacções não são vivenciadas pelos doentes na mesma ordem, no mesmo ritmo e nem todos os doentes passam necessariamente por todas elas.

As reacções emocionais relacionadas com a cirurgia fazem parte de um processo de *coping* de todos os indivíduos. Um estudo recente ⁽¹³⁾ avaliou o *coping* e a qualidade de vida dos doentes com DP com critérios para a cirurgia funcional do núcleo sub-talâmico, confirmando que a depressão pode ser melhorada quer com a Dopa quer com a cirurgia funcional. Estes autores referem que a sua experiência clínica fá-los concluir que os doentes que foram tratados com Estimulação Cerebral Profunda tinham expectativas irrealistas, pois apresentavam, após 12 meses, um desapontamento com o resultado. Isto porque, os doentes consideram a estimulação como um processo “mágico” que lhes vai libertar da incapacidade física. Quando são confrontados com a realidade ficam desapontados.

Embora na nossa população não haja nenhum estudo específico destes aspectos, quando tentamos perceber a opinião do doente acerca da cirurgia, verificamos que embora estejam satisfeitos referem sempre que

esperavam mais. Por vezes alguns familiares criam igualmente expectativas erradas acerca dos efeitos desta intervenção e criam-se disfunções conjugais e familiares por este motivo.

A informação dada pelos neurologistas é fundamental, mas a forma como os doentes a interpretam é ainda mais importante. Muitas vezes os doentes ouvem aquilo que querem ouvir e não o que lhes é transmitido, ou seja, que após a cirurgia vão retomar a sua vida tal e qual como era antes de ter DP. Esta visão irrealista acerca da Estimulação Cerebral Profunda é um fenómeno que os psicólogos cognitivos descrevem como distorção cognitiva, o que leva à necessidade de preparar antes da intervenção os doentes para os efeitos da cirurgia. Este papel de esclarecimento e informação compete ao neurologista, mas o psicólogo tem um papel fundamental neste processo de preparação no sentido de trabalhar com o doente e familiar as estratégias de *coping* focadas nas expectativas de ambos.

Em relação às estratégias de *coping* que os doentes com DP habitualmente utilizam, *Montel e Bungener*⁽¹⁴⁾ verificaram no seu estudo que existe uma diferença significativa entre as estratégias emocionais e instrumentais. Doentes que esperam pela cirurgia usam mais estratégias de *coping* instrumentais do que aqueles que não têm critérios para a cirurgia funcional. Este resultado poderá ser devido ao facto dos doentes antes da cirurgia procurarem muita informação acerca da doença e do procedimento cirúrgico. Resumidamente, todos estes doentes beneficiam duma intervenção psicológica focada nas estratégias de *coping* de forma a adaptarem-se melhor aos seus estilos de *coping*. É útil nos doentes que não reúnem critérios para a cirurgia, pois têm que adaptar-se à incapacidade motora todos os dias, e igualmente para aqueles que esperam pela cirurgia nos quais podemos ajudar não só a que mantenham expectativas realistas acerca do procedimento mas também nos já operados a adaptarem-se à sua nova vida e por vezes há algum desapontamento devido às suas expectativas exageradamente optimistas.

Depois da cirurgia

Nos últimos anos diversos estudos têm demonstrado que a estimulação do núcleo sub-talâmico pode induzir alterações de humor e alterações comportamentais. Os sintomas psiquiátricos mais comuns reportados na literatura são a apatia, labilidade emocional, a desinibição ⁽¹⁵⁾, a depressão e a hipomania ⁽¹⁶⁾.

A apatia é o sintoma que ocorre mais a longo prazo após a cirurgia. É muito comum na DP independentemente ou em coexistência com a depressão ⁽¹⁷⁾, e é frequentemente mais referida pelos cuidadores do que pelos próprios doentes ⁽¹⁸⁾. Alguns estudos revelaram que a apatia tem um impacto directo na qualidade de vida dos doentes estimulados e nos cuidados pós-operatório.

Quando os doentes apresentam alterações comportamentais prévias têm risco acrescido de sofrer deterioração após a cirurgia ⁽¹⁹⁾. Já outros factores podem estar associados ao aparecimento das alterações psiquiátricas como demonstrou *Drapier e colaboradores* ⁽¹⁶⁾ ao confirmarem a piora da apatia após a cirurgia do núcleo sub-talâmico em relação à localização dos eléctrodos. Os eléctrodos em doentes em que pioraram a apatia estão localizados mais medial e ventralmente.

O suicídio é outro aspecto a que devemos estar atentos, visto que há estudos multicêntricos que referem uma taxa de suicídio após a cirurgia funcional de 0,45% e 0,90% de tentativas de suicídio ^(20,21). Na nossa série tivemos a ocorrência de três casos de ideação suicida (3%) sendo uma percentagem significativamente alta em relação à população portuguesa (0,25%). Verificou-se igualmente que o suicídio está associado à depressão pós-operatória, o que salienta a importância da avaliação e tratamento da depressão. Recomenda-se que essa avaliação seja multidisciplinar e contínua.

Avaliação Psicométrica dos Sintomas Psicológicos

Pelo facto de ser difícil diagnosticar a sintomatologia psicológica nestes doentes torna-se pertinente a utilização de instrumentos padronizados e estandardizados para a avaliação destes mesmos sintomas (Tabela 3).

TABELA 3 | Questionários e testes para avaliar a sintomatologia psicológica

SINTOMAS PSICOLÓGICOS / PSICOPATOLÓGICOS	
Beck Depression Scale (BDI) ^{39,40}	Avalia a experiência subjectiva dos sintomas depressivos; Utilizando a versão experimental de <i>McIntyre & McIntyre</i> (1995).
Brief Symptom Inventory (BSI) ⁴¹	<i>Checklist</i> que avalia aspectos psicopatológicos; Utilizámos a versão de <i>Canavarro</i> (1995).
Escala de Depressão Geriatria (GDS) ⁴³	Avalia a depressão no idoso.
Questionário Estado de Saúde SF-36 ⁴²	Avalia a qualidade de vida.
MMPI-2 ⁴⁴	Avalia o perfil de personalidade.

Desde o início (2002) da Cirurgia Funcional em doentes com Doença de Parkinson na Unidade de Doenças do Movimento e Cirurgia Funcional do Hospital de S. João, para além de se realizar a avaliação das funções cognitivas também se avaliava a sintomatologia depressiva aplicando o Inventário de Depressão *Beck* e a Escala Geriatria de Depressão. Iniciámos em 2007 a aplicação do *Brief Symptom Inventory* para obtermos uma avaliação da sintomatologia psicopatológica mais abrangente e de forma *screening*. Quando em conjunto com a psiquiatria verificamos necessidade de obter um perfil de personalidade mais detalhado optamos por uma avaliação específica com o *Minnesota Multifasic Personality Inventory-2*.

É indiscutível que a estimulação no núcleo sub-talâmico consegue um benefício motor muito significativo, mas também pode induzir o aparecimento de alterações psíquicas, comportamentais e sociais. Para além das melhorias motoras a nossa equipa de cirurgia funcional pretende minimizar estas alterações de modo a melhorar a qualidade de vida dos doentes e cuidadores ao nível das actividades funcionais e afectivas. Assim, esta avaliação breve da sintomatologia psicopatológica é efectuada quer antes quer depois da cirurgia de forma a orientarmos os doentes e família para uma intervenção psicoterapêutica.

Intervenção Neuropsicológica

Devido à diversidade de reacções emocionais, alterações cognitivas

e comportamentais associadas à doença do movimento, recorreremos frequentemente a uma diversidade de intervenções: (1) Terapia e Aconselhamento Psicológico (Terapia individual), (2) Terapia de casal, (3) Grupos de suporte e (4) Reabilitação cognitiva.

Em muitos dos efeitos psicológicos na doença de Parkinson como de outras doenças do movimento o aconselhamento e o acompanhamento psicoterapêutico são o tratamento mais adequado. Um acompanhamento efectivo serve para reduzir a severidade dos seguintes problemas psicológicos associados à doença: (1) Depressão, (2) Falta de motivação, (3) Falta de expressão emocional, (4) Ansiedade social e (5) *Stress* devido ao aumento e severidade dos sintomas motores.

O acompanhamento psicoterapêutico individual/casal poderá ajudar a que o doente adopte novas e mais adequadas estratégias de *coping*. Neste sentido, o acompanhamento individual poderá dirigir a sua intervenção na: (1) Resolução de problemas, (2) Auto-estima, (3) Organizar o dia-a-dia (Gestão e Reestruturação do tempo), (4) Melhorar o suporte social (evitar isolamento), (5) Controlar Ansiedade (Relaxamento e monitorização), (6) Assertividade (melhorar a comunicação) e (7) Técnicas de *coping* (atitude positiva, exercício físico, dieta, visitas regulares ao médico).

No pós-operatório o doente é avaliado ao nível motor, cognitivo e emocional, sendo que a reabilitação não deverá ser exclusivamente física. O treino cognitivo através de estimulação cognitiva e/ou reabilitação cognitiva é um meio terapêutico que pode ser útil na manutenção e recuperação das capacidades cognitivas alteradas, bem como na aprendizagem de novas estratégias cognitivas compensatórias. Por outro lado, o acompanhamento psicológico é um complemento terapêutico que vai auxiliar o doente nas dificuldades práticas da gestão do seu dia-a-dia, na construção de uma nova imagem de si e para os outros, no controlo da ânsia de recuperar o “tempo perdido”, bem como treinar novas formas de comunicação de maneira a deixar de ser o dependente e tornar-se autónomo e membro efectivo e afectivo do núcleo familiar.

Em suma, a avaliação neuropsicológica ajuda a seleccionar os melhores candidatos, mas não só. Mesmo os bons candidatos continuam a ter cognição, emoção e comportamento que por diversos factores podem ser alterados. Numa equipa de cirurgia funcional o psicólogo clínico tem um

papel importante pois conhecendo a história pessoal e da doença pode desenhar pré e pós-cirurgia programas e/ou metodologias psicoterapêuticas tendo como alvo o ajustamento à doença promovendo a qualidade de vida dos doentes e seus cuidadores.

Caso Clínico

Doente do sexo masculino, com 59 anos, casado, 4º ano de escolaridade e reformado há 4 anos por invalidez, dextro. Observado, pela 1ª vez, na consulta em Nov/2009, com um diagnóstico de Doença de Parkinson em estágio avançado (evolução de cerca de 25 anos). No rastreio da função cognitiva, apresentou um MMSE de 22 em 30 valores, incluindo perda de valores na orientação temporal e defeito de compreensão, uma FAB de 10 em 18 valores e uma prova do desenho do relógio significativamente alterada, tanto a nível da capacidade visuo-constructiva como da abstracção, sugerindo presença de defeito em múltiplos domínios da cognição. Em consulta de neurologia foi colocada a hipótese da medicação dopaminérgica não se encontrar optimizada, bem como a presença de medicação anticolinérgica (cloridrato de triexifenidil, Artane®) poder interferir no desempenho cognitivo.

Foi submetido a um curto internamento, em Mar/2010, de forma a efectuar prova da dopa e nova avaliação cognitiva, já sem efeito de medicação anticolinérgica. Na prova da dopa obteve um benefício de 59%, sendo considerado um bom candidato sob o ponto de vista motor. Na reavaliação do estado mental apresentou melhoria do MMSE com um desempenho ligeiramente superior ao da primeira avaliação, com valores dentro da normalidade, mas ainda clinicamente inferior ao esperado (25 em 30; limiar para defeito cognitivo). A pontuação da DRS-2 foi de 103 em 144 valores correspondendo a defeito grave em múltiplos domínios da cognição. Apesar da ausência de dados normativos para a população portuguesa, a experiência clínica obtida com a escala, em doentes com DPI, diz-nos que de facto, este resultado corresponde a um desempenho significativamente inferior ao esperado para o seu grupo padrão. Manteve alteração significativa em tarefas associadas às funções executivas frontais (FAB de 10 em 18 valores e prova do relógio com defeito de construção e abstracção). Apesar destes resultados optou-se pela realização do protocolo cognitivo mais extenso de forma a não restarem dúvidas sobre o seu funcionamento cognitivo.

Na avaliação mais detalhada apresentou alteração significativa em tarefas de atenção e associadas às funções executivas frontais (memória de dígitos, fluência lexical, *teste de Stroop*), em tarefas de memória verbal associativa, com alteração na aprendizagem verbal, evocação diferida e sem benefício significativo com o recurso a formatos de reconhecimento, e em tarefas de reconhecimento visual, confirmando a presença de defeito em múltiplos domínios da cognição. A par dos resultados objectivos, reconheceu a presença de alterações de memória e períodos de confusão mental.

Face aos resultados objectivos, foi considerado pela equipa não reunir critérios neuropsicológicos para indicação de ECP tendo sido proposta, em alternativa, colocação de bomba perfusora de duodopa.

Referências Bibliográficas

1. Tröster AI, McTaggart AB, Heber IA. Neuropsychological issues in deep brain stimulation of neurological and psychiatric disorders. In: Tarsy D, Vitek JL, Starr PA, Okun MS, eds. *Current Clinical Neurology: deep brain stimulation in neurological and psychiatric disorders*. Totowa, NJ: *Humana Press*, 2008:399-433.
2. Saint-Cyr JA, Trépanier LL. Neuropsychological considerations in movement disorder surgery. In: Lozano AM, ed. *Movement Disorder Surgery*. Basel: Karger, 2000:266-271.
3. Pilon B. Neuropsychological assessment for management of patients with deep brain stimulation. *Movement Disorders* 2002; **17**(3):S116- S122.
4. Tröster AI, Fields JA. The role of neuropsychological evaluation in the neurosurgical treatment of movement disorders. In: Tarsy D, Vitek JL, Lozano, AM, eds. *Surgical Treatment of Parkinson's Disease and Other Movement Disorders*. Totowa, NJ: *Humana Press*, 2003:213-240.
5. Lang AE, Houeto J, Krack P, *et al.* Deep brain stimulation: pre-operative issues. *Movement Disorders* 2006;21(14):S171-S196.
6. Okun MS, Ramon LR, Mikos A, *et al.* Deep brain stimulation and the role of the neuropsychologist. *The Clinical Neuropsychologist* 2007; **21**:162-189.
7. Rodriguez R, Fernandez H, Haq I, Okun M. Pearls in patient selection for deep brain stimulation. *The Neurologist* 2007; **13**:253-260.
8. Defer GL, Widner H, Marie RM, *et al.* Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease (CAPSIT-PD). *Movement Disorders* 1999; **14**(4):572-84.
9. Lima CF, Meireles FP, Fonseca R, Castro SL, Garrett, C. The Frontal Assessment Battery (FAB) in Parkinson's disease and correlations with formal measures of executive functioning. *Journal of Neurology* 2008; **255**(11):1756-1761.
10. Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. *Movement Disorders* 2002, **17**: 60-67.
11. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, *et al.* Range of neuropsychiatric disturbance in patients with Parkinson's Disease. *Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry* 1999, **67**:492-496.

12. Voon V, Kubu C, Krack P, *et al.* Deep Brain Stimulation: Neuropsychological and Neuropsychiatry Issues. *Movement disorders* 2006, **21** (suppl 14): S305-S326.

13. Montel S, Bungener C. Coping and quality of life of patients with Parkinson disease who have undergone deep brain stimulation of the sub thalamic nucleus. *Surgical Neurology* 2009, **72**:105-111.

14. Montel S, Bungener C. What relation is there between Deep Brain Stimulation and coping strategies in Parkinson's disease? *Movement disorders*, 2008, 3, **2**:1780-1784.

15. Saint-Cyr JA, Trépanier L, Kumar R, Lozano A, Lang A. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain* 2000, **123**: 2091-2108.

16. Drapier D, Drapier S, Sauleau P, *et al.* Does subthalamic nucleus stimulation induce apathy in Parkinson's disease? *Journal Neurology* 2006; **253**:1083–1091.

17. Funkiewiez A., Ardouin C, Caputo E, *et al.* Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive unction, mood and behaviour in PD. *Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry* 2004, **75**: 834-839.

18. Dujardin K, Sockeel P, Delliaux M, *et al.* Apathy may herald Cognitive declineand dementia in Parkinson's disease. *Movement disorders*. 2009; **24** (6): 2391-2397.

19. Temel Y, Kessels A, Tan S, *et al.* Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: A systematic review. *Parkinsonism and Related Disorders* 2006; **12**:265–272.

20. Voon V, Krack P, Lang A, *et al.* A multi centre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkikson's disease. *Brain* 2008; **131**:2720-2728.

21. Rodrigues A, Rosas MJ, Gago M, *et al.* Suicide attempts after subthalamic nucleus stimulation for Parkinson´s Disease. *European Neurology* 2010; **63**:176-179.

3.2 A Psiquiatria

Andreia Norton, João Massano

Há um interesse crescente nos efeitos não motores da Estimulação Cerebral Profunda (ECP) e as suas consequências na vida dos doentes. Neste texto abordaremos os aspectos psiquiátricos relacionados com a ECP, em particular na DP, nomeadamente as implicações na selecção dos doentes para cirurgia funcional e os efeitos neuro-psiquiátricos da ECP.

Sintomas Psiquiátricos na Doença de Parkinson (DP)

Os sintomas psiquiátricos (ou neuro-psiquiátricos) são comuns na DP e provocam grande incapacidade, diminuição marcada da qualidade de vida e desgaste dos cuidadores. Mais de 60% dos doentes terão um ou mais destes sintomas ao longo do curso da doença, como perturbações do humor (depressão, mania), ansiedade, deterioração cognitiva, apatia, psicose e alterações do sono ⁽¹⁾. Mais recentemente, têm sido descritas perturbações do controlo dos impulsos e uma síndrome de desregulação dopaminérgica, caracterizada pelo consumo excessivo de medicação para além da necessária a um controlo óptimo dos sintomas motores ⁽²⁾. Os sintomas psiquiátricos estão associados aos processos neurodegenerativos, às medicações usadas no tratamento e a factores psicossociais ⁽³⁾.

Aspectos Psiquiátricos Gerais na Selecção dos Doentes

A selecção dos doentes deverá ser feita por uma equipa multidisciplinar constituída por profissionais com experiência clínica nesta área, cuja coordenação permita uma abordagem integrada do doente no sentido de maximizar os benefícios e minimizar os riscos da cirurgia. Ao Psiquiatra cabe identificar as perturbações psiquiátricas, sobretudo as que podem agravar com a ECP. Os doentes com patologia psiquiátrica grave actual, perturbações de personalidade graves e demência são maus candidatos para ECP nas doenças do movimento ⁽⁴⁾. Na maioria dos centros onde se faz cirurgia funcional, a observação psiquiátrica incide apenas sobre os doentes com patologia evidente, mas a observação universal seria provavelmente o procedimento ideal.

Influência da localização dos eléctrodos nos efeitos neuro- -psiquiátricos

O alvo anatómico da ECP parece ter influência no surgimento de efeitos neuro-psiquiátricos que, na literatura, têm sido mais frequentemente associados com a estimulação do núcleo sub-talâmico (NST), comparativamente com o globo pálido interno (GPi), na DP. O NST é um núcleo pequeno e de anatomia inter-individual algo variável, sendo subdividido em três regiões funcionais: motora, associativa e límbica⁽⁵⁾. As diferenças de resultados obtidos para cada doente podem, pelo menos em parte, ser devidas a subtis variações anatómicas, a diferenças na colocação do eléctrodo ou à disseminação da corrente para estruturas adjacentes⁽³⁾. Presumivelmente, a estimulação da região límbica do NST (região medial e anterior) pode resultar mais facilmente no aparecimento de sintomas psiquiátricos. As consequências psiquiátricas resultantes da estimulação do GPi, e sobretudo do núcleo ventro-intermédio (Vim) do tálamo, têm sido menos estudadas, o que pode resultar numa taxa aparentemente maior de efeitos psiquiátricos com a estimulação do NST. Por outro lado, a ECP do NST tem sido associada a uma maior redução das medicações dopaminérgicas do que a do GPi, e sintomas como depressão e apatia têm sido relacionados com a retirada destes fármacos após a cirurgia, o que poderá também explicar esta associação⁽⁶⁾. Os dados do primeiro grande ensaio aleatorizado e com dupla ocultação de ECP (NST *versus* GPi) na DP indicam que ambos os grupos melhoraram de forma similar do ponto de vista motor, mas os doentes com estimulação do GPi tiveram uma melhoria discreta do humor, que piorou ligeiramente no grupo sob estimulação do NST⁽⁷⁾. É prematuro considerar que o GPi é um alvo melhor para doentes deprimidos do que o NST, mas estes dados devem ser tidos em conta em futuras análises e ensaios clínicos.

Efeitos Neuro-Psiquiátricos da ECP na DP

Depressão

No período pós-operatório imediato de ECP no NST foi registado um aumento da reactividade emocional ou resposta emocional excessiva

congruente com o humor, em resposta a estímulos *minor*, em 75% dos doentes. A documentação de episódios depressivos foi feita em 1,5% a 25% dos casos, com aparecimento dos sintomas no curso dos primeiros dois meses pós-operatórios ⁽³⁾. Uma recente meta-análise concluiu que a prevalência de depressão como efeito adverso da cirurgia é de 2-4% ⁽⁸⁾. Estudos onde foi avaliado o estado de humor dos doentes mostra melhoria dos sintomas depressivos após ECP ^(3,8). Nalguns casos pode surgir depressão após ECP, sobretudo nos primeiros meses, que parece dever-se, pelo menos em parte, à diminuição da medicação dopaminérgica, podendo melhorar com o aumento da dose ⁽⁹⁾. Os sintomas depressivos que perduram ou ocorrem tardiamente estarão provavelmente mais associados a vulnerabilidades prévias, o curso natural da doença, a incapacidade provocada por esta e factores psicossociais ⁽³⁾. Alguns doentes sofrem efeitos agudos no humor quando a estimulação no NST é ligada, ou a voltagem aumentada, embora estes achados sejam pouco frequentes e transitórios ^(3,9).

Mania/hipomania

As queixas de mania/hipomania (euforia, irritabilidade, aumento das actividades motora e psíquica, verborreia, diminuição da necessidade de dormir) raramente são expressadas pelos doentes no período pós-operatório, porque estão associadas a uma melhoria no envolvimento em actividades diárias. A hipomania pós-operatória transitória tem sido documentada em 4% a 15% dos doentes após estimulação do NST, habitualmente ocorrendo nos primeiros três meses após a cirurgia ^(3,9). Os sintomas de mania/hipomania poderão estar relacionados com a estimulação de regiões límbicas do NST, embora a envolvimento de estruturas vizinhas como o hipotálamo lateral e projecções da área tegmental ventral não possa ser excluída ⁽³⁾. A euforia poderá também relacionar-se com uma reacção psicológica à melhoria induzida pela cirurgia na vida da pessoa. Os sintomas de mania/hipomania têm sido associados com a medicação dopaminérgica e com a ECP, que poderão actuar de forma sinérgica. Assim, a mania pós-operatória melhora com a diminuição da medicação ou da estimulação, ou com a mudança de estimulação para contactos mais superiores ^(3,9). Alguns doentes com sintomas de mania/hipomania pós-operatória têm história prévia de depressão, labilidade emocional, antecedentes de mania/hipomania induzida

pela medicação, ou história familiar de Perturbação Bipolar, achados que sugerem o papel de uma potencial vulnerabilidade pré-mórbida ⁽³⁾.

Suicídio

O suicídio (tentado ou consumado) é o evento mais grave que pode ocorrer após a ECP, a par com a morte por complicações cirúrgicas. Numa série de estudos não controlados a taxa de suicídios e tentativas de suicídio após ECP variou entre os 0,5% e 2,9% ⁽³⁾. Num recente estudo retrospectivo, multicêntrico, envolvendo 55 centros de cirurgia funcional (população total de 5311 doentes), as taxas de suicídio e tentativas de suicídio foram, respectivamente, de 0,45% (n=24) e 0,90% (n=48) em doentes submetidos a estimulação do NST ⁽¹⁰⁾. A taxa de suicídio no primeiro ano após cirurgia (0,26%) foi mais elevada que as taxas de mortalidade padronizadas por suicídio para cada país e permaneceu elevada ao quarto ano após ECP (0,04%). Demonstrou-se que a presença de depressão pós-operatória, ser solteiro, a história prévia de perturbação do controlo dos impulsos ou o uso compulsivo de medicação e apatia pós operatória são factores preditivos independentes para comportamento suicida. As tentativas de suicídio foram associadas a idade mais jovem, início mais precoce dos sintomas e tentativa prévia de suicídio. Após uma rigorosa correcção estatística para comparações múltiplas, apenas a depressão pós-operatória se associou ao risco de comportamento suicida ⁽¹⁰⁾. No nosso grupo de doentes houve 3,0% de tentativas de suicídio (nenhuma consumada), valor muito superior ao estimado para a taxa de suicídio em Portugal (0,25%) ⁽¹¹⁾. Estes achados representam bons argumentos para que os doentes sejam avaliados no pré-operatório no sentido de detectar depressão e ideação suicida, uma vez que o suicídio é um dos riscos preveníveis mais importantes da ECP.

Ansiedade

Este é um sintoma comum na DP e pode surgir muitas vezes associada aos períodos de flutuação motora, particularmente em fases de *off*. Numa recente meta-análise de resultados da ECP na DP foi demonstrada uma diminuição da ansiedade em todas as séries clínicas que mediram este sintoma, mas a ansiedade também foi reportada como efeito adverso da ECP em 0,3-0,6% dos casos ^(8,9).

Apatia

A apatia caracteriza-se por perda de motivação e iniciativa, com diminuição do interesse e resposta aos estímulos internos ou externos. Pode surgir isoladamente ou associada a depressão, disfunção cognitiva (mais frequente) ou traços de personalidade específicos⁽⁹⁾. Um estudo comparando a apatia com a ECP ligada ou desligada verificou uma melhoria subjectiva com a estimulação ligada; os casos com melhoria na apatia tinham menor duração da doença e um parkinsonismo menos grave, mas este estudo está limitado pela natureza subjectiva do auto-relato e a ausência de avaliação pré-operatória deste sintoma⁽¹²⁾.

A apatia transitória observada no período pós-operatório imediato pode estar relacionada com a retirada da medicação dopaminérgica e responde habitualmente ao aumento da medicação. Por outro lado, sintomas mais permanentes de apatia estão documentados após ECP na DP (NST), sendo um dos sintomas mais reportados a longo prazo. É ainda incerto se a apatia surge secundariamente à ECP ou se é resultado da progressão da doença⁽⁹⁾.

Psicose

O aparecimento de alucinações visuais foi descrito após ECP no NST, que melhoram com diminuição da levodopa ou da estimulação e a prescrição de anti-psicóticos, como a clozapina⁽³⁾. Os sintomas psicóticos surgiram em 0,6-1,2% dos doentes com estimulação do NST⁽⁸⁾. As alucinações de aparecimento tardio parecem estar associadas aos processos patológicos da DP e à escalada da medicação dopaminérgica. Não se sabe se os sintomas psicóticos pré-operatórios poderão condicionar um maior risco pós-operatório para estes sintomas.

Sono

Os doentes com DP podem apresentar diversas perturbações do sono como insónia, sonolência diurna excessiva, fragmentação do sono, síndrome de pernas inquietas, movimentos periódicos dos membros no sono (MPMS) e perturbação do comportamento do sono REM (PCS-REM)⁽¹³⁾. Em pequenos estudos que avaliaram o sono após ECP no NST foi verificada uma melhoria subjectiva e objectiva da qualidade do sono. No entanto, a PCS-REM e os MPMS não melhoraram⁽¹⁴⁾.

Perturbação do controlo dos impulsos e síndrome de desregulação dopaminérgica

Estas situações têm sido cada vez mais reconhecidas em doentes com DP. Os factores de risco incluem sexo masculino, aparecimento dos sintomas de DP em idade mais jovem, história familiar de abuso de substâncias, uso de agonistas dopaminérgicos e doses mais elevadas de medicação dopaminérgica ⁽²⁾.

Não é claro de que forma a ECP poderá afectar estes sintomas, uma vez que há casos documentados de resolução dos sintomas ou de surgimento dos mesmos após ECP ^(3,9,15). Tendo em conta a potencial interacção entre a ECP e a medicação dopaminérgica, é sugerida uma avaliação pré-operatória cuidadosa destes doentes e uma redução da medicação dopaminérgica após a cirurgia, bem como um seguimento próximo após a mesma. Os doentes e os cuidadores devem ser alertados para este tipo de sintomas.

Efeitos Neuro-Psiquiátricos da ECP na Dystonia

São menos conhecidos que na DP. Globalmente, os dados indicam uma melhoria da depressão, a par com a melhoria motora e da qualidade de vida, após estimulação do GPi em várias formas de dystonia, incluindo generalizada primária, cervical primária e tardia ^(16,17). À semelhança do que acontece na ECP do NST na DP, existem também casos relatados de tentativas de suicídio após ECP do GPi na dystonia ⁽¹⁸⁾, mas o risco nesta situação é mais enigmático do que na DP. Poderá haver relação com o posicionamento dos eléctrodos no GPi, os parâmetros de estimulação, a adaptação do doente à nova condição de vida ou à falência da ECP como solução para o tratamento da dystonia. Não há linhas de orientação consensuais relativamente à ECP nas dystonias no que diz respeito às co-morbilidades psiquiátricas. Por analogia com a DP, os doentes com depressão grave devem ser tratados antes da cirurgia e ser seguidos por um psiquiatra familiarizado com doenças do movimento.

Efeitos Neuro-Psiquiátricos da ECP no Tremor

A literatura é escassa nesta área, embora haja alguns dados relativos ao tremor essencial. *Fields et al.* mostraram que os doentes com tremor essencial obtiveram

melhorias significativas do humor e da ansiedade aos 12 meses após ECP do Vim, acompanhando os benefícios motores e na qualidade de vida ⁽¹⁹⁾. Mais recentemente, um outro estudo demonstrou melhoria significativa de variáveis relacionadas com a ansiedade, mas não houve alteração nos sintomas depressivos ⁽²⁰⁾.

Intervenções Pré-Operatórias: recomendações práticas

As recomendações do *Consensus on Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease* ⁽⁴⁾ sugerem que as contra-indicações psiquiátricas para ECP devam incluir: perturbações psicóticas primárias e perturbação bipolar descompensadas, depressão grave e refractária ao tratamento adequado, abuso de substâncias significativo e perturbações de personalidade graves. Os doentes com tentativas prévias de suicídio ou ideação suicida devem ser referenciados a um Psiquiatra para avaliação formal. Antes de propor a cirurgia deve avaliar-se a presença de depressão, ansiedade, apatia, síndrome de desregulação dopaminérgica, hipomania/mania, sintomas psicóticos e risco de suicídio. No que diz respeito à ECP do NST ou GPi na DP recomenda-se que a presença e gravidade de sintomas psiquiátricos prévios e actuais (duração, necessidade de tratamento ou hospitalização, adesão ao tratamento, tentativas de suicídio ou ideação suicida, alterações comportamentais) sejam avaliadas. Estas recomendações não estão necessariamente indicadas no caso da ECP noutras doenças ou alvos, mas todos os doentes com patologia psiquiátrica devem ser formalmente avaliados. Os doentes com depressão grave não devem ser operados até que a depressão esteja tratada de forma satisfatória. A inclusão de doentes com quadros pré-operatórios graves de mania, psicose ou de síndrome de desregulação dopaminérgica depende da gravidade dos sintomas prévios, grau de associação com a terapêutica e factores de natureza individual. É essencial usar critérios de diagnóstico apropriados e escalas de avaliação validadas. As escalas de avaliação da depressão foram validadas para rastreio, mas não para o diagnóstico na DP e deve ter-se em conta que os pontos de corte usados nesta doença são diferentes dos da população geral, pelo que a entrevista clínica psiquiátrica semi-estruturada usando critérios validados de diagnóstico (e.g. DSM-IV), é o método padrão para o diagnóstico de depressão na DP ⁽²¹⁾. Os doentes devem ser avaliados *in situ* e deve recolher-se informações junto da família. Outros factores importantes são a motivação

do doente para aderir ao seguimento pós-operatório, as estratégias de adaptação à situação clínica e a presença de suporte social adequado. A decisão de prosseguir para ECP deve ser individualizada e baseada na gravidade dos sintomas e na resposta ao tratamento adequado. As intervenções práticas recomendadas na fase pré-cirúrgica são referidas no Quadro 1.

Conclusões

A ECP tem, do ponto de vista psiquiátrico, boa relação risco-benefício em doentes bem seleccionados. Poderão surgir sintomas psiquiátricos no pós-operatório, que poderão estar relacionados com vários factores incluindo aspectos clínicos pré-operatórios, a própria cirurgia/estimulação, modificações pós-operatórias da terapêutica farmacológica, aspectos psicossociais de ajustamento após a cirurgia e progressão da doença de base. Muitos sintomas são transitórios, tratáveis e potencialmente preveníveis. Idealmente, a avaliação psiquiátrica é recomendada para muitos doentes e talvez devesse ser feita de forma sistemática. A abordagem multi-disciplinar destes casos é fundamental para a selecção adequada dos doentes e as intervenções pré e pós-operatórias recomendadas permitem melhorar os resultados obtidos.

QUADRO 1 | Avaliação e intervenções psiquiátricas pré-operatórias para ECP na Doença de Parkinson (baseado nas referências 6 e 7)

<p>DEPRESSÃO: ACTUAL História Clínica; Escala de Rastreo e Avaliação (e.g. HADS, MADRS, BDI)</p>	<p>Moderada: decisão baseada em factores individuais; ponderar terapêutica anti-depressiva.</p> <p>Grave: referenciar a Psiquiatria; ECP apenas quando a depressão estiver tratada; profilaxia com terapêutica AD; continuar terapêutica AD no pós-operatório; seguimento psiquiátrico pós-operatório; redução gradual da medicação dopaminérgica no pós-operatório. Contra-indicações para ECP: doentes com elevado risco suicida, depressão grave sem resposta ao tratamento.</p>
<p>DEPRESSÃO: NO PASSADO História Clínica</p>	<p>Ligeira (episódio único, com remissão com anti-depressivos ou psicoterapia): prosseguir para cirurgia.</p> <p>Moderada a grave: referenciar a Psiquiatria; continuar terapêutica AD no pós-operatório; seguimento psiquiátrico pós-operatório; redução gradual da medicação dopaminérgica no pós-operatório.</p>
<p>HIPOMANIA/MANIA História Clínica</p>	<p>Perturbação Bipolar: se estabilizada a decisão é baseada em factores individuais e no adequado seguimento psiquiátrico pós-operatório; se grave e não estabilizada: contra-indicação para ECP.</p> <p>História prévia de hipomania/mania induzida pela medicação: psicoeducação do doente e família para potenciais recaídas; seguimento pós-operatório próximo (contacto pelo menos uma vez a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses após cirurgia).</p> <p>Episódio actual: diminuir a dose total de medicação dopaminérgica, diminuir ou descontinuar medicações associadas; prosseguir para cirurgia após estabilização; seguimento pós-operatório próximo.</p>
<p>IDEAÇÃO SUICIDA</p>	<p>Referenciar para Psiquiatria, para avaliação da gravidade, necessidade de intervenção e determinação de contra-indicação para cirurgia.</p>
<p>PSICOSE/ALUCINAÇÕES História Clínica</p>	<p>Avaliar sempre a existência de défices cognitivos.</p> <p>Leve (sintomas infrequentes, não afectando o comportamento): considerar tratamento profiláctico com anti-psicótico atípico (clozapina/quetiapina); decisão baseada em factores individuais.</p> <p>Moderada a grave: decisão depende de vários factores como: estado cognitivo, grau de associação dos sintomas com medicação dopaminérgica (ou grau de melhoria esperado com a diminuição da medicação dopaminérgica), resposta aos anti-psicóticos atípicos (clozapina, quetiapina), suporte sócio-familiar, possibilidade de seguimento psiquiátrico no pós-operatório.</p> <p>Perturbação psicótica primária não estabilizada: contra-indicação para ECP.</p>
<p>PERTURBAÇÃO DO CONTROLO DOS IMPULSOS RELACIONADA COM A MEDICAÇÃO</p>	<p>Avaliar possível relação com a medicação (i.e. relação temporal); diminuição ou suspensão da medicação implicada; se as alterações na medicação não forem toleradas ou o comportamento persistir, pode prosseguir-se com cautela para a cirurgia, sob consentimento informado pelos potenciais riscos de persistência de sintomas comportamentais. A decisão depende de factores como estado cognitivo, associação provável com medicação dopaminérgica, capacidade de controlo comportamental, suporte sócio-familiar; possibilidade de seguimento psiquiátrico no pós-operatório.</p>

AD: Anti-depressivo; BDI: *Beck Depression Inventory*; ECP: Estimulação Cerebral Profunda; HADS: *Hamilton Anxiety and Depression Scale*; MADRS: *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*.

Referências Bibliográficas

1. Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; **24**(15):2175-2186.
2. Voon V, Fernagut PO, Wickens J, *et al.* Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol* 2009; **8**(12):1140-1149.
3. Voon V, Kubu C, Krack P, *et al.* Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues. *Mov Disord* 2006; **21**(S14):S305-326.
4. Lang AE, Houeto J-L, Krack P, *et al.* Deep brain stimulation: preoperative issues. *Mov Disord* 2006; **21**(S14):S171-196.
5. Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, *et al.* Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol* 2009; **8**(12):1128-1139.
6. Krack P, Fraix V, Mendes A, *et al.* Postoperative management of subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; **17**(S3):S188-197.
7. Follett KA, Weaver FM, Stern M, *et al.* Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010; **362**(22):2077-2091.
8. Appleby BS, Duggan PS, Regenberg A, *et al.* Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: A meta-analysis of ten years' experience. *Mov Disord* 2007; **22**(12):1722-1728.
9. Volkmann J, Daniels C, Witt K. Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2010; **6**(9):487-498.
10. Voon V, Krack P, Lang AE, *et al.* A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain* 2008; **131**(Pt10):2720-2728.
11. Rodrigues AM, Rosas MJ, Gago MF, *et al.* Suicide attempts after subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Eur Neurol* 2010; **63**(3):176-179.
12. Czernecki V, Pillon B, Houeto JL, *et al.* Does bilateral stimulation of the subthalamic nucleus aggravate apathy in Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; **76**(6):775-779.

13. Menza M, Dobkin RD, Marin H, *et al.* Sleep disturbances in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; **25**(S1):S117-122.

14. Cicolin A, Lopiano L, Zibetti M, *et al.* Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on sleep architecture in parkinsonian patients. *Sleep Med* 2004; **5**(2):207-210.

15. Lim SY, O'Sullivan SS, Kotschet K, *et al.* Dopamine dysregulation syndrome, impulse control disorders and punding after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2009; **16**(9):1148-1152.

16. Hälbig TD, Gruber D, Kopp UA, *et al.* Pallidal stimulation in dystonia: effects on cognition, mood, and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; **76**(12):1713-1716.

17. Kiss ZH, Doig-Beyaert K, Eliasziw M, *et al.* The Canadian multicentre study of deep brain stimulation for cervical dystonia. *Brain* 2007; **130**(Pt11):2879-2886.

18. Foncke EM, Schuurman PR, Speelman JD. Suicide after deep brain stimulation of the internal globus pallidus for dystonia. *Neurology* 2006; **66**(1):142-143.

19. Fields JA, Tröster AI, Woods SP, *et al.* Neuropsychological and quality of life outcomes 12 months after unilateral thalamic stimulation for essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; **74**(3):305-311.

20. Graff-Radford J, Foote KD, Mikos AE, *et al.* Mood and motor effects of thalamic deep brain stimulation surgery for essential tremor. *Eur J Neurol* 2010; **17**(8):1040-1046.

21. Schrag A, Barone P, Brown RG, *et al.* Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2007; **22**(8):1077-1092.

3.3 A Imagiologia

Margarida Ayres Basto, Carina Reis

Introdução

A neuroimagem é um dos pilares da cirurgia funcional, sendo não só co-responsável na selecção pré-operatória de potenciais candidatos a estimulação cerebral profunda (ECP) (nomeadamente na exclusão de lesão orgânica e avaliação do grau de atrofia cerebral), mas também indispensável na determinação rigorosa da topografia do alvo e no planeamento da trajectória (com recurso à estereotaxia e *software* de fusão de imagens) ⁽¹⁾. Assume um papel fulcral no período pós-operatório, quer na detecção de eventuais complicações quer na confirmação da topografia dos eléctrodos e sua relação espacial com as neuroestruturas-alvo ⁽¹⁾.

A ressonância magnética (RM) tem evoluído com a aplicação clínica de campos magnéticos de maior intensidade, novas antenas, aumento do sinal – ruído, e sequências com maior resolução e mais rápidas, conseguindo uma melhor definição de estruturas, importante sobretudo nos casos de doença avançada em que o núcleo sub-talâmico se encontra mal individualizado ^(2,3).

Neste capítulo, descrevemos a metodologia de avaliação do doente candidato a Estimulação Cerebral Profunda no Hospital de S. João, nomeadamente os protocolos utilizados e o modo como o Serviço de Neurorradiologia colabora na determinação do alvo e trajectória.

A Fusão TC Estereotáxica/RM

O uso de técnicas modernas de neuroimagem tridimensional estereotáxica, através da tomografia computadorizada (TC) e RM, possibilita-nos a opção por meios não invasivos, em oposição ao verificado no passado com o recurso à ventriculografia ⁽⁴⁻⁶⁾. A ventriculografia gasosa e com contraste, através da aquisição de RX após a injeção de ar intra-tecal ou de contraste iodado, respectivamente, veio permitir a determinação das coordenadas das comissuras anterior e posterior (CA e CP) e dos pontos alvo nos núcleos da base, sendo ainda hoje utilizada nalguns Centros de ECP pela sua precisão, apesar de invasiva ⁽¹⁾. Com a introdução da tomografia computadorizada em 1970 foi possível a visualização directa destas comissuras, e

computorizada em 1970 foi possível a visualização directa destas comissuras, e com a ressonância magnética maior detalhe anatómico foi conseguido. Esta última técnica acarreta distorção geométrica da imagem, o que tem implicações na precisão da determinação de alvos e trajectórias, imprescindível para o sucesso da ECP. O recurso à estereotaxia possibilita o estabelecimento das relações espaciais das neuroestruturas com determinados pontos de referência extrínsecos e intrínsecos, tendo acompanhado a evolução dos exames neurorradiológicos no apoio à cirurgia de ECP ⁽¹⁾.

O uso da informação de RM e TC esteréotaxica em estação de tratamento de imagem (“*workstation*”), com posterior fusão volumétrica, possibilita a obtenção de RM cerebral estereotáxica de alta resolução e ainda uma clara visualização dos nove pontos de estereotaxia, evitando a distorção periférica da imagem, conseguindo-se um grande detalhe anatómico e espacial 3D. Para tal, torna-se importante a aquisição de imagens 3D de alta resolução, de FOV fixo, com cortes finos (1-2 mm), imprescindível na validação da fusão. A fusão entre estas duas técnicas de imagem (TC e RM), alia a excelente acuidade geométrica obtida no centro da imagem da RM à correcção da distorção à periferia conseguida pela fusão da RM com a TC.

Avaliação Imagiológica Pré-Operatória

O protocolo de imagem na cirurgia funcional inclui estudo de RM cerebral estrutural com imagens ponderadas em T1 no plano sagital e em T2FLAIR no plano axial para exclusão de lesões estruturais encefálicas que possam constituir critérios de exclusão para cirurgia ⁽⁷⁾.

Nesta selecção de candidatos, merece destaque a atrofia cerebral. A atrofia cerebral é uma avaliação sobretudo subjectiva, embora já existam *softwares* para a quantificação de volume cerebral, e a sua existência levanta alguns problemas práticos na abordagem cirúrgica, nomeadamente: 1) formação de hematoma subdural; 2) maior desvio do parênquima cerebral e conseqüente alteração das coordenadas previamente estabelecidas; 3) dificuldade em delinear uma trajectória segura para atingir o alvo 4) atingimento do próprio ponto-alvo, atendendo à menor superfície mesencefálica.

Protocolo de RM

O nosso protocolo pré-cirúrgico para determinação do alvo e trajetória, consiste na realização de uma RM cerebral num aparelho *SIEMENS® MAGNETOM* de 1,5 tesla de intensidade de campo magnético, prévia ao dia da cirurgia, com sedação anestésica se necessário, incluindo as seguintes sequências.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA · PROTOCOLO			
PARÂMETROS	SEQUÊNCIA		
	T1 MPRAGE/3D*	T2 TSE**	T1 IR*
TR/TE/TI (ms)	1200/4,38/600	9390/104	10000/75/350
Gadolínio e.v. (ml/Kg)	0,4 (dose dupla)	-	-
Espessura/GAP (mm)	1/10	2/0	1/0
Número de cortes	160	40	100
FOV/RFOV (MM/%)	280/100	280/100	280/59,4
Matriz	256 x 256 (pixel quadrado)	256 x 256 (pixel quadrado)	99 x 256
Flip angle	150	150	150
Direção de fase	R/L	R/L	R/L
Tempo aquisição (min)	5,09	5,49	19,02

* Plano axial, estrito, todo o crânio; ** Plano axial, estrito, abrangendo a região dos núcleos da base, tálamos e mesencéfalo.

Alvos

Núcleo sub-talâmico (NST): O núcleo sub-talâmico é uma estrutura tridimensional ovóide, biconvexa, de pequenas dimensões (cerca de 13,2 x 6 x 3mm), de orientação oblíqua, e características variáveis, apresentando uma somatotopia própria, estando a região sensorio-motora no seu segmento dorso-lateral e a região associativa no segmento ventro-medial. Topograficamente, localiza-se numa região profunda do encéfalo - núcleos da base -, com diversas estruturas neuronais e feixes de fibras circundantes, tornando-se num alvo anatómico difícil. Está limitado superiormente pelo tálamo e zona incerta (Z.I.), inferiormente pela *pars reticulata* da substância nigra (SNr), lateralmente pela cápsula interna (C.I.) e medialmente pelo núcleo reticular do tálamo e lemnisco medial. Visível nas imagens T2, devido às características de sinal por susceptibilidade magnética de estruturas

ricas em ferro férrico, com hipossinal no segmento anterior ou rostral (2/3 anteriores), o núcleo STN encontra-se a cerca de 2-4 mm antero-lateral em relação ao núcleo rubro e dorso-lateral à substância nigra ⁽⁸⁾ (Figura 1).

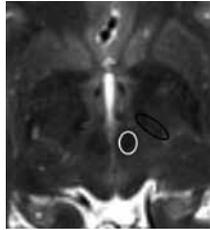


FIGURA 1 | RM – sequência ponderada em T2 TSE, no plano axial. Visualização dos núcleos rubros (circunferência a branco) e substância nigra (elipse a preto).

Globo pálido interno (GPi): O globo pálido está topograficamente localizado lateral à cápsula interna e medial ao putamen (separado dele pela lâmina medular externa), e dividido pela lâmina medular interna em globo pálido interno (GPi) e globo pálido externo (GPe) (Figura 2A). A lâmina medular acessória divide de forma incompleta o GPi em segmentos medial e lateral.

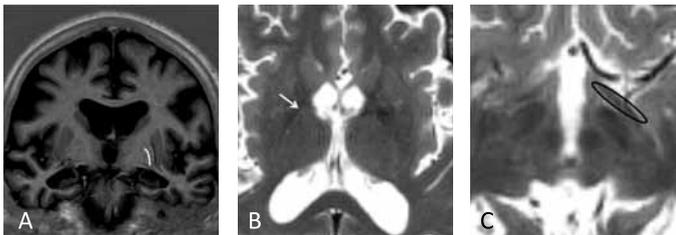


FIGURA 2 | (A) sequência ponderada em T1 IR, no plano coronal. Visualização dos globos pálidos, e das lâminas medulares interna e externa representadas nas linhas curvas branca e preta, respectivamente; (B,C) sequência ponderada em T2 TSE, no plano axial. Visualização das cápsulas internas (seta a branco) e tractos ópticos (elipse a preto).

Funcionalmente, o GPi está subdividido em 3 áreas: a parte postero-ventral é sensorio-motora, a parte ventro-medial é límbica e a parte intermédia é associativa ⁽⁹⁾. O segmento postero-ventral do Gpi - zona sensoriomotora - no 1/3 posterior do núcleo, é o alvo que se pretende atingir na estimulação profunda para tratamento da distonia ⁽¹⁰⁾. Na determinação do alvo é usada a imagem T2 estereotáxica com a possibilidade de visualização de outras estruturas anatómicas, sendo nomeadamente importante a cápsula interna e o tracto óptico (Figura 2 B,C).

Tálamo: núcleo ventral intermédio (Vim): O segmento ventro-lateral ou motor inclui os núcleos: ventrolateral anterior ou ventro-*oralis* anterior (Voa); ventro-*oralis* posterior (Vop); ventral intermédio (Vim); ventro-*caudalis* (Vc). O Vim, tal como a maioria das subdivisões do tálamo (Figura 3), não é visualizado na imagem de RM. A determinação deste alvo é efectuada através do uso da determinação analítica do “*paralelo de Guiot*” - que consiste na representação geométrica espacial do Vim no plano parassagital. Os seus limites são determinados usando: comprimento CA-CP e coordenadas estereotáxicas de CA, CP, plano médio-sagital e altura do tálamo ⁽⁸⁾.

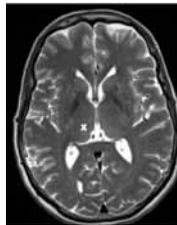


FIGURA 3 | Sequência ponderada em T2 TSE, no plano axial. Visualização dos tálamos (assinalado com uma cruz a branco).

Avaliação Imagiológica no Dia da Cirurgia

Na manhã da cirurgia, após colocação do quadro estereotáxico *LEKSELL*®, modelo G, no bloco operatório, sob anestesia local, procedemos à realização de TC (Figura 4A,B,C), em aparelho *SIEMENS*® *SOMATOM 64 SENSATION CARDIAC*, segundo o seguinte protocolo:

TOMOGRAFIA COMPUTORIZADA - PROTOCOLO	
ANGULAÇÃO “GANTRY” = 0°	Pitch: 0,9 mm
PLANO AXIAL, abrangendo a totalidade do crânio	Nº CORTES: variável (média 179)
FOV: 280 mm (incl. zona de interesse e 9 pontos fiduciários estereotáxicos)	ESPESSURA: 1 mm / Gap = 0 mm
	Espessura de reconstrução de corte 1 mm/1 mm
Matriz 256 x 256, pixel quadrado	Tempo de aquisição: 11,94 s
Direcção crânio-caudal	70 mA; 120 Kv; dose: 10,96 Gy
Aquisição 64 x 0,6 mm	Algoritmo de tecidos moles

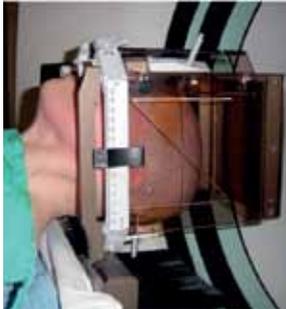


FIGURA 4.A | TC estereotáxica no dia da cirurgia. Posicionamento do doente com o quadro estereotáxico.



FIGURA 4.B | Planeamento da TC estereotáxica, segundo plano estrito, englobando a totalidade do crânio.

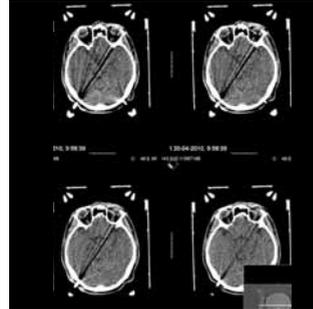
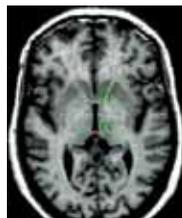


FIGURA 4.C | TC estereotáxica: cortes tomográficos axiais de 1mm de espessura, em algoritmo de tecidos moles. Artefactos condicionados pela elevada densidade dos fiduciários.

As imagens obtidas de RM e TC pré-operatórias são arquivadas e guardadas em *CD-Rom* ou sistema de *PACS*, formato *DICOM*.

Após a introdução das imagens adquiridas (RM e TC crânio-encefálica) na estação de tratamento “*STHEALSTATION*”, *MEDTRONIC*®, com o “*software*” *FRAMELINK*, é realizada a fusão da imagem de TC estereotáxica com a imagem de RM, usando as sequências ponderadas em T1 no plano axial após gadolínio. São utilizados como parâmetros de verificação da acuidade de fusão as estruturas vasculares, a cisura de *Sylvius*, o cristalino, a região da glândula pineal, a calote craniana e os tecidos moles epicranianos⁽⁷⁾ (Figura 5A). Posteriormente é feita a determinação das comissuras anterior (CA) e posterior (CP) na imagem T1 3D de RM, usando a reconstrução sagital, confirmada no plano axial, e o cálculo do ponto médio-comissural, com obtenção das coordenadas estereotáxicas nos 3 planos (X, Y e Z) para estas referências anatómicas (Figura 5B,C).



AC - PC COORDINATE			
Lat	=	12.0	= 0.47 x 25.82
A-P	=	-3.99	= -0.15 x 25.82
Vert	=	-3.98	= -0.15 x 25.82
CURRENT FRAME COORDINATE			
Lat		+113.6	AP 197.7 Vert +102.2

FIGURA 5 | (A) Fusão da imagem da TC estereotáxica com a RM, com correcta sobreposição das estruturas anatómicas de referência. (B) Após a fusão da TC estereotáxica e RM, obtemos a imagem em RM com os pontos fiduciários. (C) Sequência T1 MPRAGE no plano axial, com determinação das CA e CP e coordenadas estereotáxicas.

O sistema de *software* localiza os núcleos em relação às coordenadas tridimensionais, nos planos X, Y e Z.

A confirmação da localização do alvo com a determinação directa nas imagens de RM cerebral, no plano coronal, nas ponderações T2SE (Figura 6).

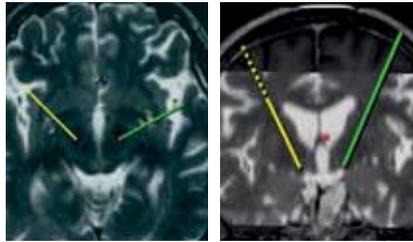


FIGURA 6 | Sequência ponderada em T2 TSE, nos planos axial e coronal, para confirmação da localização do alvo.

Procede-se de seguida, à eleição do ponto de entrada e da trajectória ideal do eléctrodo estimulador, visualizando cortes seriados (“*eye’s probe*”) com o objectivo de evitar vasos, sulcos e ventrículos, pelo risco acrescido de hemorragia peri-operatória. Obtêm-se assim as coordenadas finais do ponto de entrada no crânio, em relação aos planos X, Y e Z, e à angulação do arco e anel de estereotaxia (Figura 7).

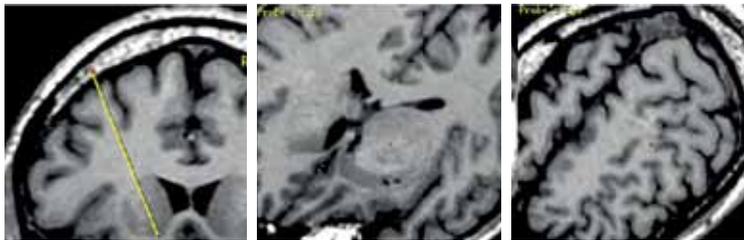


FIGURA 7 | Cortes seriados na sequência T1 MPRAGE para pré-visualização da trajectória (“*eye’s probe*”).

O uso de contraste (dose dupla gadolínio-0,4 ml/kg) na RM permite-nos uma melhor visualização das estruturas vasculares, em particular de pequenos vasos, a evitar durante a cirurgia estereotáxica, aumentando a segurança no planeamento. Confere-nos ainda a pré-visualização em cortes seriados na sequência de T1 *MPRAGE* do percurso intra-craniano do eléctrodo desde o ponto de entrada, estruturas que atravessa até ao alvo final ⁽¹¹⁾.

Avaliação Imagiológica Pós-Operatória

Nos casos de suspeita de complicações pós-operatórias, procedemos à realização de TC para exclusão de hemorragia e/ou isquemia (Figura 8A,B).

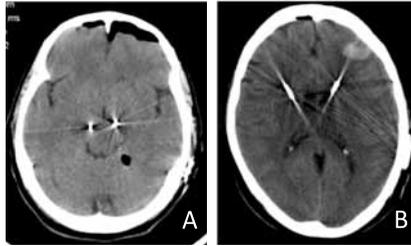


FIGURA 8 | TC crânio-encefálica no plano axial, em algoritmo de tecidos moles. (A) Topos dos eléctrodos nas regiões subtalâmicas. Ar no espaço extra-axial, em relação com o procedimento cirúrgico. (B) Complicação: Hemorragia aguda cortical frontal esquerda, assintomática, adjacente ao eléctrodo esquerdo.

A RM estereotáxica é também considerada o método de eleição na avaliação da localização dos topos dos eléctrodos após cirurgia, permitindo identificar com precisão a sua posição e estabelecer a proximidade com as estruturas neuroanatómicas-alvo⁽⁸⁾. Contudo, o campo magnético a radiofrequência implícitos neste tipo de estudo, coloca o risco de aquecimento dos eléctrodos com eventual lesão na pele e parênquima cerebral, défices neurológicos transitórios ou permanentes ou mesmo coma e morte, devido a indução de correntes eléctricas com interferência com o *hardware* do *pacemaker* e com o campo magnético⁽⁸⁾.

Assim, a realização de RM nos doentes submetidos a Estimulação Cerebral Profunda está aprovada pela FDA (*Food and Drug Administration*), desde que sejam cumpridas criteriosamente as seguintes precauções: desligar o dispositivo, com amplitude zero no modo bipolar; uso de antena de cabeça emissora/receptora que não se estende sobre a região torácica; limite do SAR (taxa de absorção específica) menor ou igual a 0,1W/Kg (anteriormente esteve aprovado 0,4 W/Kg como máximo de SAR)^(1,8). A restrição do valor de SAR implica menor resolução nas imagens obtidas, com menor sensibilidade na detecção da topografia do eléctrodo e relação com o alvo pretendido.

A avaliação da localização dos topos dos eléctrodos terá o seu maior interesse nos casos de cirurgia fracassada, após exclusão de falha na terapêutica e na programação (Figura 9).

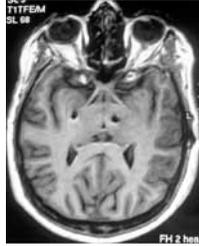


FIGURA 9 | Sequência ponderada em T1 SE, no plano axial, identificando-se incorrecto posicionamento do eléctrodo direito, com topo na substância branca temporal profunda, em planos suprajaçentes ao trato óptico direito.

Com o objectivo de avaliar a exacta posição dos eléctrodos realizamos, em todos os doentes, uma TC com o protocolo de estereotaxia e posterior fusão com a RM pré-operatória e coordenadas pré-determinadas, anulando assim os riscos inerentes à realização de uma RM, mesmo cumprindo os critérios da FDA (Fig. 10).

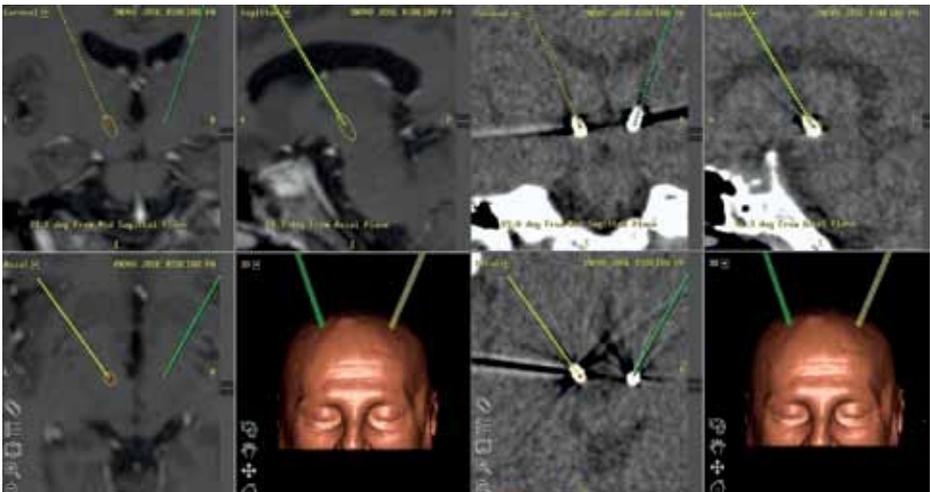


FIGURA 10 | Fusão da TC pós-operatória com a RM pré-operatória. Topos dos eléctrodos projectados sobre o alvo pré-definido.

Caso Clínico

A identificação dos alvos e o planeamento da trajectória costuma ser um procedimento sem problemas significativos, mas pode também ocasionar dificuldades e mesmo determinar a necessidade de suspender uma cirurgia já marcada. Recentemente, tivemos num caso problemas na fusão das imagens de RM e TC estereotáxica, que impediu mesmo a cirurgia, tendo sido difícil a detecção da natureza do erro (Figura 11).

Procedeu-se à repetição das RMs e realizaram-se as fusões com TC antes do dia da cirurgia, para confirmação do sucesso da fusão, evitando-se assim o risco de nova anulação da estimulação cerebral profunda no dia da cirurgia. Depois de vários factores terem sido revistos, chegou-se à conclusão que tal problema seria resolvido com a alteração da angulação na aquisição das sequências de RM, com recurso à utilização do plano estrito.

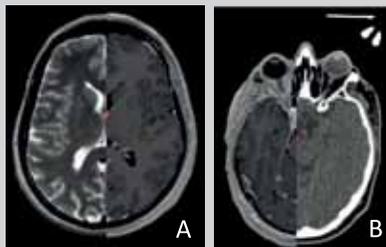


FIGURA 11 | (A) Fusão das imagens das duas sequências de RM (T2 TSE e MPRAGE após GAD), com exacta sobreposição. (B) Mesmo paciente. Fusão das imagens de RM (MPRAGE após GAD) com TC, com erro de correspondência de estruturas anatómicas entre os dois estudos.

Referências Bibliográficas

1. Ludvic Zrinco. The role of imaging in the surgical treatment of movement disorders. *Neuroimag Clin N Am* 2010; **20**: 125-140.
2. Sudhyadhom A, Haq IU, Foote KD, *et al.* A high resolution and high contrast MRI for differentiation of subcortical structures for DBS targeting: The fast gray matter acquisition T1 inversion recovery (FGATIR). *Neuroimage* 2009; **47**:T44-T52.
3. Toda H, Sawamoto N, Hanakawa T, *et al.* A novel composite targeting method using high-field magnetic resonance for subthalamic nucleus deep brain stimulation. *J Neurosurg* 2009; **111**:737-745.
4. Guridi J, Rodriguez-Oroz MC, Lozano AM, *et al.* Targeting the basal ganglia for deep brain stimulation in Parkinson 's disease. *Neurology* 2000; **55** (S6): S21-S28.
5. Benabid AL, Koudsie A, Benazzouz A, *et al.* Imaging of the subthalamic nucleus and ventralis intermedius of the thalamus. *Movement disorders* 2002; **17**(S3): S123-S129.
6. Pierro CG, Francel PC, Jackson TR, *et al.* Optimizing accuracy in magnetic resonance imagin-guided stereotaxis: a technique with validation based on the anterior comissure-posterior comissure line. *J Neurosurgery* 1999; **90**:94-100.
7. Basto MA, Linhares P, Sousa A, *et al.* A imagem na cirurgia da doença de Parkinson. *Acta Médica Portuguesa* 2003; **16**:135-140.
8. Dormont D ,Seidenwurm D, Galanaud D, *et al.* Neuroimaging and Deep Brain Stimulation. *AJNR* 2010; **31**:15-23.
9. Brain P, Aziz T, Liu X, Nandi D (editors). Deep Brain Stimulation. 1st edition. *Oxford University Press*, 2009.
10. Pinker MO, Volkmann J, Falk D, *et al.* Deep brain stimulation of the internal globus pallidus in dystonia: target localization under general anaesthesia: *Acta Neurochir* 2009;151:751-758.
11. Voges J, Volkmann J, Allert N, *et al.* Bilateral high-frequency stimulation in the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson disease: correlation of therapeutic effect with anatomical electrode position. *J Neurosurgery* 2002; **96**:269-279.

4. Técnica

4.1 Micro-registo e Estimulação

4.2 Técnica Cirúrgica

4.1 Micro-registo e Estimulação

Miguel Gago, Maria José Rosas

A técnica do micro-registo durante a cirurgia funcional esterotáctica começou com os estudos experimentais da Dra. Denise Albe-Fessard em 1961, ao tentar a identificação dos núcleos da base em doentes parkinsonianos⁽¹⁾. Desde então esta técnica sofreu marcados avanços, que levaram a que na maioria dos centros de cirurgia funcional a delimitação do alvo de Estimulação Cerebral Profunda e o local de implantação do eléctrodo definitivo sejam determinados com o apoio intra-operatório da técnica de registo com microeléctrodos e micro ou macroestimulação. Apesar de prolongarem o tempo total de cirurgia, existem evidências desde os primórdios desta cirurgia de que eles contribuem para uma melhor localização do eléctrodo definitivo e por conseguinte melhor resultado terapêutico⁽²⁾.

Há várias técnicas descritas quer para o registo utilizando semi-microeléctrodo ou microeléctrodo, quer para a estimulação com micro ou macroestimulação. À luz do conhecimento actual, não há lugar para posições dogmáticas de superioridade entre as diferentes técnicas.

Desde 2002 que o Hospital de S. João efectua cirurgia funcional na DPI, a que se seguiu em 2005 cirurgia nas distonias, no tremor a partir de 2006 e na dor neuropática desde 2009. Em todas estas cirurgias é utilizada a técnica de registo com microeléctrodos e estimulação. E se em toda a Estimulação Cerebral Profunda é fundamental o trabalho em equipa, neste capítulo em particular ele é crítico.

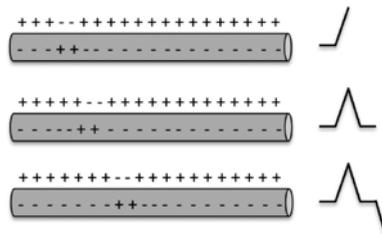
Descrição Técnica

A técnica de registo com microeléctrodos consiste na utilização de um eléctrodo, que durante a sua progressão intracerebral em passos milimétricos, efectua o registo da actividade eléctrica neuronal extracelular. Permite identificar zonas com alta densidade celular (substância cinzenta), zonas de baixa celularidade (substância branca), e padrões nucleares distintos de descargas neuronais. O registo é efectuado por um sistema composto por microeléctrodo, eléctrodo de referência, pré-amplificador, amplificador, filtros de frequências altas e baixas, coluna sonora e base de análise digital (computador). O sinal analógico proveniente do eléctrodo é amplificado

e filtrado de modo à linha de base estar entre 100-300 Hz. O filtro de frequências altas permite por exemplo eliminar o ruído de 60 Hz da corrente da tomada eléctrica. O sinal é posteriormente digitalizado e convertido graficamente no *écran* do computador.

Para além da análise visual, o sinal é desviado para uma coluna sonora de modo a ouvir o padrão típico de descargas das diferentes estruturas neurológicas.

Os eléctrodos de registo podem ser macro ou microeléctrodos. Os macroeléctrodos de baixa impedância registam a actividade de vários neurónios (tipo electroencefalograma) registando nos doentes parkinsonícos um aumento das oscilações β . Os microeléctrodos de alta impedância têm a capacidade de registar o potencial de acção de uma única célula neuronal. As pontas extracelulares são registadas como a diferença de potencial entre a ponta do microeléctrodo e o eléctrodo de referência maior (por onde passa o microeléctrodo) no mesmo espaço intersticial. Durante a despolarização neuronal há entrada intracelular de sódio o que provoca uma corrente monofásica extracelular-intracelular e por conseguinte uma flutuação eléctrica em relação ao microeléctrodo, de um “estado” de repouso positivo para negativo na despolarização e posteriormente para positivo na repolarização, traduzindo-se em termos gráficos numa ponta-onda.



A forma e a amplitude destas pontas depende do tamanho do neurónio, da distância e orientação do microeléctrodo em relação a ele, e da actividade dos neurónios circundantes.

No registo há características que importa diferenciar:

- O ruído de base, oscilações em relação à linha de base, traduz o aglomerado da actividade eléctrica dos neurónios que estão demasiado distantes da ponta do electrodo para serem descritos individualmente. Este ruído de base aumenta

ou diminui de “espessura” conforme a densidade celular e portanto quando se entra ou se sai de substância cinzenta, respectivamente;

- As pontas são o correspondente gráfico da actividade eléctrica extracelular dos neurónios captados pela ponta do eléctrodo. Tipicamente os neurónios têm pontas bifásicas em contraponto com as pontas trifásicas das fibras piramidais⁽³⁾. Os neurónios dos diferentes núcleos cinzentos (STN, GPi, Tálamo) têm pontas na sua forma e padrões de descargas (frequência, amplitude) distintos. Estes padrões podem igualmente sofrer alterações com os movimentos involuntários (ex. Tremor) ou em reacção à mobilização passiva de um membro.

Para um bom registo é imprescindível que o ambiente no bloco seja calmo, com redução de todas as potenciais fontes eléctricas de artefacto como bombas perfusoras ou artefacto de tomada eléctrica. Os próprios movimentos do doente (ex. tremor, falar), por propagação mecânica para o estereotaxímetro e sistema, têm de ser tidos em consideração como fontes de artefacto.

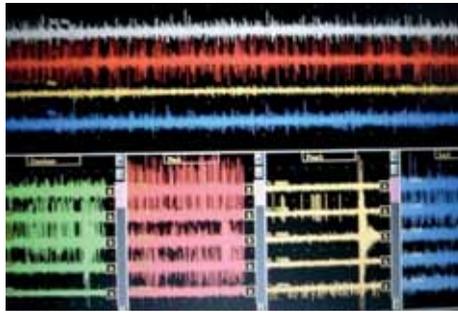
A progressão dos microeléctrodos é efectuada com o auxílio da *Ben's gun*, desenvolvida por Alim-Louis Benabid⁽⁴⁾, a qual possibilita a introdução de 5 microeléctrodos (central, medial, lateral, anterior e posterior), distanciados entre si 2 mm. Fica adaptada ao estereotaxímetro de forma a segurar e dirigir a progressão dos microeléctrodos até ao alvo definido imagiologicamente.

Até 2006 executamos a técnica de micro-registo utilizando quatro dos cinco eléctrodos disponíveis na *Ben's gun*. Posteriormente, decidimos utilizar apenas três trajectos. Tem sido descrito uma relação entre maior risco de lesão cerebral, nomeadamente hemorragia, com número de eléctrodos e a quantidade de passagens⁽⁵⁾. Para além da redução deste risco, conseguimos diminuir o tempo cirúrgico dispensado no registo, não prejudicando o rigor da localização anatómica, nomeadamente o posicionamento dentro do núcleo. A utilização do registo e estimulação com apenas três eléctrodos é suficiente, na maioria dos casos, para ter uma perspectiva triangular e, aferindo posicionamento anterior/posterior e lateralidade, efectuar uma delimitação anatómica dos eléctrodos em relação ao alvo terapêutico e correlação com estruturas vizinhas. Durante o planeamento cirúrgico são escolhidos por ordem de preferência os eléctrodos central, anterior, lateral, medial e posterior. Esta parece-nos uma solução de compromisso já que na eventualidade de mau registo dos microeléctrodos, ausência de benefício motor ou presença de efeitos laterais inaceitáveis, temos sempre a

possibilidade de colocar os restantes eléctrodos.

O registo e a estimulação são efectuados por dois neurologistas. Inicia-se habitualmente a 5 a 10 mm acima do alvo estimado imagiologicamente e prolonga-se cerca de 3-5 mm abaixo do alvo, ou seja um percurso de cerca de 8-15 mm. O limite inferior é determinado em cada cirurgia pela diminuição ou ausência de registo típico do alvo (ex. STN, tálamo) ou presença de registo eléctrico sugestivo de estrutura anatomicamente ventral ao núcleo alvo (ex. Substância nigra reticular(SNr)).

O registo é a primeira impressão da localização real dos eléctrodos. Ele também vai ser fundamental para determinar o melhor local para estimulação.



Se um registo de STN se estender 2 mm para além do alvo imagiológico e obtivermos registo de SNr após 4 mm, será uma opção efectuar estimulação 2 mm abaixo do alvo. Por regra, a estimulação é efectuada no fim esperado do alvo e 2 mm acima deste limite (local em que já esperamos estar dentro do núcleo). A regra de “saltos” de 2 mm durante a estimulação prende-se com a evidência da difusão de corrente numa esfera de raio com 2 mm, na macroestimulação. Seria moroso, sem benefício acrescido e mesmo contraproducente (pelo prologamento desnecessário da cirurgia) efectuar estimulação em múltiplas localizações. Por isso, tendo em consideração a informação veiculada pelo registo e inferência de localização anatómica real dos microeléctrodos, e obedecendo ao princípio do raio de estimulação 2 mm, procede-se habitualmente à estimulação em apenas dois níveis, reduzindo ao mínimo a lesão tecidular, o que facilita uma correcta avaliação clínica do efeito apenas da estimulação.

Durante a estimulação avalia-se o benefício motor e eventuais efeitos adversos de estruturas adjacentes. Em cada doença de movimento e alvo terapêutico vamos ter particularidades do registo e da avaliação do benefício motor e de efeitos adversos com a micro/macroestimulação.

Particularidades do Registo e Estimulação

Núcleo Sub-talâmico (STN)

Micro-registo: O STN é o alvo terapêutico consensualmente aceite para Estimulação Cerebral Profunda na DPI. No nosso centro, o registo é iniciado 5 mm acima do alvo imagiológico. Na progressão em profundidade podemos obter registo das diferentes estruturas anatómicas atravessadas pelo microeléctrodo como o tálamo anterior, formação reticular talâmica (Th/Re), zona incerta (ZI), STN e SN.

O núcleo talâmico anterior é caracterizado por descargas em surtos irregulares de baixa frequência (1-20 Hz) com pontas de grande amplitude isoladas das células mais distantes (linha de base). A formação reticular talâmica é caracterizada também por descargas neuronais de baixa frequência, mas mais regulares e frequentemente espaçadas por pausas⁽⁵⁾. A ZI é caracterizada por uma zona de relativo silêncio eléctrico com descargas neuronais isoladas.

Antero-lateralmente ao STN situa-se o feixe cortico-bulbo-espinal, postero-medialmente a radiação lemniscal medial e núcleo rubro, dorsalmente o tálamo e ventralmente a substância nigra. O conhecimento desta disposição anatómica é fundamental para compreender os padrões eléctricos que se atravessam durante o registo e os efeitos laterais durante a estimulação. Assim numa abordagem demasiado lateral podemos ter um registo fraco, com captação de sinais de substância branca (cápsula interna) até atingir o STN, não obtendo sinal de tálamo. Numa abordagem demasiado anterior temos logo desde o início registo de actividade de núcleo talâmico anterior, podendo falhar o STN, terminando o registo com actividade de SNr.

Ao “entrar” no STN obtém-se um aumento do ruído de fundo devido ao aumento de densidade celular. Esta alteração é aliás a alteração mais fiável em termos de localização do STN no percurso dos microeléctrodos⁽⁶⁾. Também são características da actividade neuronal do STN as descargas neuronais com uma frequência média de 37 ± 17 Hz, grande amplitude, e de ritmo irregular⁽⁷⁾.



Foram descritos três tipos de actividade neuronal no STN: irregular, tónica e em surtos. Cerca de 55-65% dos neurónios no STN disparam de forma irregular, 15-25% de forma tónica e 15-50% em surtos⁽⁸⁾. Este padrão de actividade neuronal pode modificar-se quando se executa um movimento passivo e rápido dos membros do doente, ou estímulo sensitivo da face contralateral (resposta sensorio-motora). Esta resposta é própria da área sensorio-motora do STN (zona dorsolateral) e de neurónios com actividade tónica ou irregular. Os neurónios com actividade em surtos, frequentemente encontrados na zona ventral do STN, não têm resposta sensorio-motora⁽⁹⁾. A zona dorsolateral com resposta sensorio-motora tem sido associada a um maior benefício motor no pós-operatório. A tradução sonora da actividade do STN é semelhante a *“chover num telhado de metal”*.

Quando atingimos e ultrapassamos a zona ventral do STN há uma clara diminuição do ruído de fundo. Após este “silêncio”, podemos ter registo de SNr. O registo de actividade de SNr serve como ótimo indicador de localização anatómica de que se está ventral ao STN. Os neurónios na SNr têm descargas com uma frequência mais elevada (50-70 Hz) que o STN, com pontas de baixa amplitude e de padrão regular, frequentemente tónico⁽⁷⁾, consistindo um registo bem distinto do de STN. Numa trajectória ótima consegue-se obter registo de STN numa extensão de 4-5 mm, sendo que em trajectos mais posteriores, mediais ou laterais essa extensão é menor.

Estimulação: Durante a estimulação procede-se à avaliação do benefício motor de sinais parkinsonianos (rigidez, bradicinesia, tremor) e efeitos adversos (estruturas adjacentes, geralmente feixes de substância branca). A estimulação da parte dorsolateral do STN faz diminuir em segundos a rigidez e bradicinesia. O benefício na rigidez, vulgarmente avaliada no punho do doente, pode ser percentualmente quantificado tendo como referência o item de rigidez da UPDRS. A diminuição ou abolição do tremor, melhoria na hipocinesia e bradicinesia e indução de discinésias também são indícios de bom benefício, apesar de não serem tão fiáveis ou consistentes como a rigidez, apresentando uma resposta variável e flutuante.

Muito frequentemente acontece que após estimulação, se verifica uma diminuição da rigidez, independente da estimulação, que se julga seja por efeito lesional transitório.

Se a estimulação provoca efeitos como contracção da face ou braço, sobretudo em estimulação de baixa intensidade, estamos anteriores ou laterais, e portanto demasiado próximos da cápsula interna. As alterações da fala são mais sensíveis para esta localização, pois surgem com menores intensidades de estimulação. O mesmo se passa com a incapacidade de abrir as palpebras, a denominada apraxia de abertura palpebral. Se a corrente difunde para o lemnisco medial vão ser referidas parestesias, indicando-nos que estamos posteriores. Alterações da oculomotricidade (desvio desconjugado dos olhos, desvio do olho ipsilateral, retracção ocular), anisocoria com midriase ipsilateral, diaforese, e taquicardia sugerem estarmos demasiado mediais. Uma localização demasiado ventral pode provocar agravamento da sintomatologia parkinsoniana por estimulação da SNr. A presença de efeitos laterais, sobretudo com amplitudes de estimulação baixas traduzem uma má localização do electrodo e um mau benefício motor na estimulação crónica. O aparecimento de disquinésias é considerado por outro lado um efeito lateral de óptima localização no STN, sendo preditor de bom prognóstico ⁽¹¹⁾.

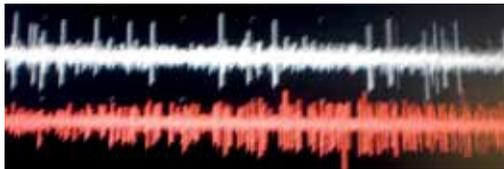
Globo Pálido Interno (GPi)

Micro-registo: O GPi é o alvo de eleição na cirurgia das distonias primárias ou secundárias. O GPi pode também ser utilizado na DPI, sobretudo no controlo das disquinésias e flutuações motoras.

A cirurgia da distonia é efectuada sob anestesia geral. Esta decisão, apesar de não obrigatória, deve-se ao facto de vulgarmente o doente ser jovem e a consciência durante a cirurgia poder ser um trauma psicológico. Igualmente, os movimentos involuntários distónicos podem ser incompatíveis com um adequado registo e restantes procedimentos cirúrgicos e terem que ser abolidos com anestesia. Para além disso, o papel da estimulação e observação de benefício motor intraoperatório não é tão imediato e objectivo como na Cirurgia de DPI e deste modo não há tanto benefício na vigília e colaboração do doente. Contudo, durante o registo de microeléctrodos e na estimulação, a anestesia deve ser transitoriamente superficializada, sendo o bispectral *index* (BIS) vulgarmente utilizado pelo Anestesta e Neurologista

como índice de profundidade anestésica.

O alvo de estimulação no GPi é o seu segmento lateral postero-ventral ⁽¹²⁾, preferencialmente inferido por visualização directa do núcleo na ponderação *fast spin echo-inversion recovery* da RM cerebral ⁽¹³⁾. Durante a progressão dos microelctrodos e registo, iniciado a 10 mm acima do alvo imagiológico, pode ser registada actividade neuronal de diversas estruturas anatómicas, nomeadamente: cápsula interna, GPe, lâmina interna, GPi e fita óptica.



O GPe tem dois tipos distintos de células neuronais e registos eléctricos. Existem células neuronais com descargas de frequência de 40-60 Hz, intercaladas por pausas de 300-500 msec. O segundo tipo de registo do GPe é de surtos de descargas celulares com uma frequência baixa de 20 Hz, descargas estas agrupadas e ocorrendo a intervalos irregulares, e por descargas intrasurto a alta frequência (300-500 Hz). Estes surtos ocorrem com uma frequência menor em comparação com o GPi ⁽¹⁴⁾.

Na lâmina interna, na periferia do GPe e GPi são detectadas descargas isoladas de baixa frequência denominadas como células de bordo. No GPi as células neuronais têm descargas de alta frequência (60 ± 90 Hz), com raras pausas entre as descargas, e um padrão irregular ⁽¹⁵⁾.

Nem sempre é fácil uma clara distinção entre registo de GPe e GPi. O registo de células de bordo de lâmina interna, na progressão dos microelctrodos, é uma ótima ajuda nessa distinção. O rácio de pausas-descargas, média da frequência das descargas, heterogeneidade do padrão são variáveis que vulgarmente são utilizadas para distinguir GPe e GPi ⁽¹⁶⁾.

Na progressão dos microelctrodos a perda de registo e captação de pontas isoladas, é um sinal claro de que estamos ventrais ao GPi e próximos da fita óptica. A fita óptica, apesar de ser uma estrutura cuja proximidade deve ser evitada, serve de referência anatómica para uma ótima localização do elctrodo, e situa-se 2 mm abaixo do GPi ⁽⁵⁾. Um registo pobre pode

significar uma abordagem ou demasiado medial ou demasiado posterior ao longo da cápsula interna.

Estimulação: A técnica de estimulação na Cirurgia do GPi é feita com macroestimulação o que significa passagem da corrente através do tubo guia (o qual findo o registo é descido 10 mm, para ficar ao nível da ponta dos microelctrodos). Este facto justifica-se pois a microestimulação seria ineficaz pelas dimensões do GPi (superiores às do STN). Ao contrário da cirurgia na DPI, em que o princípio da estimulação é avaliar o benefício motor, na cirurgia do GPi para a Dystonia a utilidade da estimulação é servir de localização anatómica pela presença/ausência de efeitos laterais (visuais e de cápsula interna) e do limiar de intensidade de corrente para esses mesmos efeitos. A presença de contracção da face ou do membro contralateral a menos de 2-3 mA é sinal de excessiva proximidade (demasiado medial, posterior ou mesmo anterior) da cápsula interna, mas a sua presença para estímulos superiores a 3,5-4 mA é um sinal de boa localização anatómica pois o GPi é rodeado antero-medio-posteriormente pela cápsula interna e é natural que o estímulo difunda para estruturas vizinhas em intensidades elevadas (raramente utilizadas em estimulação crónica). A ausência de efeitos de cápsula interna em intensidades superiores a 5 mA leva-nos a pensar que estamos demasiado longe dela. À semelhança de outros centros, deixamos de avaliar presença/ausência de fotoreactividade pupilar ipsilateral, pois a excessiva proximidade e respectiva estimulação da fita óptica poderia condicionar lesão permanente da mesma. A fita óptica continua a ser utilizada como boa referência anatómica no planeamento cirúrgico pois o prolongamento ventral virtual dos elctrodos tocam nesta estrutura.

Núcleo talâmico ventral-intermediário (VIM)

No nosso centro o VIM tem sido o alvo de estimulação no tratamento de tremor essencial, e mais recentemente no tratamento de outras formas de tremor. Todas as grandes séries prospectivas têm demonstrado um benefício que perdura e se mantém relativamente constante ao longo de vários anos⁽¹⁷⁾.

De acordo com a classificação anatómica de *Hassler*⁽¹⁸⁾ o tálamo ventral está dividido em núcleos de passagem de fibras palidais (núcleo Ventral oral), de fibras cerebelosas (núcleo VIM) e de fibras somáticas (núcleo ventral

caudal). Pela suas conexões cerebelosas, o núcleo VIM tem sido utilizado com sucesso nas duas últimas décadas no controlo de vários tipos de tremor ⁽¹⁹⁾. As células no Vim têm uma disposição somatotópica medio-lateral de estímulos sensitivos provindos da face, braço e perna.

Micro-registo: A localização do Vim vai ser avaliada, à semelhança do STN e GPi, com a técnica de registo com microelectrodos e macroestimulação. No registo com microelctrodos o núcleo Vim pode ser diferenciado dos restantes núcleos talâmicos com base na actividade neuronal espontânea, resposta neuronal a movimentos passivos e activos das articulações, e a estímulos cutâneos sensitivos. Existe evidência de que as descargas neuronais no Vim têm uma boa correlação com a frequência do tremor, quer na inspecção visual quer na electromiografia. Este facto é de grande utilidade na avaliação subjectiva do Neurologista da correlação da frequência do tremor e a frequência de descargas neuronais e por conseguinte da correcta localização dos microelctrodos no Vim. As descargas neuronais no Vim respondem a estímulos sensitivos profundos na mobilização passiva dos membros e pressão de tendões, e durante a actividade motora voluntária e involuntária.



Estimulação: Durante a macroestimulação vão ser avaliadas não só a diminuição de amplitude e frequência do tremor, mas também o aparecimento de parestesias (núcleo ventral caudal), contracções motoras ou disartria (cápsula interna). O benefício motor no controlo do tremor é avaliado clinicamente nas provas de braços estendidos, posição alar dos braços, dedo-nariz, espiral de Archimedes e escrita.

Critérios de escolha de eléctrodo e local de implantação

A decisão de qual o melhor eléctrodo e respectivas coordenadas para implantação definitiva, não é fácil e exige uma colaboração entre Neurologia e Neurocirurgia.

O benefício obtido durante a estimulação é o melhor preditor da real localização dos eléctrodos e benefício terapêutico em crónico. Na Cirurgia de STN, por regra geral, o eléctrodo final deve ser o que tem melhor benefício motor e ausência de efeitos laterais. A percentagem de benefício motor durante a estimulação, sobretudo na rigidez, um limiar mais baixo de amplitude do estímulo para o mesmo benefício, melhoria de bradicinésia, ablação do tremor, indução de discinésias, são tudo variáveis a ter em consideração na determinação do melhor eléctrodo e local de implantação.

Nem sempre o eléctrodo com maior benefício na estimulação corresponde ao eléctrodo que teve melhor registo. O registo é inconstante e tem a limitação técnica de nem toda a actividade neuronal ser captada, podendo não haver uma clara diferença de benefício motor durante a estimulação entre os três eléctrodos. Deste modo, o registo para além do seu papel na localização anatómica e de melhor local para estimulação, serve também como desempate final na escolha do melhor eléctrodo. Um padrão de actividade eléctrico típico do alvo anatómico, a amplitude e extensão desse mesmo registo (ex. eléctrodo com registo de actividade de STN ao longo de 4 mm) são variáveis de boa localização do eléctrodo e resultado terapêutico no pós-operatório.

Nas cirurgias em que não é possível avaliar de forma objectiva pela estimulação o local de melhor benefício motor, como na cirurgia de distonia (ver acima particularidades desta cirurgia), o registo obtém um valor acrescido na escolha do eléctrodo e local de implantação final.

Referências Bibliográficas

1. Albe-Fessard D, Arfel G, Guiot G, *et al.* Derivation d'activités spontanées et évoquées dans les structures cérébrale profondes de l'homme. *Revue Neurologique* 1962; **106**:89-105.
2. Priori A, Egidi M, Pesenti A, *et al.* Do intraoperative microrecordings improve sub-thalamic nucleus targeting in stereotactic neurosurgery for Parkinson's disease? *J Neurosurg Sci* 2003; **47**(1):56-60.
3. Steigerwald F, Volkmann J. Intra-operative microrecording and stimulation. In: Daniel Tarsy (editor). *Deep Brain Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders*. Human Press 2008; 111-134.
4. Benabid AL, Krack PP, Benazzouz A, *et al.* Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: methodologic aspects and clinical criteria. *Neurology* 2000; **55**(12 Suppl 6):S40-4.
5. Shabbar F, Danish, Jason T. Moyer, Jurg L. Jaggi. Neurophysiology of the Microelectrode Track During Subthalamic Nucleus and Globus Pallidus Internus Targeting. In: Baltuch, G. H., M. B. Stern (editors). *Deep brain stimulation for Parkinson's disease*. New York, Informa Healthcare, 2007.
6. Pesenti A, Rohr M, Egidi M, *et al.* The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: power spectral density analysis of neural intraoperative signals. *Neurol Sci* 2004; **24**(6):367-374.
7. Hutchison WD, Allan RJ, Opitz H, *et al.* Neurophysiological identification of the subthalamic nucleus in surgery for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998; **44**(4):622-628.
8. Wichmann T, Bergman H, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals. *J Neurophysiol* 1994; **72**(2):494-506.
9. Rodriguez-Oroz M, Rodriguez M, Guridi J, *et al.* The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics. *Brain* 2001; **124** (Pt 9): 1777-90.
10. Volkmann J, Fogel w, Krack O. Postoperatives neurologisches Management bei stimulation des Nucleus subthalamicus. *Akt Neurol* 2000; **27**, Suppl1:S23-S39.

11. Gago MF, Rosas MJ, Linhares P, *et al.* Transient disabling dyskinesias: a predictor of good outcome in subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Eur Neurol.* 2009; **61**(2):94-9.
12. Gross RE, Lombardi WJ, Hutchison WD, *et al.* Variability in lesion location after microelectrode-guided pallidotomy for Parkinson's disease: anatomical, physiological, and technical factors that determine lesion distribution. *J Neurosurg* 1999; **90**(3):468-477.
13. Pinsker MO, Volkmann J, Falk D, *et al.* Electrode implantation for deep brain stimulation in dystonia: a fast spin-echo inversion-recovery sequence technique for direct stereotactic targeting of the GPI. *Zentralbl Neurochir.* 2008 May; **69**(2):71-5
14. Magnin M., Morel A., Jeanmonod D. Single-unit analysis of the pallidum, thalamus and subthalamic nucleus in parkinsonian patients. *Neuroscience* 2000; **96**(3):549-564.
15. Magariños-Ascone CM, Regidor I, Gómez-Galán M, *et al.* Deep brain stimulation in the globus pallidus to treat dystonia: electrophysiological characteristics and 2 years' follow-up in 10 patients. *Neuroscience.* 18; **152**(2):558-71.
16. Favre J, Taha JM, Baumann T, Burchiel KJ. Computer analysis of the tonic, phasic, and kinesthetic activity of pallidal discharges in Parkinson patients. *Surg Neurol* 1999; **51**(6):665-672, discussion 72-73.
17. Blomstedt P, Hariz GM, Hariz MI, Koskinen LO. Thalamic deep brain stimulation in the treatment of essential tremor: a long-term follow-up. *Br J Neurosurg.* 2007 Oct; **21**(5):504-9.
18. Hassler R. Architectonic organization of the thalamic nuclei. In: G. Schaltenbrand, A.R. Walker (editors). *Stereotaxy of the Human Brain. Anatomical, Physiological and Clinical Application.* Stuttgart: Thieme, 1982, pp. 140-180.
19. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, *et al.* Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet.* 1991 Feb 16; **337**(8738):403-6.

4.2 Técnica Cirúrgica

Paulo Linhares

Introdução

A Estimulação Cerebral Profunda é uma técnica cirúrgica com indicações crescentes. Inicialmente confinada às doenças do movimento, foi-se estendendo ao tratamento da dor crónica e das doenças psiquiátricas, com resultados muito promissores levando a que novas indicações estejam a ser propostas.

Faz parte de um conjunto de técnicas conhecidas no seu todo como cirurgia de neuromodulação cerebral e consiste na modificação reversível e ajustável da actividade cerebral por estímulos eléctricos externos. Evolui das cirurgias ablativas e tem por base o conceito de áreas cerebrais responsáveis por funções específicas e cujo funcionamento pode ser ajustado por estímulos excitatórios ou inibitórios.

Neste capítulo descrevemos o modo como habitualmente realizamos esta cirurgia na Unidade de Doenças do Movimento e Cirurgia Funcional do Hospital de S. João, nomeadamente no que se refere ao planeamento, à técnica cirúrgica e às complicações inerentes ao procedimento.

Os Alvos

O núcleo sub-talâmico

O núcleo sub-talâmico (NST) tornou-se desde 1994 no principal alvo para a Estimulação Cerebral Profunda na doença de Parkinson⁽¹⁾. É um núcleo ovóide pequeno, com aproximadamente 13,2x6x3 mm e com orientação oblíqua. O seu volume nos homens é significativamente maior que nas mulheres e o NST esquerdo é consideravelmente maior que o direito, havendo uma correlação negativa entre o volume do núcleo e a idade⁽²⁾. Apresenta uma área dorsolateral sensorio-motora e uma área ventromedial associativo-límbica^(3,4). É a área sensorio-motora que deve ser estimulada no tratamento da doença de Parkinson.

Localiza-se, em média, 12 mm lateral ($11,57 \pm 1,76$ mm), 2 mm posterior ($2,7 \pm 1,5$ mm) e 4 mm inferior ao ponto médio da linha

que une a comissura anterior à comissura posterior, estando limitado superiormente pelo tálamo e zona incerta, inferiormente pela *pars* reticulada da substância nigra, lateralmente pela cápsula interna e medialmente pelo núcleo reticular do tálamo e lemnisco medial. Em ressonância magnética o núcleo sub-talâmico pode ser visualizado em sequências ponderadas em T2, surgindo como uma estrutura hipo-intensa localizada lateralmente ao núcleo rubro e dorsolateral à substância nigra^(3,5).

O núcleo ventral intermédio do tálamo

O núcleo ventral intermédio do tálamo (Vim) é o principal alvo utilizado para a Estimulação Cerebral Profunda nos doentes com tremor essencial⁽⁶⁻⁸⁾. Corresponde à parte ventral do núcleo ventral lateral posterior do tálamo e é o maior dos núcleos da região ventral. Tem uma somatotopia definida, sendo a área da perna mais lateral que a do braço e a da face a mais medial. As suas coordenadas em relação ao ponto médio da linha comissura anterior – comissura posterior são 12 a 15 mm lateral, 3 a 7 mm posterior e no mesmo plano da linha ($z=0$)⁽⁴⁾. O tálamo é uma estrutura grande não havendo qualquer individualização dos seus núcleos, o que torna o planeamento difícil, uma vez que se baseia quase exclusivamente nas coordenadas *standard* e na experiência do neurocirurgião. Dependendo do resultado da estimulação intra-operatória, pode o eléctrodo mais distal localizar-se 2 mm abaixo da linha AC-PC (comissura anterior-comissura posterior), na região sub-talâmica, se a este nível houver ainda benefício.

O globo pálido interno

O globo pálido interno (GPi) é o principal alvo utilizado para a Estimulação Cerebral Profunda nos doentes com distonia^(9,10). A sua somatotopia é menos clara que a do Vim. A região posteroventral é sensorio-motora e a ventromedial límbica, sendo a área entre as duas, associativa. Localiza-se em média 18 a 21 mm lateral, 2 a 3 mm anterior e 3 a 6 mm inferior ao ponto médio da linha comissura anterior/comissura posterior⁽¹¹⁾. Pode ser usado como referência o tracto óptico e a cápsula interna de modo ao eléctrodo de registo mais lateral se aproximar o mais possível dando efeitos de cápsula. Será escolhido o eléctrodo mais medial que não provocar estes efeitos, procurando a sua localização na região postero-ventral do núcleo.

Núcleos ventral póstero-medial (VPM) e ventral póstero-lateral (VPL) do tálamo

Os principais alvos para o tratamento de estimulação na dor neuropática residem no tálamo somatossensitivo. São o VPM para a dor facial e o VPL para a dor corporal⁽¹²⁾. O VPM localiza-se 8-10 mm lateral à linha AC-PC e 8-10 mm posterior ao ponto médio da linha AC-PC.

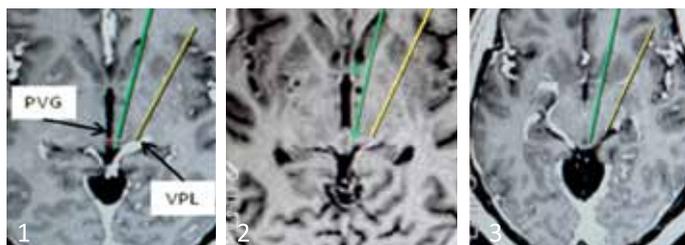


FIGURA 1 | (1, 2) Substância Cinzenta periventricular (trajecto verde) e do VPL (trajecto amarelo); (3) Substância cinzenta periaqueductal.

O VPL está localizado 14-16 mm lateral e 10-12 mm posterior ao ponto médio da linha AC-PC, no plano de AC-PC ($Z=0$)⁽¹²⁾. Está limitado anteriormente pelo Vim e lateralmente pela cápsula interna, situando-se medialmente o VPM. Os eléctrodos implantados nestes núcleos são colocados nas áreas somatotópicas correspondentes à localização da dor no corpo contra-lateral junto ao local de entrada do lemnisco medial. Embora a electrofisiologia possa ajudar a identificar a entrada dos eléctrodos de registo no tálamo somatossensitivo, a área das parestesias produzidas pela estimulação e os campos receptores celulares nem sempre coincidem o que leva a que a avaliação clínica deva preponderar ao registo electrofisiológico.

QUADRO 1 - Localização espacial dos alvos usados mais frequentemente em estimulação cerebral profunda. AC - comissura anterior, PC - comissura posterior, PMC - ponto médio-comissural

	X	Y	Z
NST	11-13 mm lat AC-PC	2 mm post PMC	4
Gpi	19-22 mm lat AC-PC	2-3 mm ant PMC	4
Vim	12-15 mm lat AC-PC	3-7 mm post PMC	0
VPM	08-10 mm lat AC-PC	8-10 mm post PMC	-10 + 6
VPL	14-16 mm lat AC-PC	10-12 mm post PMC	- 10 + 6

A Imagem Pré-Operatória

Uma boa imagem pré-operatória é fundamental para a correcta determinação do alvo. Nenhum método electrofisiológico poderá dar qualquer tipo de informação se o eléctrodo de registo não estiver correctamente centrado no alvo anatómico desejado. A estereotaxia pode ser efectuada com TC ou com RMN contudo, o uso exclusivo da ressonância magnética para a determinação do alvo levanta o problema da distorção magnética da imagem. Esta situação é particularmente importante quando se usam estereotaxímetros sem fantoma, como por exemplo o *Leksell* modelo G. Devem ser usadas imagens ponderadas em T1 e T2.

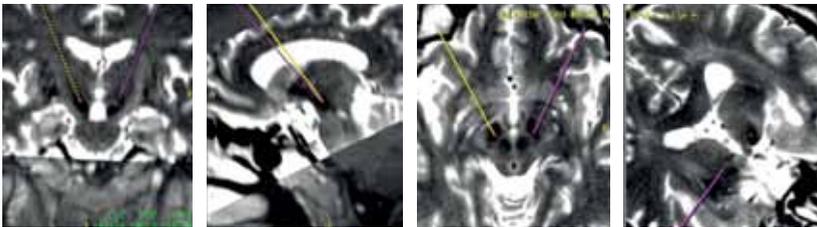


FIGURA 2 | Imagem de RMN ponderada em T2 onde se vêem os núcleos subtalâmicos.

A visualização directa do núcleo surge nas imagens ponderadas em T2, em sequências coronais e axiais, aparecendo como imagem hipointensa de limites bem definidos. As imagens ponderadas em T1 e após administração de gadolínio permitem determinar a trajectória de introdução dos eléctrodos. A utilização da TC estereotáxica com fusão com ressonância efectuada previamente tem pelo menos duas vantagens. Permite corrigir alguma da distorção magnética da ressonância e permite que o planeamento possa ser feito previamente à cirurgia, diminuindo de forma significativa o tempo cirúrgico.

O Planeamento

O planeamento é baseado na combinação das coordenadas estereotáxicas com a visualização directa dos núcleos nas imagens de RMN. As coordenadas anatómicas dos núcleos são determinadas indirectamente e transformadas

em coordenadas estereotáxicas. É fundamental a noção de que existe uma variabilidade notável do cérebro entre os indivíduos e especialmente entre as diferentes raças. As especificidades da localização dos diferentes núcleos foram abordadas anteriormente e aqui fazemos a descrição genérica do procedimento. Existem vários sistemas informáticos de planeamento, sendo a nossa experiência com o *Framelink®Medtronic*.

Na nossa Unidade de Cirurgia Funcional o planeamento é feito em conjunto com a Neurorradiologia e é descrito no capítulo referente à imagiologia. Dois aspectos, no entanto, nos merecem particular relevo.

- O primeiro refere-se à posição do eléctrodo no núcleo. A orientação do eléctrodo deve acompanhar o maior diâmetro do núcleo. Para o GPi esta trajectória é vertical, o que corresponde a aproximadamente 2 cm lateral à linha média e 8 cm acima do rebordo orbitário, o que na maioria das vezes coincide com o nível da sutura coronal. Para acesso ao tálamo podemos usar um ponto de entrada à volta dos 3 cm lateral à linha média e 2 cm anterior à sutura coronal. Este ponto pode também ser usado para abordagens sub-talâmicas, o que corresponde a ângulos de entrada que devem estar entre os 10° e os 20° em relação à linha média e entre os 45° e os 60° em relação ao plano comissura anterior – comissura posterior.

- O segundo ponto importante a ter em conta na determinação da trajectória é a segurança. Têm que ser evitadas as estruturas vasculares, os sulcos e os ventrículos, pelo risco acrescido de hemorragia e de perda importante de liquor traduzida por *brain shift*. As imagens perpendiculares aos trajectos são de primordial importância porque mostram plano a plano as estruturas que são atravessadas numa forma real e não como projecção dos trajectos.

Preparação Pré-Operatória

É necessária uma avaliação médica completa para avaliação das comorbilidades. A medicação anti-agregante, como a aspirina, a ticlopidina e o clopidogrel têm que ser parados 5 a 10 dias antes do procedimento. O controlo da hipertensão arterial é de extrema importância devido ao maior risco hemorrágico⁽¹⁴⁾.

É necessário avaliar a capacidade física e psicológica do doente para aguentar uma cirurgia que é demorada, acordado e imobilizado e mantendo uma boa capacidade de colaboração. Explicar previamente ao doente todo o procedimento, preparando-o para o desconforto que poderá sentir leva a uma melhor colaboração e adaptação à cirurgia. Do ponto de vista psicológico é de extrema importância que o doente não tenha expectativas exageradas quanto aos resultados da cirurgia, o que levaria a uma decepção e frustração no pós-operatório com consequente repercussão pessoal, familiar e social.

Nas situações de dor neuropática o doente deve ser avisado que pode não obter qualquer benefício com a estimulação ou mesmo que pode não a tolerar, sendo necessário remover os eléctrodos, o que acontece em cerca de 20% dos casos.

A tricotomia é um tema controverso, especialmente no que diz respeito ao risco de infecção. Se bem que exista uma tendência à preservação do cabelo por questões estéticas, pode haver um aumento do risco infeccioso. Estes dados não são consistentes em todos os estudos. O que se recomenda para quem opte pela tricotomia é que deve ser completa, efectuada no dia da cirurgia e devendo ser usada uma máquina de corte, evitando-se o uso de lâmina. A introdução de cateteres intra-venosos deve ser feita nos membros inferiores deixando os membros superiores livres para avaliação intra-operatória e os doentes devem ser algaliados durante a cirurgia por uma questão de conforto.

Os campos cirúrgicos devem ser colocados de forma a não interferirem com a avaliação intra-operatória. A face deve estar completamente descoberta permitindo a avaliação pupilar, dos movimentos oculares e de contracções faciais, bem como da presença de alterações da linguagem. A utilização de campos transparentes pode ser benéfica para a comunicação do cirurgião com o doente.

A Cirurgia

Colocação do estereotáxímetro

O primeiro passo é a colocação do estereotáxímetro. O posicionamento do doente depende do modelo de quadro estereotáxico utilizado. Há estereotáxímetros que implicam o decúbito dorsal completo, embora

a grande maioria possibilite a elevação da cabeceira da mesa operatória permitindo posições mais sentadas. Os dados disponíveis até ao momento não favorecem nenhum modelo de quadro estereotáxico quanto à acuidade. Os doentes com doença de Parkinson, tremor essencial e dor neuropática são operados sob anestesia local e os doentes com distonia são operados sob anestesia geral. A nossa experiência é com o estereotáxímetro *Leksell* modelo *G*. Este quadro deve ser colocado o mais paralelo possível à linha intercomissural, o que corresponde a uma angulação superior entre 11 e 18° em relação ao plano órbito-meatal.

Os pinos de fixação devem ser colocados acima do plano do núcleo e o quadro abaixo de forma a que na TC o artefacto que possa ser provocado por estes elementos não se sobreponha à imagem do núcleo. Além disso deve ter-se o cuidado de os colocar pelo menos dois dedos acima do rebordo orbitário para não haver lesão do nervo supraorbitário e posteriormente localizados de forma a evitar a penetração nos seios venosos. O doente é colocado em posição de semi-sentado. Uso esta posição porque é mais confortável para o doente, que está acordado, é mais confortável para o cirurgião porque vê com mais facilidade a posição do quadro em relação à cabeça do doente, corrigindo com maior facilidade qualquer movimento ou deslocamento que possa ocorrer e permite uma maior facilidade na colocação dos parafusos de fixação no crânio. Prender o aparelho à mesa cirúrgica tem a vantagem de ser menos um elemento móvel, especialmente nos doentes com formas tremóricas. A anestesia local é efectuada com lidocaína a 2% com adrenalina, podendo ser reforçada com ropivacaína, o que faz prolongar o efeito anestésico, nos quatro pontos de introdução dos parafusos de fixação.

A tecnologia *Frameless* é uma alternativa emergente aos sistemas baseados em quadro. Os sistemas *Frameless* ou de Neuronavegação utilizam os princípios da estereotaxia sendo a sua principal vantagem não obrigarem a deslocação do doente ao TC no dia do procedimento. Vantagens adicionais incluem maior conforto para o doente levando a uma maior colaboração e verificação em tempo real do trajecto dos eléctrodos. Faltam ainda estudos que demonstrem que os sistemas *Frameless* têm a mesma acuidade que a estereotaxia clássica.

TC estereotáxico

O doente é deslocado à Unidade de Tomografia onde faz um TC estereotáxico de todo o crânio. Na aquisição das imagens o FOV tem que incluir os fiduciais de estereotaxia.

Posição do doente

Regressado ao bloco operatório inicia-se a segunda parte da cirurgia. O doente é colocado novamente em posição de semi-sentado e com a cabeça fixa à mesa operatória, evitando qualquer tipo de movimentos. Excepto nos doentes com distonia que são operados sob anestesia geral, em todas as outras patologias é essencial a colaboração intra-operatória do doente, pelo que todo o procedimento até à colocação do eléctrodo definitivo é realizado apenas com anestesia local. Esta posição permite um maior conforto para o doente e tem vantagens do ponto de vista cirúrgico, sendo as mais importantes, a introdução vertical do eléctrodo definitivo e a menor perda de liquor. A minimização da perda de liquor é de extrema importância para a diminuição do *brain shift*. A avaliação neurológica intraoperatória é também mais fácil com o doente em posição de semi-sentado.

Incisão cutânea e buraco de trépano

A abordagem cirúrgica propriamente dita inicia-se com a incisão cutânea. A incisão arciforme e a incisão linear unilateral são as mais frequentemente usadas, tendo a incisão linear bilateral uma menor percentagem de adeptos. A incisão arciforme tem a vantagem de a cicatriz não ficar por cima do buraco de trépano ou do ponto de fixação do eléctrodo definitivo o que leva a uma diminuição do risco de deiscência da ferida operatória e de infecção. Do lado da colocação da bateria, a extensão da incisão mais posterior e lateral permite a tunelização directa, diminuindo a percentagem de erosões cutâneas retroauriculares, assunto a que voltaremos a abordar mais à frente. A abertura óssea depende da técnica utilizada e da forma de fixação do eléctrodo. O trépano de 14 mm permite a colocação do *Stim-loc*®. A fixação pode também ser feita com placa e parafusos ou com metilmetacrilato ou cimento ósseo. A colocação do *Stim-loc*® parece ser a melhor opção; permite a fixação do eléctrodo ainda com o mandril no seu interior, minimizando a mobilização, o que o transforma provavelmente no melhor sistema de fixação.



FIGURA 3 | Incisão cutânea arciforme, buraco de trépano e cânulas de inserção.

Abertura da dura-mater

Um ponto controverso é o da abertura da dura-mater. A não abertura leva a uma diminuição da perda de liquor intra-operatória, tendo a desvantagem de não permitir a visualização da superfície cerebral quer para a introdução dos eléctrodos de registo quer mesmo na colocação do eléctrodo definitivo, aumentando o potencial risco hemorrágico. Além disso, não abrir a dura-mater implica a utilização de cânulas de inserção dos eléctrodos, levando a um maior orifício cortical. A abertura da dura-mater com a visualização da superfície cerebral e dos sulcos e vasos corticais minimiza o risco hemorrágico. A perda de liquor é diminuída pelo facto do buraco de trépano ser na parte alta do crânio, o que é conseguido com a posição de semi-sentado, e pelo seu encerramento com *surgicell*[®] ou *spongostan*[®]. A observação do ponto de entrada no córtex diminui também o erro de posicionamento do eléctrodo definitivo e da criação de falsos trajectos.

Introdução dos eléctrodos de registo e estimulação e colocação do eléctrodo definitivo

São introduzidas as cânulas de inserção e os eléctrodos de registo e estimulação, que variam em número de um a cinco. Em média são introduzidos três eléctrodos de registo cujas posições são escolhidas de acordo com a conjunção das coordenadas determinadas e a visualização directa do núcleo em T2. O planeamento é feito de forma ao ponto alvo estar entre o eléctrodo central e o anterior, escolhendo-se, conforme a coordenada lateral a introdução do eléctrodo lateral ou medial.

Após o registo é feita a estimulação intra-operatória e escolhido o local para a implantação do eléctrodo definitivo. A imagem de fluoroscopia referencia o alvo. É removido o eléctrodo de registo e a cânula

de inserção, sendo substituídos pelo eléctrodo de estimulação definitivo. Repete-se a imagem de fluoroscopia para verificação do correcto posicionamento da ponta do eléctrodo.

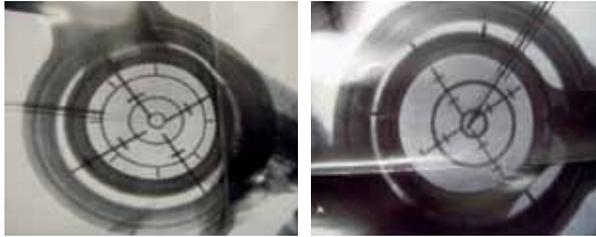


FIGURA 4 | Imagem de fluoroscopia intraoperatória com dois eléctrodos de estimulação e depois com a substituição de um dos eléctrodos de estimulação pelo eléctrodo definitivo.

Só após este eléctrodo estar no local é que devem ser removidos os restantes microeléctrodos e respectivas cânulas de inserção. Faz-se a fixação do eléctrodo definitivo com o *Stim-loc*[®] e remove-se o mandril. Após a fixação deve ser repetida a imagem de fluoroscopia para controlo final. As extremidades proximais dos eléctrodos ficam protegidas em pequenas cânulas de plástico no espaço subcutâneo o que também facilita a sua localização posteriormente aquando da sua conexão com as extensões.

Colocação das extensões e do gerador interno

Após a colocação dos eléctrodos definitivos bilateralmente, fazemos no mesmo tempo operatório a colocação das extensões e do gerador interno (IPG). É removido o quadro estereotáxico e o doente é submetido a anestesia geral. Posiciona-se em decúbito dorsal com a cabeça ligeiramente rodada para a direita. Introduce-se um tunelizador desde a incisão craniana usada para a colocação do eléctrodo esquerdo até à região infraclavicular esquerda, onde é criada uma bolsa subcutânea que servirá de leito para o IPG, que deverá ser sempre colocado acima da fascia peitoral e fixo a ela, não devendo estar mais do que 4 cm de profundidade em relação à superfície da pele. A fixação do IPG não deve ser feita ao tecido celular subcutâneo pois o risco de deslocamento é elevado com o consequente estiramento das extensões e risco sério de deslocação dos eléctrodos. São então colocadas as extensões e o IPG e feitas as respectivas conexões.

Qualquer fluido corporal deve ser limpo das zonas de conexão para não interferirem com a transmissão da corrente. A conexão das extensões aos eléctrodos de estimulação cerebral tem que ficar acima do nível da mastóide e nunca nos tecidos moles do pescoço, pelo risco de exteriorização, erosão cutânea e fractura. Nos doentes muito magros ou naqueles com distonia marcada ou com risco elevado de quedas, o IPG pode ser colocado a nível abdominal por uma questão de protecção do sistema. Este local é desadequado para doentes com tecido adiposo mais abundante pela profundidade a que o IPG teria que ficar fixo à aponevrose dos músculos abdominais. A face gravada do IPG tem que ficar virada para a superfície. Os cabos sobrantes das extensões devem circundar o IPG, nunca podendo ficar sobre a sua face externa. Nos doentes em que sejam colocados mais que um IPG, eles devem ficar distanciados pelo menos 20 cm para evitar a programação cruzada.

Nos doentes com dor neuropática os eléctrodos cerebrais são exteriorizados por intermédio de extensões próprias permitindo um ajuste diário dos parâmetros de estimulação e só após haver evidência do benefício da estimulação é que se procede à sua internalização e colocação das extensões e IPG.

O neuroestimulador (IPG) mais utilizado é o *Kinetra* que é um neuroestimulador de duplo canal, com uma grande diversidade de parâmetros de programação e modos de estimulação.

O *Activa PC* é um neuroestimulador multiprogramável cujas características técnicas permitem uma diversidade de parâmetros de estimulação superior ao *Kinetra* e que usamos cada vez com mais frequência.

O *Activa RC* é um neuroestimulador recarregável, com características semelhantes ao *Activa PC*, tendo uma maior duração de acção permitindo que nos doentes com parâmetros elevados de estimulação, como os usados nas distonias, não necessitem de substituições tão frequentes do IPG.

Pós-Operatório

Tratando-se duma cirurgia que é efectuada, na sua maioria, com o doente acordado e que a anestesia é apenas efectuada para um procedimento subcutâneo de curta duração, estes doentes não necessitam de vigilância pós-operatória em Unidade de Cuidados Intensivos. A avaliação clínica

intraoperatória permite descartar complicações *major*. Contudo, se alguma dúvida surgir ou se clinicamente for justificado, o doente deverá realizar TC cerebral no pós-operatório imediato. Caso contrário este TC é efectuado 6 dias após a cirurgia e com o mesmo protocolo pré-operatório, permitindo a sua fusão com o planeamento efectuado para controlo da posição dos eléctrodos definitivos.

Complicações

A morbidade da cirurgia de Estimulação Cerebral Profunda varia largamente conforme as séries, estando descritas percentagens de complicações que variam entre 2,3% e 55%⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. As complicações mais frequentes encontradas na literatura são a mortalidade per-operatória (1,8%), os défices neurológicos permanentes (0,6-6%), as infecções (3,6-5%), as complicações do *hardware* (cerca de 20%) e outras complicações não agrupáveis nas anteriores (cerca de 25%). Podem ser divididas em complicações relacionadas com o procedimento cirúrgico, com o *hardware* implantado ou provocadas pela estimulação (Quadro 2). Estas últimas estão descritas noutros capítulos.

QUADRO 2 - Complicações mais importantes da cirurgia de estimulação cerebral profunda

COMPLICAÇÕES	
Relacionadas com a cirurgia	Infecção; Hemorragia; Crises convulsivas; Confusão mental; Suspensão do procedimento.
Relacionadas com o hardware	Infecção; Erosão cutânea; Fracturas; Deslocação do eléctrodo; Malfunção do IPG.
Relacionadas com a estimulação	Discinésias; Parestesias; Contrações musculares; Hemibalismos; Disartria; Apraxia dos olhos; Psicose; Outras.

Complicações relacionadas com o Procedimento Cirúrgico

As complicações cirúrgicas mais frequentes são a hemorragia, a infecção, o desenvolvimento de crises convulsivas e a necessidade de suspender o procedimento^(15,17,18). A hemorragia e o desenvolvimento de crises convulsivas podem surgir intra-operatoriamente pelo que a vigilância clínica cuidada é fundamental durante todo o procedimento.

As hemorragias intracerebrais associadas ao procedimento cirúrgico são a complicação potencialmente mais grave desta cirurgia. Devem-se essencialmente à lesão de vasos profundos e justaventriculares.



FIGURA 5 | Imagem de TC pós-operatório com hemorragia intraventricular.

Não foram encontrados factores de risco hemorrágico com significado estatístico. A incidência reportada de complicações hemorrágicas na introdução de eléctrodos de micro-registo na DBS é de 0,7% a 2,9%. A utilização de dose dupla de contraste na RMN melhora a visualização dos pequenos vasos levando a um planeamento mais seguro. Tivemos dois casos de hemorragias, uma intraventricular, provocada por um eléctrodo de registo com um trajecto muito próximo à parede do ventrículo e uma hemorragia subcortical na sequência de uma crise convulsiva.

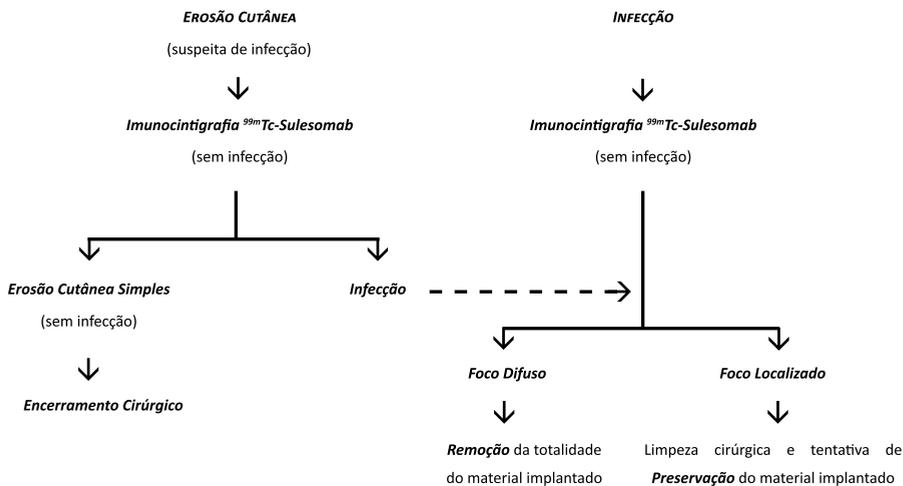
As crises convulsivas estão descritas como surgindo em 5% dos procedimentos, estando muitas vezes associadas ao surgimento de uma hemorragia. Resultam da agressão ao parênquima cerebral e por norma não recorrem. O risco do desenvolvimento de convulsões não está claramente estabelecido na literatura.

Complicações relacionadas com o *Hardware*

As principais complicações relacionadas com a implantação do *hardware* são a erosão cutânea e a infecção⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Na literatura este tipo de complicações estão reportadas como variando entre 6,7 e 49% dos doentes⁽²¹⁾. Estão também descritas a migração dos eléctrodos e do IPG, a fractura dos eléctrodos e extensões e o mau funcionamento do IPG. Num doente foi substituído o IPG por mau funcionamento. A taxa de infecção descrita na literatura é muito variável, estimando-se riscos de infecção de 0 a 15% por doente ou 0 a 9,7% por eléctrodo. Parece razoável considerar-se em média 6%, estando na maioria dos casos associada à erosão cutânea na região retroauricular ou iniciando-se a nível do IPG.

Com a modificação da técnica cirúrgica, passando-se à tunelização directa sem abertura cutânea retroauricular reduziram-se as complicações, o que nos leva a pensar que a cicatriz retroauricular constitui uma zona de fragilidade que deve ser evitada. Outros factores que influenciam a frequência das infecções são a duração da cirurgia, a utilização de profilaxia antibiótica, o manuseamento do material implantado e a sua colocação em relação às suturas cutâneas. A questão mais importante no tratamento das infecções é quando deve ser removido o material implantado. Tentando responder a este questão desenvolvemos um algoritmo que passa pela utilização da imunocintigrafia anti-granulócitos.



ESQUEMA 1 | Algoritmo de decisão na Erosão Cutânea/Infecção.

Nas infecções superficiais da cicatriz é adequada apenas a utilização de antibióticos. Nas infecções profundas deve ser efectuada a drenagem cirúrgica além do tratamento antibiótico. A remoção do material é ponderada conforme os achados da imunocintigrafia. Após 8 semanas de tratamento antibiótico seguido de 4 semanas sem qualquer tratamento é repetida a imunocintigrafia. Se não houver evidência de infecção é recolocado novo material de estimulação.

A fractura dos eléctrodos é mais frequente nos doentes com tremor essencial e em particular nos doentes em que a conexão dos eléctrodos intracranianos com as extensões se dá abaixo da região mastoideia.

Na nossa série não houve nenhum caso de migração dos eléctrodos, o que se deve ao tipo de fixação utilizada. A colocação no *StimLock* permite de forma fácil e eficaz prender o eléctrodo. Também o facto da conexão com as extensões ser colocada logo abaixo do buraco de trépano diminui a possibilidade de mobilização devida à força da gravidade. O mau posicionamento dos eléctrodos ocorre em aproximadamente 4% dos doentes. Na nossa série três doentes tinham um dos eléctrodos mal posicionado, traduzido por uma baixa percentagem de benefício relativamente ao esperado e confirmado por TC pós-operatório.

Referências Bibliográficas

1. Benabid A, Pollak P, Koudest A *et al.* Electrical inhibition of the subthalamic nucleus for treatment of parkinson's disease. In: Krauss J, Jankovic J, Grossman R. *Surgery for parkinson's disease and movement disorders*. Lippincott Williams & Wilkins. 2001.
2. Shen W, Wang H, Lin Z, *et al.* Stereotactic localization and visualization of the subthalamic nucleus. *Chin Med J*. 2009; **122**(20):2438-2443.
3. Basto M, Linhares P, Sousa A, *et al.* A imagem na cirurgia da doença de Parkinson. *Acta Med Port* 2003; **16**:135-140.
4. Jones E. Morphology, nomenclature, and connections of the thalamus and basal ganglia. In: Krauss J, Jankovic J, Grossman R. *Surgery for parkinson's disease and movement disorders*. Lippincott Williams & Wilkins. 2001.
5. Dormont D, Ricciardi K, Tandé D, *et al.* Is the subthalamic nucleus hypointense on T2-weighted images? A correlation study using MR images and stereotactic atlas data. *AJNR* 2004; **25**:1516-1523.
6. Pereira E, Green A, Nandi D, Aziz T. Deep brain stimulation: indications and evidence. *Expert Rev Med Devices*. 2007; **4**(5): 591-603.
7. Uc E, Follett K. Deep brain stimulation in movement disorders. *Seminars in neurology*. 2007; **27**(2):170-182.
8. Won E, Ellamushi H, Samadani U, *et al.* Essential tremor: patient selection, technique, and surgical results. In: Baltuch G, Stern M. *Surgical management of movement disorders*. Taylor & Francis. 2005.
9. Awan N, Lozano A, Hamani C. Deep brain stimulation: current and future perspectives. *Neurosurg Focus*. 2009; **27**(1):1-8.
10. Lohr T, Capelle H, Kaelin-Lang A, *et al.* Deep brain stimulation for dystonia: outcome at long-term follow-up. *J Neurol*. 2008; 1-4.
11. Friehs G, Walters B, Zerris V. Stereotactic radiosurgery in the treatment of parkinson's disease. In: Krauss J, Jankovic J, Grossman R. *Surgery for parkinson's disease and movement disorders*. Lippincott Williams & Wilkins. 2001

12. Wallace B, Ashkan K, Benabid A. Deep brain stimulation for the treatment of chronic, intractable pain. *Neurosurg Clin N Am.* 2004; **15**(3): 343-357.
13. Levy R. Deep brain stimulation for the treatment of intractable pain. *Neurosurg Clin N Am.* 2003; **14**(3): 389-399.
14. Rosenow J, Rezai A. Surgical technique and complication avoidance. In: Baltuch G, Stern M. Surgical management of movement disorders. Taylor & Francis; 2005.
15. Hariz M. Complications of deep brain stimulation surgery. *Movement Disorders.* 2002; 17 Suppl **3**:S162-S166.
16. Videnovic A, Metman. Deep brain stimulation for parkinson's disease: prevalence of adverse events and need for standardized reporting. *Movement Disorders.* 2008; **23**(3): 343-349.
17. Seijo F, Alvarez-Vega M, Gutierrez J, *et al.* Complications in subthalamic nucleus stimulation surgery for treatment of parkinson's disease. Review of 272 procedures. *Acta Neurochir (Wien).* 2007; **149**: 867-876.
18. Chou Y, Lin S, Hsieh W, *et al.* Surgical and hardware complications in subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2007; **14**:643-649.
19. Sillay K, Larson P, Starr P. Deep brain stimulator hardware-related infections: incidence and management in a large series. *Neurosurgery.* 2008; **62**(2):360-367.
20. Oh M, Abosch A, Kim S, *et al.* Long-term hardware complications of deep brain stimulation. *Neurosurgery.* 2002; **50**(6):1268-1276.
21. Blomsted P, Hariz M. Hardware-related complications of deep brain stimulation: a ten year experience. *Acta Neurochir (Wien).* 2005; **147**: 1061-1064.

5. Resultados da Estimulação Cerebral Profunda

5.1 Doença de Parkinson

5.2 Distonias

5.3 Tremor

5.4 Dor Neuropática

5.1 Doença de Parkinson

Miguel Gago

Introdução

Desde os seus primórdios a cirurgia de Estimulação Cerebral Profunda bilateral do STN (STN-ECP) tem mostrado sucessivamente ser a terapêutica de eleição nos doentes com DPI que apresentam flutuações motoras debilitantes mesmo com uma optimização terapêutica. A ampla difusão e aceitação mundial desta técnica (mais de 500 centros e 60000 doentes em todo mundo) deve-se não só ao seu sucesso terapêutico mas igualmente à sua reversibilidade, em contraponto com as anteriores técnicas cirúrgicas lesionais como a palidotomia.

A DPI é uma doença neurodegenerativa inexoravelmente progressiva. Independentemente do melhor tratamento farmacológico ou cirúrgico possível, à luz da ciência actual, estes limitam-se a dar uma melhoria sintomática ao doente, não estando comprovado até à data um efeito neuroprotector dos mesmos ^(1,2). Apesar disso, mesmo ao fim de 5 anos após cirurgia, a ECP continua a permitir um controlo de alguns sinais parkinsonianos e redução das flutuações motoras, providenciando um acréscimo em todas as escalas de qualidade de vida em comparação com a melhor terapêutica farmacológica médica ⁽³⁾.

O candidato ideal para Cirurgia é um doente jovem, com complicações motoras decorrentes da medicação anti-parkinsoniana, em estágio inicial de *Hoehn-Yahr* (sem comprometimento da marcha ou do equilíbrio), sem disfunção cognitiva ou comportamental, e boa resposta motora a uma dose supra máxima de levodopa ⁽⁴⁾. Vários estudos têm-se debruçado sobre os factores preditivos para um bom resultado da cirurgia ⁽⁵⁾, contudo o teste pré-operatório da “prova de dopa”, continua a ser clinicamente utilizado de forma eficaz e satisfatória como o mais importante factor preditivo de benefício motor.

Resultados da ECP na DP: revisão da literatura

O principal benefício providenciado pela ECP é na redução das flutuações motoras ⁽³⁾. A ECP permite uma redução de cerca de 59% do tempo diário que o doente passa em “on” com disquinésias ou em “off” motor, com uma redução da pontuação na escala de disquinésias de 1,95 para 0,25 ⁽⁶⁾, redução da gravidade da disquinésia 1,9±0,8 para 0,8±0,8 ⁽⁷⁾, que se verifica no pós-operatório imediato e se mantém aos 5 anos de cirurgia. A esta normalização para um dia sem complicações motoras e sem flutuações, adiciona-se a redução significativa da causa primária das flutuações motoras que é a medicação anti-parkinsoniana com levodopa (de uma média de 1409±605 mg antes da cirurgia para 584±366 mg após a cirurgia) ⁽⁷⁾. Apesar de a maioria dos doentes continuar a precisar de alguma medicação anti-parkinsoniana após a cirurgia, esta permite uma redução de medicação em cerca de 60%, em alguns casos 100% ⁽³⁾.

Na avaliação motora pela escala UDPRS III a ECP permite uma melhoria significativa de 56±15,7 (antes da cirurgia e sem medicação) para 24,6±14,9 (após cirurgia e sem medicação). Mesmo comparando o melhor “on” conseguido com a medicação antes da cirurgia (22,8±10,4), com a estimulação com medicação após a cirurgia (15,9±12,2), há diferença a favor da cirurgia. Este acréscimo de benefício clínico motor da cirurgia em relação à medicação, é devido ao facto da ECP permitir controlar sintomas cardinais parkinsonianos, sobretudo o tremor, que por vezes são refractários à levodopa ⁽⁶⁾. Em múltiplas séries são referidas melhorias na UPDRS III que oscilam entre 30-100% (média de 54%) assim como nas actividades de vida diária de (média de 49%) ⁽⁷⁾.

Os sinais cardinais parkinsonianos de tremor, rigidez e bradicinésia, que classicamente respondem numa fase inicial da doença à terapêutica com levodopa, são os que também têm maior benefício com a ECP. Os sinais axiais como a marcha, fala, postura e instabilidade postural, que apresentem uma resposta pouco satisfatória à terapêutica com levodopa, são igualmente os mais refractários a apresentar um benefício com a ECP, podendo, inclusive, ser agravados pela mesma ⁽⁸⁾. Um maior agravamento axial está associado a um declínio mais rápido da doença e consiste num sinal de alerta de progressão neuropatológica para circuitos e estruturas extra-piramidais,

como núcleos pônticos e cortex, sendo por isso potencialmente preditivo de um maior risco de deterioração cognitiva ⁽⁹⁾. Estes doentes neste estágio de DPI, como já referido, não são bons candidatos cirúrgicos. Contudo, é vulgar haver um subgrupo de doentes que numa fase inicial se apresentam como bons candidatos, mas que ao fim de vários anos de benefício cirúrgico, têm um agravamento da DPI e apresentam sinais axiais com má resposta à ECP ou medicação dopaminérgica ^(7,10).

Apesar de continuar por demonstrar o carácter neuroprotector da ECP ⁽²⁾, tem-se verificado que mesmo ao fim de 5 anos após cirurgia, a ECP continua a permitir um controlo de alguns sinais parkinsonianos e manter o seu principal contributo nesta doença que é a redução de flutuações motoras. Não será por isso de admirar que em vários estudos, mesmo em comparação com a melhor terapêutica médica possível, a cirurgia contribui para um acréscimo em todas as escalas de qualidade de vida ^(3,11). Tem sido descrito uma melhoria de 62% na qualidade de vida quantificada pela escala de vida de *Parkinson's Disease Questionnaire 39* (PDQ-39) ⁽¹²⁾, a qual se reflecte sobretudo em itens como níveis de energia, bem estar, independência de terceiros, satisfação nas actividades do dia-a-dia, equilíbrio de pé e durante a marcha ⁽¹³⁾.

Para além disso a cirurgia tem-se revelado uma terapêutica economicamente viável. Na série de *Valldeoriola et al.* ⁽¹⁴⁾ verificou-se que os custos ao final de 12 meses foram em média de: farmacológicos 940€ (grupo cirúrgico) *vs.* 4996€ (grupo medicamentoso); custos médicos directos 1280€ (grupo cirúrgico) *vs.* 2962€ (grupo medicamentoso). Apesar do seu custo inicial, que rondará os 35 mil a 40 mil euros, ao condicionar uma redução da medicação anti-parkinsoniana e ao permitir ao doente o regresso a uma vida activa social e profissional, tem um retorno a médio-longo prazo que supera o seu custo médico inicial, tendo por isso uma relação custo-eficácia favorável ⁽¹⁴⁾.

A experiência do Hospital de São João

Fizemos uma revisão de todos os doentes submetidos a STN-ECP desde o início da cirurgia no nosso Hospital em 2002. Todos os doentes foram clinicamente avaliados e seleccionados para cirurgia segundo a metodologia do *Committee on the Core Assessment program for surgical interventional*

therapies in PD (CAPSIT-PD) ⁽¹⁵⁾. Foi considerado como objectivo final o benefício motor da cirurgia, calculado a partir da percentagem de variação ($\Delta\%$) pré/pós-cirurgia da UPDRS III (UPDRS III em estado “*off*” (12h sem medicação antiparkinsoniana) antes da cirurgias *versus* UPDRS III com estimulação ligada e sem medicação antiparkinsoniana) e $\Delta\%$ UPDRS IV. Foram consideradas as avaliações clínicas aos 12 meses após a cirurgia, altura em que habitualmente o doente atinge o planalto de controlo de neuroestimulação e concomitante de retirada de medicação. Na análise dos resultados foram aplicados os teste estatísticos de χ^2 para variáveis categóricas (sexo, subtipo de DPI), *Wilcoxon-Mann-Whitney* para variáveis quantitativas (idade de início, duração, e idade à data de cirurgia), e *Wilcoxon signed-rank test* para a comparação pré *versus* pós cirurgia das variáveis UPDRS III/IV, dosagem de equivalentes de levodopa, e análise multivariada para benefício motor da cirurgia (ajustada a sexo, idade, duração da doença, subtipo de DPI e gravidade da doença (UPDRS III/IV pré-operatório)). O custo diário da medicação anti-parkinsoniana antes e 12 meses após a cirurgia foi calculado, em euros, tendo em conta o preço médio unitário publicado pelo *INFARMED*. Os dados são apresentados em média \pm desvio padrão [mínimo, máximo], com significância estatística para $p < 0,05$.

Até Mar/2010 foram operados 130 doentes (Tabela 1), 79 doentes do sexo masculino (60,8%) e 51 do sexo feminino (39,2%). A idade dos doentes à data de inclusão na cirurgia foi de $60 \pm 7,7$ [33,73] anos de idade, sendo um valor próximo ao descrito noutras séries de $59 \pm 15,1$ ⁽¹⁶⁾. Constatámos uma tendência para a realização de cirurgia em doentes com idades próximas dos 70 anos de idade. A maioria dos centros considera uma idade superior a 70 anos de idade como critério relativo de exclusão ⁽¹⁵⁾. É nossa convicção que perante o número limitado de cirurgias autorizadas ao nosso centro, há uma tendência inexorável para operar doentes em limite de idade de exclusão, tendo isso com um efeito cumulativo e vicioso na nossa lista de espera. A duração média de DPI foi de $14 \pm 6,1$ anos com 77 doentes com forma acinético-rígida e 53 doentes com forma tremórica.

TABELA 1 | Características demográficas e clínicas da população de doentes de Parkinson submetidos a estimulação cerebral profunda no Hospital de São João. Med *on* - com medicação antiparkinsoniana, Med *off* - sem medicação antiparkinsoniana (>12h); *Stim on* - estimulação cerebral profunda ligada; UPDRS - *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*. Percentagem de benefício motor (UPDRS parte III) pós *vs.* pré-cirurgia: 71% ±13 (p<0,001, z=-9,7); Percentagem de benefício UPDRS IV pós *vs.* pré-cirurgia: 67% ±15 (p<0,001, z=-8,4); Percentagem de redução de levodopa pós-cirurgia: 60%±29 (p<0,001, z=-9,5).

RESULTADOS		MÉDIA ± DP (mín;máx)
Sexo masculino (n)		79/130 (60,8%)
Sexo feminino (n)		51/130 (39,2%)
Idade n início da doença (anos)		47 ±9 [18;64]
Idade na data da cirurgia (anos)		60 ±7,7 [33;73]
Duração da doença antes da cirurgia (anos)		14 ±6,1 [5;48]
Forma:	Tremórica	53/130 (40,7%)
	Acinético-Rígida	77/130 (59,3%)
	Idade à data da cirurgia (anos)	60 ±7 [33;73]
Pré-Cirurgia:	UPDRS III med <i>off</i>	45,6 ±10,5 [15;76]
	UPDRS III med <i>on</i>	14,5 ±5,9 [4;32]
	UPDRS IV	10,7 ±3,79 [1;20]
	Levodopa (mg)	1063 ±436 [200;2360]
Pós-Cirurgia:	UPDRS III <i>Stim On/med off</i>	12,54 ±6 [3;32]
	UPDRS IV	4,26 ±2,62 [0;15]
	Levodopa (mg)	401 ±314 [0;1400]
Eléctrodo final (n) (dois lados)	Anterior	42/260 (16,2%)
	Medial	104/260 (16,2%)
	Central	77/260 (29,6%)
	Lateral	24/260 (9,2%)
	Posterior	13/260 (5%)
Tempo de Seguimento (anos)		3,2 ±2 [0;7,5]

À data de cirurgia os doentes apresentavam uma média de UPDRS III média de 45,6±10,5 (sem medicação), 14,5±5,9 (após prova da dopa), UPDRS IV de 10,7±3,79, e quantidade de equivalentes de levodopa de 1063±436 mg. Após a cirurgia, verificamos um benefício motor significativo na UPDRS III (Δ71%±13 (p<0,001,z=9,7)) e na UPDRS IV (Δ67%±15 (p<0,001, z=8,4)), e na redução de levodopa (Δ60%±29 (p<0,001,z=9,5)).

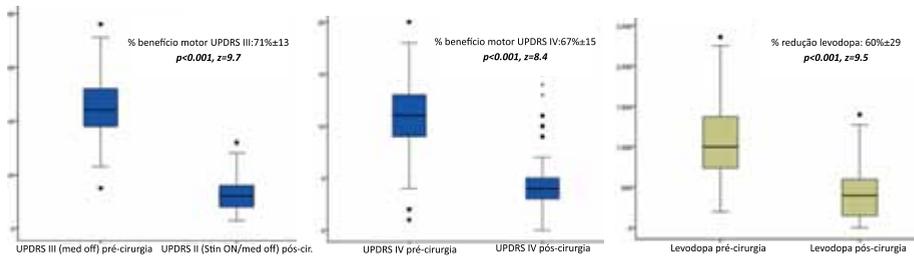


FIGURA 1 | Demonstração gráfica do benefício pós-cirúrgico na UPDRS partes III e IV, bem como redução pós-cirúrgica da dose diária equivalente de levodopa.

Esta redução significativa da UPDRS III, UPDRS IV e medicação anti-parkinsoniana, é sobreponível ao observado noutros centros ⁽¹⁶⁾, o que traduz uma correcta selecção dos doentes, técnica cirúrgica e programação de neuroestimulação. Houve uma clara diminuição dos períodos de dia em “on” com disquinésias e períodos “off”, promovendo uma melhoria da qualidade de vida do doente.

Na nossa série verificámos que o custo diário da medicação anti-parkinsoniana para o doente foi, em mediana, de 5,4€ antes da cirurgia e de 0,9€ aos 12 meses de vigilância, o que correspondeu a uma redução mediana de 81% ($p < 0,001$). Esta redução significativa da medicação anti-parkinsoniana, para além do seu impacto clínico na redução de disquinésias, contribuiu para uma redução dos encargos económicos.

Foram introduzidos 260 eléctrodos em 130 doentes, consistindo os electrodos central e medial a maioria dos eléctrodos escolhidos para implantação final. Não verificámos diferenças significativas em termos de benefício motor entre eléctrodos, havendo uma tendência para um pior benefício nos eléctrodos posteriores.

Ocorreu algum tipo de morbidade ou complicação em 42/130 (32%) dos doentes, sendo este resultado sobreponível ao descrito na literatura. Para além disso a maioria dessas complicações constituíram efeitos motores (disquinésias, apraxia das pálpebras, apraxia da marcha, bleferoespasma) e psicopatológicos (apatia) que foram transitórios ou melhorados com modificação de parâmetros de neuroestimulação.

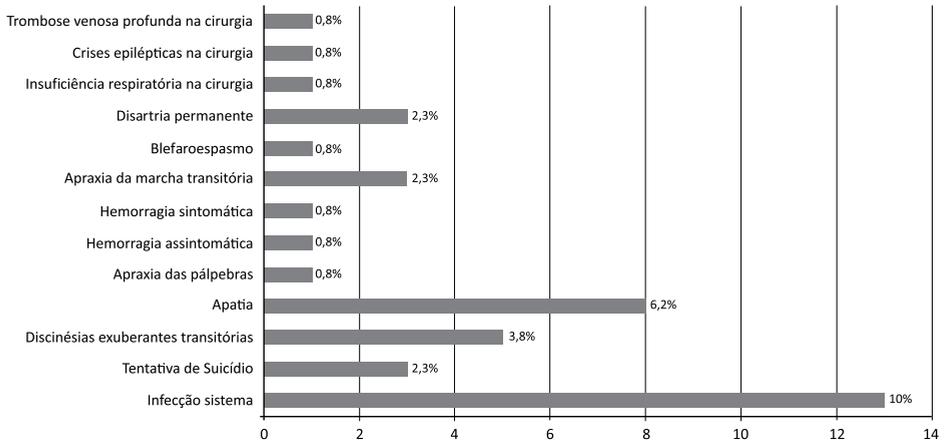


FIGURA 2 | Eventos adversos em contexto de estimulação cerebral profunda na Doença de Parkinson.

Na análise multivariada, a idade com que se iniciou a DPI, doentes mais jovens, foi a única variável preditiva de um maior benefício motor medido por $\Delta\%$ UPDRS IV (*adjusted* $r^2=0,035$, $p=0,02$ [-0,638, -0,055]). Para um benefício motor avaliado por $\Delta\%$ UPDRS III um maior grau de incapacidade motora prévio à cirurgia (UPDRS III e UPDRS IV) esteve correlacionado significativamente com um maior benefício da cirurgia (*adjusted* $r^2=0,099$, $p=0,004$ [-1,629,-0,323]).

Vários trabalhos têm investigado os factores preditivos de maior benefício da cirurgia⁽⁵⁾. Tem sido reportado que doentes com idade superior a 65 anos têm um maior risco de complicações cirúrgicas⁽¹⁷⁾. Estas evidências têm suportado a defesa da realização da cirurgia em estadios mais precoces da doença, estando em curso um ensaio de *EarlyStim*⁽¹⁸⁾. As razões que têm sido apontadas é de que os doentes mais idosos, poderão ter um maior grau de morbidade condicionada por anos de doença, o que se repercutirá num menor benefício da ECP sobretudo nas escalas de qualidade de vida e no regresso a uma vida activa. Na nossa série verificamos que os doentes com maior morbidade motora têm menor redução da UPDRS III, mesmo ajustada a vários factores, inclusive idade de início da doença. O tempo de evolução da doença é um factor importante, pois um maior tempo de evolução da doença também condicionará uma maior neurodegenerescência e logicamente menor resposta à ECP. Em contraponto, mesmo com vários anos de doença, os doentes com início da doença em idades mais jovens têm maior redução da UPDRS IV.

Caso Clínico

Doente de 73 anos de idade, sexo masculino, casado, escolaridade 4ª classe, reformado, iniciou aos 63 anos de idade tremor de repouso e bradicinésia do membro superior direito. Na altura consultou Neurologista que lhe diagnosticou Doença de Parkinson, sendo medicado com *Sinemet*® (levodopa/carbidopa) (1/2 comprimido antes das principais refeições) com abolição do tremor. Teve um período de “lua de mel” de cerca de 4 anos, com controlo sintomático e sem necessidade de ajustes substanciais na medicação. Contudo, ao fim deste período teve agravamento do tremor do membro direito acrescido de tremor de repouso do membro superior esquerdo, marcha de pequenos passos, bradicinésia geral e rigidez dos membros. Foi necessário aumentar a dose total de medicação para *Sinemet*® (1/0,5/1/0,5/1), adicionado de *Comtan*® (entacapona) em cada toma de *Sinemet*®, *Sinemet*® CR à noite, e *Selegelina* (5 mg) (2 x dia). Ao fim de 3 anos ajustou-se a terapêutica para 1 comprimido de *Sinemet* em todas as tomas. Mais tarde (2008) desenvolve flutuações motoras com discinésias de pico de dose, mas sobretudo “*off*” incapacitantes em mais de 25-50% do dia (Schwab&England de 50%). Recorreu à nossa consulta aos 71 anos de idade, por DPI refractária à terapêutica oral. Na consulta efectuou avaliação neuropsicológica e psicopatológica que foram normais. Na prova de dose supra máxima de levodopa o doente passou de UPDRS III de 46 para 11, um benefício motor de 76%.

Em 2009, já com 72 anos de idade, o doente foi submetido a cirurgia de estimulação cerebral profunda que decorreu sem complicações. Na última avaliação aos 15 meses após a cirurgia, o doente apresentava uma UPDRS III de 5 (2 na fala, 1 no tremor de repouso do membro superior esquerdo, postura e bradicinésia) não precisando de qualquer medicação anti-parkinsonica: um benefício motor de 90% e uma redução de levodopa de 100%, em relação ao período pré-cirúrgico.

Em resumo este caso exemplifica várias particularidades da cirurgia de Parkinson no que concerne aos critérios de inclusão/exclusão e ao benefício motor esperado. O critério de exclusão de doentes para Cirurgia de Parkinson com mais de 70 anos de idade deve ser utilizado com ponderação. Apesar de haver uma maior probabilidade com a idade da existência de défice cognitivo sub-clínico e/ou de uma menor reserva cognitiva associada ao processo natural de envelhecimento, cada doente é um doente. A idade aparente, escolaridade, profissão, actividades cognitivas desempenhadas ao longo da vida, e a avaliação cognitiva clínica e neuropsicológica, são fundamentais na correcta avaliação do doente como um todo.

Referências Bibliográficas

1. Vitek JL. Mechanisms of deep brain stimulation: excitation or inhibition. *Mov Disord* 2002; **17**(Suppl. 3):S69–S72. 40.
2. Olanow CW. Can we achieve neuroprotection with currently available anti-parkinsonian interventions? *Neurology*. 2009 Feb 17; **72**(7 Suppl):S59-64.
3. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, *et al*. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009 Jan 7; **301**(1):63-73.
4. Rodriguez RL, Fernandez HH, Haq I, Okun MS. Pearls in patient selection for deep brain stimulation. *Neurologist*. 2007 Sep; **13**(5):253-60.
5. Tsai ST, Lin SH, Chou YC, *et al*. Prognostic factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a comparative study between short and long-term effects. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2009; **87**(4):241-8.
6. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, *et al*. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain*. 2005 Oct; **128**(Pt 10):2240-9.
7. Krack P, Batir A, Van Blercom N, *et al*. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2003; **349**(20):1925-1934.
8. Bejjani BP, Gervais D, Arnulf I, *et al*. Axial parkinsonian symptom scan be improved: the role of levodopa and bilateral subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68:595–600.
9. Gago MF, Garrett MC, Fonseca MR, *et al*. How do cognitive and axial motor signs correlate in Parkinson's disease? A 6-year prospective study. *J Neurol*. 2009 Oct; **256**(10):1655-62
10. Schupbach WM, Chastan N, Welter ML, *et al*. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5-year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; **76**(12):1640 – 1644.
11. Diamond A, Jankovic J. The effect of deep brain stimulation on quality of life in movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Sep; **76**(9):1188-93.

12. Lezcano E, Gomez-Esteban JC, Zarranz JJ, *et al.* Improvement in quality of life in patients with advanced Parkinson's disease following bilateral deep-brain stimulation in subthalamic nucleus. *Eur J Neurol* 2004;11:451-4.
13. Ferrara J, Diamond A, Hunter C, *et al.* Impact of STN-DBS on life and health satisfaction in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Mar; **81**(3):315-9.
14. Valldeoriola F, Morsi O, Tolosa E, *et al.* Prospective comparative study on cost-effectiveness of subthalamic stimulation and best medical treatment in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007 Nov 15; **22**(15):2183-91.
15. Defer GL, Widner H, Marie RM, *et al.* Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord* 1999; **14**(4):572-584.
16. Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001; **345**(13):956 - 963.
17. Vesper J, Haak S, Ostertag C, Nikkhah G. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in elderly patients--analysis of outcome and complications. *BMC Neurol*. 2007 Mar 16;7:7.
18. Schnitzler A, Fuchs G, Baas H, *et al.* Early deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2010 Mar;78 Suppl 1:S37-40. Epub 2010 Mar 1.

5.2 Distonias

Maria José Rosas

Introdução

As primeiras descrições sobre o benefício da Estimulação Cerebral Profunda (ECP) do *globus pallidus* interno (GPi) surgiram em 1996, numa criança com distonia generalizada e mutação DYT1 (gene TOR1A) confirmada ⁽¹⁾. Desde então várias séries publicadas ⁽¹⁻⁵⁾ deixam nítidos: o evidente benefício conseguido com a ECP no tratamento da distonia generalizada; mas uma importante variabilidade de resultados (sem se perceberem os motivos subjacente a este facto).

Revisão de Séries Publicadas

Na literatura existem várias séries que mostram a percentagem de benefício com ECP-GPi conforme o tipo de distonia. A Tabela 1 faz um resumo desta situação:

TABELA 1 | Estudos abertos e não controlados de ECP-GPi nas distonias generalizadas

TIPO DISTONIA	Nº ESTUDOS	Nº DOENTES	% BENEFÍCIO
<i>Distonia primária</i>	55	343	65,6
<i>Cervical</i>	19	81	48,4
<i>S. Meige</i>	7	16	43,8
<i>Distonia mioclonica</i>	10	20	51,7
<i>Distonia secundária</i>	41	76	49,2
<i>PKAN</i>	6	14	63,1
<i>Distonia Tardia</i>	13	34	61,9
<i>Paralisia cerebral</i>	7	14	28,6
<i>Pós TCE</i>	7	5	32,6
<i>Estado Distónico</i>	3	3	Não Classificável

As séries de *Vidailhet* ^(2,3) e de *Kupsch* ⁽⁴⁾ merecem aqui uma referência especial dado serem prospectivas e com controlos, realçando de ambas uma melhoria inferior ao descrito em muitos outros trabalhos, e uma importante variabilidade de resposta obtida. Em ambas a melhoria na escala de *Burke - Fahn and Marsden* parte motora (BFMm) era de cerca de 50% (54,6% na série da *Vidailhet* ao ano e 44,55 na série de *Kupsch* aos 6 meses) e um pouco inferior na parte da incapacidade BFMD (44% na série da *Vidailhet* e 45% na série de *Kupsch* aos 6 meses). Todos os sintomas motores melhoram excepto a disartria e disfagia. Na série da *Vidailhet* a melhoria motora mantém-se, realçando *Kupsch* que foram mantidos os parâmetros da estimulação sem significativos efeitos a nível cognitivo ou sobre o humor.

TABELA 2 | Estudos prospectivos e controlados

AUTOR	PRÉ - OP	6 MESES PÓS - OP	12 MESES PÓS - OP
Vidailhet BFMm	46,3 (21,2)	22,6 (14,9)	21 (14,1)
BFMd	11,6 (5,5)	6,7 (5,2)	6,7 (5,2)
Kupsch BFMm	36,4 (24,6)	20,2 (18)	-
BFMd	10,0 (6,6)	5,9 (5,6)	-

No que se refere a efeitos laterais os mais comuns e habitualmente reversíveis por relacionados com a estimulação incluem a hipofonia, disartria e disestesias. Alguns estudos referem que a mobilidade aumentada da distonia resulta em mais *stress* mecânico sobre o material com a consequente deslocação ou fractura, com uma tendência na distonia a complicações mais tardias que na doença de Parkinson (a maioria nos primeiros 6 meses). Um outro aspecto específico da distonia, aliás muito importante, é a possibilidade de um efeito “*rebound*” com entrada num “*status distonicus*” quando a estimulação se esgota. Este facto implica a necessidade de uma vigilância acrescida sobre o estado da carga da bateria.

Seleção de Candidatos

Na ausência de critérios rígidos e face a um quadro de distonia que não responde à terapêutica médica (incluindo levodopa e toxina botulínica) e que provoca um grau de incapacidade suficientemente grave para ponderar cirurgia. O prognóstico desta depende de vários factores.

TIPO DE DISTONIA	
MELHOR PROGNÓSTICO	PIOR PROGNÓSTICO
Generalizadas	Focais
Móveis	Fixas
Membros	Axiais
Primária	Secundária
Familiar (DYT1)	Esporádica
< 26 anos	> 26 anos
Normal	Anormal

O conhecimento acumulado permitiu obter segura evidência da eficácia nas formas generalizadas, sendo vários os aspectos consensuais:

- Não existe nenhum teste capaz de fazer prever o resultado da cirurgia⁽⁷⁾;
- A cirurgia é efectuada em especial para correcção ou diminuição dos movimentos involuntários, correcção de postura, alívio de dor e contracturas, com consequente melhoria da qualidade de vida.

Melhores resultados nas distonias primárias (com ou sem mutação DYT1), com posturas móveis e na ausência de deformidades osteo-articulares, sendo raros os registos de deterioração tardia^(7,8).

- Nas distonias secundárias obtém-se geralmente um menor benefício com a ECP, no entanto uma melhoria objectivamente classificada como menor é muitas vezes interpretada pelo doente severamente incapacitado como significativa e com impacto na qualidade de vida.⁽⁹⁾

- Raramente se observa a melhoria dos movimentos distónicos de forma imediata, a qual pode demorar meses, mantendo-se depois anos^(8,10).

- São em grande parte desconhecidos os factores subjacentes à importante variabilidade de resultados conseguidos, mas por exemplo uma localização do eléctrodo mais postero-ventral parece causar melhores resultados, especialmente na distonia dos membros superiores e tronco⁽¹⁰⁾.

- Após a cirurgia é possível reduzir a medicação pré-operatória, incluindo a toxina botulínica, sendo raros os casos de deterioração tardia.⁽⁸⁾

A Experiência no Hospital de S. João

Depois de em 2002 se ter iniciado no H. S. João a Estimulação Cerebral Profunda na doença de Parkinson idiopática e de desde então termos vindo a aumentar progressivamente o número de doentes operados com esta patologia em cada ano, o tratamento cirúrgico das distonias tem constituído um grande desafio da equipa de cirurgia funcional desde 2005. Trata-se na verdade de doentes muito incapacitados, com formas muito diversas e severas de doença, nos quais o tratamento médico existente não consegue uma melhoria significativa. Desde o início que tivemos o apoio do Prof. Jens Volkmann da Universidade de *Kiel* como consultor e participante activo na avaliação dos doentes e seleção de candidatos, visualizando os respectivos vídeos e deslocando-se à nossa Unidade para participar nas cirurgias.

Estabeleceu-se assim um intercâmbio que tem sido fundamental para adquirir experiência e que levou também já dois elementos da nossa equipa a estagiar no seu Serviço. A nossa evolução no tratamento cirúrgico da distonia tem sido essencialmente baseada neste trabalho conjunto, que se pretende manter no futuro.

Todos os doentes foram avaliados objectivamente antes e após a cirurgia (em momentos padronizados), com recurso à *Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale* – BFMm e BFMd (BFMm = parte motora, avaliando a severidade da distonia e circunstâncias provocadoras nas diferentes partes do corpo, BFMd= avaliando a incapacidade determinada) sujeitos a avaliação neuropsicológica e psicopatológica através de testes padronizados e normalizados para a população portuguesa ⁽¹¹⁾. Em adição é utilizada a escala (SF 36) de qualidade de vida. Em todos os doentes foram realizados RM cerebral, estudo do metabolismo do cobre, estudo da cinética do ferro, exclusão de acantocitose e rastreio de doenças endócrinas e metabólicas (quando indicado). O estudo genético foi seleccionado caso a caso, nomeadamente a pesquisa da mutação DYT1.

Foram assim seleccionados os primeiros oito doentes, três com formas idiopáticas DYT negativos, quatro com formas secundárias (aos quais a cirurgia foi proposta e explicada no contexto de riscos e benefício, com preocupação constante de não criar expectativas pouco realistas.) e uma distonia segmentar secundária a fármacos neurolépticos.

Os Quadros 1 a 3 resumem os resultados da ECP nos vários casos submetidos a este procedimento no Hospital de S. João. O benefício obtido após a cirurgia foi determinado a partir dos valores verificados na BFM antes e pós a cirurgia. A avaliação através da SF-36 mostrou uma melhoria significativa na saúde geral, funcionamento físico e dor, e funcionamento social e emocional.

QUADRO 1 | Casos de distonia generalizada primária idiopática submetidos a ECP

SEXO/IDADE	BFMm	BFMd	INVESTIGAÇÃO	DATA DA CIRURGIA	BFMm aos 6 meses	BFMd aos 6 meses	BFMm aos 12 meses	BFMd aos 12 meses	BENEFÍCIO GLOBAL BFMm/d	EFEITOS ADVERSOS
M/10	110	28	Normal, incluindo RM cerebral, DYT1 e PANK2 - negativa	2008	80.5	26	70	22	36%/21%	não
M/20	50	19	Normal, incluindo RM cerebral e DYT1 e negativo	2009	10	6	-	-	80%/68%	não
M/31	40	9	Normal, incluindo RM cerebral, DYT1 e DYT11 negativo	2009	13	3	-	-	68%/67%	Hipofonia

QUADRO 2 | Casos de distonia generalizada secundária submetidos a ECP

SEXO/IDADE	BFMm	BFMd	INVESTIGAÇÃO	DATA DA CIRURGIA	BFMm aos 6 meses	BFMd aos 6 meses	BFMm aos 12 meses	BFMd aos 12 meses	BFMm aos 3 anos	BFMd aos 3 anos	BENEFÍCIO GLOBAL BFMm/d	EFEITOS ADVERSOS
M/14	100.5	30	Normal, incluindo RM cerebral, DYT1 e PANK2 negativos	2005	83.5	25	98.5	26	83.5	25	17%/17%	não
M/34	90	22	Normal, incluindo RM cerebral e DYT1 negativo	2006	67	20	67	20	67	20	26%/10%	não
M/19	61	19	Normal, incluindo RM cerebral, DYT1 e PANK2 - negativo	2008	37	14	-	-	-	-	39%/26%	não
M/32	93	25	Normal, incluindo RM cerebral e DYT1 negativo	2009	50	18	-	-	-	-	46%/28%	não

Mais recentemente alargámos as indicações a outras formas de distonia, que iniciamos com um caso de distonia tardia a neurolépticos, já operado (Quadro 3).

QUADRO 3 | Caso de distonia tardia segmentar submetido a ECP

SEXO	IDADE	BFMm	BFMd	INVESTIGAÇÃO	DATA DA CIRURGIA	BFMm aos 6 meses	BFMd aos 6 meses	BENEFÍCIO GLOBAL BFMm/d	EFEITOS ADVERSOS
Masculino	33	22	7	Normal, incluindo RM cerebral e DYT1 negativo	Set/09	5	2	77%/71%	Nenhum

Em Jun/2010 alargámos a experiência com cinco novos casos de distonia operados, os quais incluíram 2 casos de distonias cervicais resistentes ao tratamento médico e toxina botulínica e um caso de distonia secundária a ferritinopatia-PANK2, casos estes que não foram aqui descritos dado o seu seguimento ser ainda escasso.

Como é comum em todas as séries os nossos resultados são também claramente superiores nas formas generalizadas primárias idiopáticas do que nas formas secundárias. No entanto o benefício conseguido nestas últimas mantém-se ao longo do tempo e importa reflectir sobre o seu significado na vida do doente: de facto em todos os casos de distonia secundária que operamos os doentes e suas famílias demonstraram-se satisfeitos, já que as melhorias conseguidas passaram a permitir-lhes realizar tarefas simples até então impossíveis como escrever, comer, utilizar o computador ou o telemóvel. Num dos nossos casos de distonia generalizada primária idiopática tivemos uma melhoria da distonia do tronco e da marcha logo nas primeiras 24h após a cirurgia, achado este que tem um já bem demonstrado bom prognóstico e permitindo prever, como sucedeu neste caso, que a melhoria continuará a ocorrer com o passar do tempo, permitindo um bastante melhor controlo das manifestações da doença.

Uma reflexão em relação à distonia tardia provavelmente induzida por neurolépticos, já que a ECP conseguiu neste doente um resultado semelhante ao das formas primárias de distonia, permitindo ao doente retomar uma vida diária e a sua reinserção na actividade laboral, resultado este concordante com o publicado na bibliografia para este tipo de distonia ⁽¹²⁾.

Como atrás referido iniciámos em Junho de 2010 a cirurgia de formas focais cervicais refratárias e operamos uma distonia generalizada secundária grave associada à mutação da pantotenato *kinase* - gene PANK2 (ferritinopatia antigamente conhecida como *Hallervorden-Spatz*). Vai sendo sugerido uma evidência cada vez mais consistente que nestes dois tipos de distonia se conseguem obter resultados em termos de benefício motor e de incapacidade semelhantes às das formas primárias.

É previsível que, conforme for surgindo evidência científica, outros tipos de distonias focais possam passar a ser seleccionados para cirurgia.

Caso Clínico

Rapaz com 12 anos, estudante, nascido de parto distócico por cesariana devido a sofrimento fetal após uma gravidez normal. Provável convulsão aos 2 dias de vida. O desenvolvimento psicomotor foi adequado até aos 3 anos quando surgiu uma alteração da marcha associada a distonia do membro inferior esquerdo. Aos 5 anos verificou-se atingimento dos membros inferior direito e superior esquerdo. Poucos meses depois surgiu distonia lateral do tronco e *retrocollis*. Ficou entretanto dependente de terceiros em todas as actividades da vida diária.

A terapêutica médica com dopamina até 300 mg/dia, baclofeno até 3 mg/dia, carbamazepina até 600 mg/dia, Trihexfenidilo até 12 mg/dia, tetrabenazina até 60 mg/dia, leviracetam até 600 mg/dia.

Em Janeiro de 2008 encontrava-se com distonia generalizada grave, com disfagia marcada e conseqüente emagrecimento, disfonia, interferência na respiração e limitado à cama ou à cadeira de rodas. Ao exame neurológico Escala BFM motora – 110 e de incapacidade - 28, correspondendo a uma distonia generalizada grave com atingimento dos olhos, boca, tronco e membros com predomínio à esquerda.

A investigação efectuada (RM cerebral, Mutação DYT 1 e PANK, amónia, cobre, ceruloplasmina, cobre urinário de 24h, cromatografia de amino-ácidos e ácidos orgânicos, estudo de líquido (incluindo neurotransmissores) e observação por Oftalmologia) tinha sido toda normal. A gravidade do seu estado levou a um pedido de transferência para a nossa Unidade, tendo sido operado em Maio/2008 com implantes bilaterais do GPI.

Seis meses depois a escala de BFM motora passou para um total de 80 e a de incapacidade para 26. Ao ano de cirurgia estes valores eram respectivamente de 70 e 22.

De facto a melhoria conseguida foi apenas de 36% na parte motora e 21% na incapacidade. No entanto esta modificação teve uma muito importante repercussão na vida diária quer do doente quer da família, já que permitiu que passasse a ser possível sair do quarto, que desenvolvesse mais actividades da vida diária e que se integrasse no seu ambiente escolar. A avaliação efectuada pode traduzir-se na frase da mãe: *“Antes ele não conseguia estar quieto, não conseguia pegar em nada com as mãos, não se conseguia sentar, inclinava sempre o tronco para cima da cadeira ou da mesa. Agora, come pela sua mão, joga Playstation, usa o computador, agarra a caneta ou o garfo. Anda bem disposto, tem boas notas e está feliz.”*

Referências Bibliográficas

1. Coubes P, Echenne B, Roubertie A, *et al.* Treatment of early onset generalized dystonia by chronic bilateral stimulation of internal globus pallidus . A propos of a case. *Neurochirurgie* 1999; **45**:139-144.
2. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, *et al.* Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N. Engl. J. Med* 2005; **352**:459-67.
3. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, *et al.* Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia: a prospective 3 year follow-up study. *Lancet Neurol* 2007; **6**:223-229.
4. Kupsch A, Benecke R, Muller J, *et al.* Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med* 355, 2006:1978-1990.
5. Coubes P, Cif L, El Fertit H, *et al.* Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long term results. *J. Neurosurg* 2004; **101**:189-94.
6. O'Riordan S. The results of GPi stimulation for generalized dystonia. Deep Brain Stimulation ed. Peter Bain, Tipu Aziz, Xuguang Liu, Dipankar Nandi, Oxford University Press, 2009.
7. Volkmann J, Benecke R. Deep brain stimulation for dystonia: patient selection and evaluation. *Mov Disord* 2002; **17**(suppl 3):S112-S115.
8. Vitek JL, Chocklan V, Zhang JY, *et al.* Neuronal activity in the basal ganglia in patients with generalized dystonia and hemiballism. *Ann Neurol* 1999; **46**: 22-35.
9. Krauss JK, Lohr TY, Pohle T, *et al.* Pallidal deep brain stimulation in patients with cervical dystonia and severe cervical dyskinesias with cervical myelopathy. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; **72**:249-56.
10. Jankovic J. Treatment of dystonia. 2006, *Lancet Neurol* 2006; **5**: 864-87211 - S Tisch, L Zrinzo, P Limousin, *et al.* Effect of electrode contact location on clinical efficacy of pallidal deep brain stimulation in primary generalised dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; **78**:1314-1319.
11. CL Cynthia, Leurgans S, Wu Joanne, *et al.* Rating scales for dystonia: a multicenter assessment. *Mov. Disorders* 2003, vol 18, **3**:303-312.
12. Trottenberg T, Volkmann J, Deuschl G, *et al.* Treatment of severe tardive dystonia with pallidal deep brain stimulation. *Neurology* 2005; **64**:344-46.

5.3 Tremor

João Massano

Existem dois tipos fundamentais de técnica cirúrgica em neurocirurgia funcional: lesão e estimulação. No primeiro caso lesiona-se uma determinada região cerebral (e.g. talamotomia), pelo que os efeitos fisiológicos e clínicos (tanto benéficos como adversos) tornam-se irreversíveis. Pelo contrário, a estimulação pode ser interrompida em qualquer momento e os parâmetros ajustados de forma a obter a melhor relação entre o benefício clínico e os efeitos adversos. Assim, a ECP é a técnica de escolha habitual na maioria dos centros onde, hoje em dia, se pratica neurocirurgia funcional do tremor, recorrendo-se à lesão apenas em casos excepcionais. Pela elevada probabilidade de efeitos adversos inaceitáveis e irreversíveis, a talamotomia bilateral é um procedimento actualmente desaconselhado, mas é possível fazer simultaneamente talamotomia unilateral e estimulação talâmica contra-lateral. O nível de evidência é diferente para cada uma das situações abordadas, pelo que serão apresentados sumariamente os resultados de estudos publicados para cada tipo de tremor.

Tremor essencial

O alvo preferencial é o Vim talâmico e a sua fronteira com a substância branca sub-talâmica, designadamente a zona incerta (Zi)/radiação pré-lemniscal (Raprl). No caso de haver um componente de intenção marcado pode também haver melhoria com a estimulação de outras áreas do território “motor cerebeloso” do tálamo, nomeadamente o núcleo ventro-oral posterior (Vop). Nos casos de tremor bilateral dos membros poderá ser suficiente colocar um eléctrodo contralateral à mão dominante, caso o ganho funcional seja satisfatório, mas para os tremores da cabeça ou da voz é geralmente necessário proceder a estimulação bilateral.

QUADRO 1 | Alguns estudos publicados no tremor essencial (ECP do Vim e/ou talamotomia)

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	Nº DE DOENTES	COMENTÁRIOS
Hariz et al., 1999⁽¹⁾	Série de casos	36	Melhoria 48% FTMTRS; melhoria funcional significativa; após um ano 60% dos doentes sem tremor, com necessidade de aumento significativo da voltagem; marcado agravamento (rebound) do tremor com interrupção da estimulação.
Limousin et al., 1999⁽²⁾	Prospectivo não controlado	37	Melhoria significativa do tremor e a nível funcional aos 3 e 12 meses; redução do tremor da cabeça (+ na estimulação bilateral); sem efeito significativo no tremor da voz; efeitos adversos mais frequentes: disartria e desequilíbrio da marcha.
Troster et al., 1999⁽³⁾	Prospectivo não controlado	40	Melhoria 51% FTMTRS; melhoria significativa qualidade de vida, humor e cognição (excepto fluência verbal).
Krauss et al., 2001⁽⁴⁾	Série de casos	42	Resultado “excelente” em 57%, melhoria “marcada” em 36%, “moderada” em 5% e “minor” em 2%.
Obwegeser et al., 2001⁽⁵⁾	Série de casos	31	Melhoria significativa do tremor e AVDs.
Hariz et al., 2002⁽⁶⁾	Prospectivo não controlado	27	Melhoria 47% FTMTRS; melhoria significativa qualidade de vida e humor; 70% dos doentes afirmaram que os resultados foram de encontro às suas expectativas.
Fields et al., 2003⁽⁷⁾	Série de casos	40	Avaliação 12 meses após cirurgia; melhoria significativa do tremor e da qualidade de vida, humor e cognição (excepto fluência verbal) sobreponível à avaliação dos 3 meses.
Putzke et al., 2004⁽⁸⁾	Série de casos	52	Melhoria 45% FTMTRS; melhoria 70% nas actividades de vida diária; disartria mais comum com estimulação bilateral.
Anderson et al., 2009⁽⁹⁾	Aleatorizado, controlado	20	10 talamotomia, 10 ECP do Vim, 9 controlos. Melhoria significativa do tremor nos 2 grupos submetidos a cirurgia; melhoria da ritmicidade de movimentos repetidos e sequências motoras executada pelo doente, sobretudo no grupo da lesão.

MMSE: *Mini Mental State Examination*; WCST: *Wisconsin Card Sorting Test*; FTMTRS: *Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale*; AVDS – actividades de vida diária; ECP – estimulação cerebral profunda; Vim – núcleo ventro-intermédio do tálamo.

Os resultados são um pouco variáveis mas, geralmente, pode esperar-se uma melhoria de 50-60% do ponto de vista motor (globalmente 40-80%). Geralmente, a melhoria funcional e de incapacidade acompanha o benefício motor, mas nem sempre tem havido uma quantificação destes aspectos. Há uma ou outra situação excepcional em que não existem melhorias, mas não parece haver casos de agravamento do tremor após a cirurgia. Nalguns casos há também melhoria do humor e das funções cognitivas, mas é frequente

haver diminuição da fluência verbal. Outros efeitos adversos típicos da estimulação do Vim (válidos para qualquer tipo de tremor aqui referido) são a disartria e o desequilíbrio na marcha, mais marcadamente nos casos de estimulação bilateral ou com parâmetros de estimulação mais elevados; na ECP do Vim podem surgir ainda parestesias (muitas vezes transitórias, durante alguns segundos após o início da estimulação), distonia, náuseas, diplopia, disfagia, cefaleias e disfunção vesical. Estes efeitos são reversíveis com o ajuste dos parâmetros de estimulação ou a sua cessação. Os efeitos adversos mais graves são menos frequentes e prendem-se com as complicações inerentes à cirurgia. Pode haver habituação à estimulação ao longo do tempo, sendo geralmente necessário aumentar os parâmetros de estimulação a fim de obter benefício clínico satisfatório. Há observações objectivas de perda de eficácia do procedimento a longo prazo (6-7 anos na maioria dos estudos), mas nem sempre estes resultados têm sido encontrados de forma consistente. Para evitar este efeito o doente pode desligar o estimulador durante a noite, usando um controlo remoto que lhe é fornecido para o efeito.

Tremor na doença de Parkinson

Têm sido utilizados três alvos distintos: Vim, NST (núcleo sub-talâmico) e GPi. O recurso ao Vim não resulta em efeito benéfico significativo sobre as outras características da DP, nomeadamente acinésia e rigidez, ao contrário do que sucede com o NST e o GPi, pelo que estes são os alvos mais utilizados hoje em dia. No entanto, o Vim pode ainda ser utilizado naqueles casos de DP predominantemente tremórica e de progressão mais lenta, sempre que haja preocupações especiais com a deterioração cognitiva do doente ou este seja já demasiado idoso para ser submetido a estimulação cerebral profunda do NST. A cirurgia pode também ter um papel nos casos em que o tremor é particularmente refractário à terapêutica farmacológica, com necessidade de doses mais elevadas de levodopa ou fármacos anticolinérgicos. Nos casos em que tem sido feita estimulação do Vim, a redução do tremor (de repouso e acção) contralateralmente à estimulação tem sido significativa e a melhoria funcional é também satisfatória, mesmo passados mais de 5 anos após a cirurgia ^(2,10).

Tremor na Esclerose Múltipla

Costuma ser de predomínio postural, podendo haver tremor cinético e de intenção. Estes últimos são os que determinam a incapacidade e são portanto o objecto habitual da terapêutica cirúrgica. No entanto, o tremor está frequentemente associado a outros sinais de disfunção cerebelosa (ataxia, disartria, titubação) e a défices motores ou sensitivos. A escolha da terapêutica e mesmo a definição da indicação podem ser particularmente difíceis nesta situação, uma vez que a ataxia pode agravar com a estimulação talâmica. Outro factor que pode dificultar a selecção pré-cirúrgica, ou até impedir o procedimento, é o facto de os doentes estarem fragilizados devido à doença, tanto do ponto de vista físico como mental. Apesar disto, há já várias dezenas de casos relatados na literatura submetidos a neurocirurgia funcional, e os alvos utilizados mais frequentemente nesta situação têm sido o Vim, eventualmente associado ao Vop, ou uma combinação Vop/Zi, sobretudo mais recentemente e em doentes com componentes proximais marcados de tremor. Nestes estudos estão representadas várias formas de EM, nomeadamente surto-remissão, primária progressiva e secundariamente progressiva.

O tremor melhora em mais de 90% dos doentes e o benefício motor ronda os 45-50%. Mais de 80% dos doentes melhora do ponto de vista funcional, mas nem sempre esta melhoria acompanha a motora, sobretudo nos casos de talamotomia. Não se sabe qual é o método com melhor relação benefício-risco (estimulação ou lesão), uma vez que os resultados em termos de eficácia e segurança parecem ser comparáveis, apesar de haver uma tendência para mais efeitos adversos nos casos de talamotomia. Curiosamente, há algumas situações em que o tremor diminuiu ao longo do tempo após a cirurgia, sendo até por vezes possível interromper a estimulação. Por vezes não se implantou o sistema de ECP por não se ter verificado benefício clínico intra-operatoriamente, mas alguns destes doentes acabaram por ter um efeito de micro-talamotomia benéfico prolongado. Há alguns casos relatados de surtos de EM após a intervenção cirúrgica, mas não se sabe até que ponto a frequência é maior do que em sujeitos não operados; nalguns centros administram-se corticosteróides pré-operatoriamente, na tentativa de prevenir surtos (e.g. metilprednisolona 1g por via intravenosa durante 3 dias, começando na véspera da cirurgia).

QUADRO 2 | Alguns aspectos dos estudos publicados no tremor associado à Esclerose Múltipla

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	Nº DE DOENTES	ALVO	COMENTÁRIOS
Benabid et al., 1996 ⁽¹⁰⁾	Série de casos	4	Vim	Melhoria do tremor em 2 doentes; melhoria na qualidade de vida.
Montgomery et al., 1999 ⁽¹¹⁾	Série de casos	15	Vim	Melhoria do tremor, sustentada no tempo; 1 doente teve um surto e infecção urinária 3 dias depois da cirurgia; 1 doente com hematoma talâmico, com melhoria do tremor.
Schuurman et al., 2000 ⁽¹²⁾	Aleatorizado vs. talamotomia	10 (5 vs. 5)	Vim talamotomia	Melhoria do tremor 45-50%; Aos 6 meses havia 3 casos de deterioração marcha (2 lesão, 1 estimulação), 1 disartria (estimulação) e 1 ataxia dos membros superiores (estimulação).
Hooper et al., 2002 ⁽¹³⁾	Prospectivo	10	Tálamo	Redução significativa na escala modificada de tremor de Fahn; qualidade de vida igual ou melhor em 2 terços aos 12 meses; sem melhorias na incapacidade; melhoria ligeira ansiedade; sem efeitos cognitivos; 2 hemorragias tálamo-capsulares, 2 casos de crises epilépticas no seguimento.
Berk et al., 2002 ⁽¹⁴⁾	Prospectivo com ocultação	12	Vim	Ocultação do avaliador. Redução 57% no tremor postural e 70% no de acção; melhoria funcional (sobretudo a nível da alimentação), mas não da qualidade de vida; satisfação com a cirurgia foi heterogénea.
Nandi et al., 2004 ⁽¹⁵⁾	Série de casos	10	Vop/Zi	Melhoria tremor postural cerca de 64% e de intenção 36%; 1 caso hemiparésia transitória; 1 caso de crises epilépticas.
Bittar et al., 2005 ⁽¹⁶⁾	Aleatorizado vs. talamotomia	20 (10 vs. 10)	Vop/Zi, talamotomia	Melhoria tremor postural e tremor de intenção; cerca 50% estimulação versus 75% lesão; 1 caso monoparésia (estimulação), 3 casos hemiparésia (lesão); globalmente mais complicações com lesão.

FTMTRS – *Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale*; ECP – estimulação cerebral profunda; Vim – núcleo ventro-intermédio do tálamo; VL – região ventro-lateral do tálamo (inclui Vim).

Tremor Distónico

Tem havido relativamente poucos casos de tremor distónico (TD) sujeitos a terapêutica neurocirúrgica funcional relatados na literatura^(17,18). No entanto, existem provavelmente casos de TD mal diagnosticados como tremor essencial, pelo que nas séries cirúrgicas de tremor essencial uma parte dos doentes terão na realidade um TD. Neste caso é possível recorrer ao Vim e/ou ao Vop (núcleo ventro-oral posterior), caso não haja posturas distónicas, mas o tremor tenha características de TD. No caso de a distonia

ser a alteração primária e o tremor ser apenas uma característica associada, a estimulação do globo pálido interno (GPi) será a opção de primeira escolha. Há relato de casos isolados do uso do NST na distonia cervical com tremor e um caso em que foi feita estimulação da Zi após insucesso de uma talamotomia. O tremor primário da escrita é um caso particular de tremor distónico focal; na literatura há dois casos relatados de tremor primário da escrita tratados com estimulação do Vim contralateral, com bons resultados (um deles só liga o estimulador quando precisa de escrever, permitindo poupar bateria).

Tremor de Holmes

O tremor de Holmes pode ter variadas etiologias e vários alvos ou combinações de alvos ou técnicas têm sido utilizados nesta situação, o que reflecte a dificuldade existente no controlo deste tremor. O alvo preferencial tem sido em muitos casos o Vim, mas têm existido situações em que se fez ECP do Vim e NST, Voa/Vop e Vim, Vim/Voa e GPi, palidotomia associada a ECP do NST e, mais recentemente, da Zi. Os resultados nesta situação são algo variáveis, com grande influência da extensão da lesão de base e do tipo de sintomas apresentados por cada doente, mas é possível conseguir uma melhoria clínica satisfatória ⁽¹⁷⁻²¹⁾. A região sub-talâmica parece conferir efeitos benéficos adicionais, sobretudo no componente proximal do tremor, que frequentemente existe (à semelhança do tremor associado à EM). A existência de ataxia pode complicar a escolha do alvo cirúrgico e mesmo a decisão de prosseguir com a terapêutica neurocirúrgica. A implantação de eléctrodos em vários alvos simultaneamente pode ser uma estratégia compensadora, uma vez que permite a escolha do melhor alvo ou a obtenção de efeitos sinérgicos da estimulação de vários locais.

Outros tremores cerebelosos

A terapêutica dos tremores cerebelosos, cuja etiologia é variada (AVC, traumatismo, ataxias espinho-cerebelosas) coloca questões e dificuldades semelhantes às que se verificam no tremor associado à EM ou no tremor de Holmes. Estão descritos, por exemplo, o caso de quatro doentes com ataxia espinhocerebelosa, em dois dos casos com confirmação genética de

SCA2, tratados com Estimulação Cerebral Profunda (exemplo na referência 22), com benefícios clínicos apreciáveis a nível do tremor e das actividades de vida diária.

Tremores da “linha média”

Tal como já foi referido no TE, a estimulação cerebral profunda bilateral parece ser mais eficaz que a unilateral no tremor incapacitante da cabeça, voz, língua ou tronco ⁽¹⁷⁾. O alvo é habitualmente o Vim, ou eventualmente o GPi no caso de se tratar de um TD com distonia franca. No mesmo acto cirúrgico é possível testar eléctrodos em vários alvos, permanecendo implantados os que apresentarem um benefício clínico maior, com efeitos adversos aceitáveis.

Tremor ortostático

Há relatos de 3 casos de tremor ortostático primário em que foi feita estimulação do Vim talâmico, bilateralmente em 2 e unilateralmente no outro; os resultados são ainda demasiado preliminares para se alcançar uma conclusão definitiva, mas houve melhoria do tremor e da qualidade de vida dos doentes operados (ver referência 23).

Tremor neuropático

Foram descritos na literatura 5 doentes com tremor neuropático refractário e incapacitante sujeitos a terapêutica cirúrgica; o alvo foi o Vim talâmico em 4 casos (bilateralmente em dois casos e unilateralmente noutros dois) e a região sub-talâmica posterior no quinto. Os resultados foram, em geral, bastante satisfatórios ^(24,25).

Casos específicos, raramente relatados

Há situações raras em que a refractariedade ao tratamento médico e a incapacidade determinada pelo tremor foram suficientes para se tentar a terapêutica cirúrgica. Esta é uma situação observada por vezes na prática clínica diária e a terapêutica farmacológica é, em boa parte dos casos, insatisfatória. Há vários casos raros ou complexos de tremor submetidos a cirurgia funcional, como por exemplo um caso submetido sucessivamente a talamotomia unilateral e ECP no Vim contralateral para controlo de

tremor associado a encefalopatia mitocondrial ^(26,27). Há 2 casos reportados de melhorias alcançadas com ECP do Vim no tremor “talâmico” ⁽²¹⁾, uma síndrome clínica complexa que resulta de lesão talâmica e pode incluir tremor de acção, coreia, atetose, distonia e mioclonias; surge habitualmente 2 semanas a 12 meses após a lesão, e associa-se frequentemente a défices contra-laterais à mesma (motores, sensitivos, campo visual, ataxia).

No Quadro 3 estão resumidos os alvos cirúrgicos utilizados para as situações mais comuns de tremor; estes podem ser comuns a várias situações patológicas, em particular o Vim. Isto implica que o tratamento cirúrgico é sintomático, não específico de etiologia, e o seu mecanismo de acção envolve a provável interrupção ou disfunção dos osciladores patológicos centrais de tremor. Apesar de o Vim poder parecer um alvo comum a todas as situações, a escolha tem de ser ponderada perante o quadro clínico específico.

QUADRO 3 | Resumo dos alvos cirúrgicos (ECP) para alguns tipos de tremor

TREMOR	ALVO CIRÚRGICO
Essencial	Vim, Vop, RST
Distónico	Vim, Vop, GPi, RST, STN
Parkinsonico	Vim, STN, GPi, RST
Esclerose Múltipla	Vim, Vop, RST
Holmes	Vim, Vop, Voa, STN, RST
Ortostático	Vim
Da linha Média	Vim (bilateralmente)
Neuropático	Vim

Vim – núcleo ventro-intermédio do tálamo; Vop – núcleo ventro-oral posterior do tálamo; Voa – núcleo ventro-oral anterior do tálamo; GPi – globo pálido interno; STN – núcleo subtalâmico; RST – região subtalâmica (inclui zona incerta).

A Experiência no Hospital de S. João

Foram já operados 4 doentes com tremor, com incapacidade funcional apreciável devido ao tremor e pouco benefício clínico com as terapêuticas medicamentosas experimentadas, apesar de terem sido tentados vários fármacos em combinações variáveis; a dose máxima utilizada foi limitada,

nalguns casos, pelos efeitos adversos da medicação. Três doentes apresentavam tremor bilateral postural e cinético dos membros superiores, com predomínio do lado direito, o que é mais um factor agravante da incapacidade (membro dominante), pelo que as cirurgias foram realizadas recorrendo à colocação de eléctrodo no Vim esquerdo. Nestes casos houve uma melhoria de 50 a 75%, do ponto de vista motor e funcional. O quarto doente apresentava um tremor essencial de longa data, intenso bilateralmente, tendo sido feita a implantação de eléctrodos em ambos os Vim. O benefício motor foi de 90% à esquerda e 60% à direita; a intensidade da estimulação no Vim esquerdo foi limitada pelo surgimento de parestesias e disartria. Os resultados foram satisfatórios e estão de acordo com o que está descrito na literatura publicada.

Conclusões

É possível obter benefício clínico com o recurso à terapêutica neurocirúrgica funcional em virtualmente qualquer tipo de tremor. Esta terapêutica é segura, em termos gerais. Não está ainda estabelecido qual o melhor método cirúrgico para cada situação, mas a estimulação é reversível e ajustável, o que é vantajoso relativamente aos métodos lesionais, que são excepcionalmente utilizados hoje em dia. Os alvos mais utilizados na estimulação são o Vim talâmico para o tremor essencial (também a região sub-talâmica), o NST e o GPi para o tremor na doença de Parkinson e a região sub-talâmica (associada ou não ao Vim ou Vop) tem sido utilizada para algumas situações particulares, nomeadamente o tremor de Holmes e o tremor associado à Esclerose Múltipla, que têm habitualmente um componente significativo de tremor proximal. Para as situações mais raras ou fora do comum a escolha do alvo específico deve ter por base uma cuidadosa análise clínica do tremor. A região sub-talâmica (RST, incluindo Zi e Raprl) parece ser um alvo interessante em termos de eficácia ⁽²⁸⁾. Os resultados são, geralmente, melhores no componente distal do tremor em relação ao proximal e no tremor postural/cinético em relação ao tremor de intenção; do mesmo modo é de esperar uma resposta melhor nos tremores de frequência mais rápida, de maior coerência e amplitude menos variável.

Caso Clínico

Doente do sexo masculino, de 68 anos, com antecedentes de neurocisticercose tratada e inactiva, epilepsia focal secundária bem controlada, hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes *mellitus* tipo 2. Estava medicado com amlodipina, lisinopril, sinvastatina, gabapentina e glibenclamida. Apresentava desde há cerca de 40 anos um tremor bilateral dos membros superiores, postural e cinético, que foi agravando ao longo dos anos, sobretudo à direita, e também cefálico e da voz, sem outras alterações no exame neurológico. O tremor interferia significativamente com as actividades de vida diária e com a interacção social. Foram tentadas várias medicações, incluindo propranolol, primidona, gabapentina, trihexifenidilo, topiramato e toxina botulínica, mas os benefícios clínicos foram poucos ou os efeitos adversos inaceitáveis pelo doente. Não havendo contra-indicações para a cirurgia, nomeadamente do ponto de vista mental, imagiológico e sistémico, foi proposta e explicada esta terapêutica ao doente, que quis prosseguir para o procedimento. A cirurgia teve lugar em Agosto de 2007, tendo sido implantado um eléctrodo no VIM à esquerda. Mantém-se medicado com gabapentina (900 mg/dia) pela epilepsia, tendo em vista também um eventual efeito benéfico sobre o tremor. Não foi possível aumentar a estimulação porque surgem parestesias intensas no hemisfério contralateral, mas o benefício clínico foi marcado, sobretudo a nível do membro superior direito, mas também do tremor cefálico (benefício global de 60%); não surgiram disartria, diminuição da fluência verbal nem ataxia. O doente teve uma melhoria da qualidade de vida e na incapacidade também da ordem dos 50-60%.

Referências Bibliográficas

1. Hariz MI, Shamsgovara P, Johansson F, *et al.* Tolerance and tremor rebound following long-term chronic thalamic stimulation for Parkinsonian and essential tremor. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999; **72**(2-4):208-218.
2. Limousin P, Speelman JD, Gielen F, *et al.* Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; **66**(3):289-296.
3. Tröster AI, Fields JA, Pahwa R, *et al.* Neuropsychological and quality of life outcome after thalamic stimulation for essential tremor. *Neurology* 1999; **53**(8):1774-1780.
4. Krauss JK, Simpson RK Jr, Ondo WG, *et al.* Concepts and methods in chronic thalamic stimulation for treatment of tremor: technique and application. *Neurosurgery* 2001; **48**(3):535-541.
5. Obwegeser AA, Uitti RJ, Witte RJ, *et al.* Quantitative and qualitative outcome measures after thalamic deep brain stimulation to treat disabling tremors. *Neurosurgery* 2001; **48**(2):274-281.
6. Hariz GM, Lindberg M, Bergenheim AT. Impact of thalamic deep brain stimulation on disability and health-related quality of life in patients with essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; **72**(1):47-52.
7. Fields JA, Troster A, Woods S, *et al.* Neuropsychological and quality of life outcomes 12 months after unilateral thalamic stimulation for essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; **74**(3):305-311.
8. Putzke JD, Wharen RE Jr, Obwegeser AA, *et al.* Thalamic deep brain stimulation for essential tremor: recommendations for long-term outcome analysis. *Can J Neurol Sci* 2004; **31**(3):333-342.
9. Anderson VC, Burchiel KJ, Hart MJ, *et al.* A randomized comparison of thalamic stimulation and lesion on self-paced finger movement in essential tremor. *Neurosci Lett* 2009; **462**(2):166-170.
10. Benabid AL, Pollak P, Gao D, *et al.* Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedialis nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg* 1996; **84**(2):203-214.

11. Montgomery EB Jr, Baker KB, Kinkel P, *et al.* Chronic thalamic stimulation for the tremor of multiple sclerosis. *Neurology* 1999; **53**(3):625-628.

12. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, *et al.* A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med* 2000; **342**(7):505-507.

13. Hooper J, Taylor R, Pentland B, *et al.* A prospective study of thalamic deep brain stimulation for the treatment of movement disorders in multiple sclerosis. *Br J Neurosurg* 2002; **16**(2):102-109.

14. Berk C, Carr J, Sinden M, *et al.* Thalamic deep brain stimulation for the treatment of tremor due to multiple sclerosis: a prospective study of tremor and quality of life. *J Neurosurg* 2002; **97**(4):815-820.

15. Nandi D, Aziz TZ. Deep brain stimulation in the management of neuropathic pain and multiple sclerosis tremor. *J Clin Neurophysiol* 2004; **21**(1):31-39.

16. Bittar RG, Hyam J, Nandi D, *et al.* Thalamotomy versus thalamic stimulation for multiple sclerosis tremor. *J Clin Neurosci* 2005; **12**(6):638-642.

17. Plaha P, Khan SS, Gill SS. Bilateral stimulation of the caudal zona incerta nucleus for tremor control. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; **79**(5):504-513.

18. Blomstedt P, Fytagoridis A, Tisch S. Deep brain stimulation of the posterior subthalamic area in the treatment of tremor. *Acta Neurochir (Wien)* 2009; **151**(1):31-36.

19. Foote KD, Seignourel P, Fernandez HH, *et al.* Dual electrode thalamic deep brain stimulation for the treatment of posttraumatic and multiple sclerosis tremor. *Neurosurgery* 2006; **58**(4 Suppl 2):ONS-280-285.

20. Lim DA, Khandhar SM, Heath S, *et al.* Multiple target deep brain stimulation for multiple sclerosis related and poststroke Holmes' tremor. *Stereotact Funct Neurosurg* 2007; **85**(4):144-149.

21. Diederich NJ, Verhagen ML, Bakay RA, *et al.* Ventral intermediate thalamic stimulation in complex tremor syndromes. *Stereotact Funct Neurosurg* 2008; **86**(3):167-172.

22. Freund HJ, Barnikol UB, Nolte D, *et al.* Subthalamic-thalamic DBS in a case with spinocerebellar ataxia type 2 and severe tremor-A unusual clinical benefit. *Mov Disord* 2007; **22**(5):732-735.
23. Espay AJ, Duker AP, Chen R, *et al.* Deep brain stimulation of the ventral intermediate nucleus of the thalamus in medically refractory orthostatic tremor: preliminary observations. *Mov Disord* 2008; **23**(16):2357-2362.
24. Ruzicka E, Jech R, Zárubová K, *et al.* Vim thalamic stimulation for tremor in a patient with IgM paraproteinaemic demyelinating neuropathy. *Mov Disord* 2003; **18**(10):1192-1195.
25. McMaster J, Gibson G, Castro-Prado F, *et al.* Neurosurgical treatment of tremor in anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Neurology* 2009; **73**(20):1707-1708.
26. Kovacs N, Pal E, Balas I, *et al.* Neurosurgical treatment of tremor in mitochondrial encephalopathy. *Mov Disord* 2006; **21**(12):2227-2230.
27. Kovacs N, Pal E, Merkli H, *et al.* Bilateral effects of unilateral thalamic deep brain stimulation: a case report. *Mov Disord* 2008; **23**(2):276-279.
28. Blomstedt P, Sandvik U, Fytagoridis A, *et al.* The posterior subthalamic area in the treatment of movement disorders: past, present, and future. *Neurosurgery* 2009; **64**(6):1029-1038.

5.4 Dor Neuropática

Virgínia Rebelo

Embora a indústria farmacêutica esteja a fazer um grande esforço na área da dor crónica, nomeadamente no tratamento da dor neuropática (DN), um elevado número de doentes não consegue obter um alívio satisfatório e desejável apenas com a terapêutica farmacológica ou conservadora. A *European Federation of Neurological Societies* (EFNS) calcula que só 30 a 40% dos doentes com DN crónica atinjam esse objectivo com a terapia farmacológica ⁽¹⁾.

A Estimulação Cerebral Profunda (ECP) é uma das formas de neuromodulação cerebral, que tem vindo a demonstrar resultados no alívio da DN crónica refractária, mais especificamente nos casos que se têm mostrado resistentes aos fármacos e a outras modalidades terapêuticas. Com esta nova técnica pretende-se um alívio satisfatório e desejável que permita ao doente obter uma qualidade de vida aceitável.

Neurocirurgia Funcional na Dor Neuropática: Experiência Internacional

Realizou-se uma pesquisa na *PubMed*, com o propósito de avaliar o número de artigos publicados sobre esta temática nos últimos 10 anos. A pesquisa foi efectuada utilizando as palavras-chave: *deep brain stimulation neuropathic pain*, tendo sido encontrados 58 artigos publicados na literatura, os quais englobam porém diferentes diagnósticos de DN. Os pontos a focar desta revisão bibliográfica⁽²⁻¹⁰⁾ são:

- É considerada eficaz se a dor reduzir mais de 50%.
- Os resultados obtidos, foram calculados a partir de diferentes causas de DN, no entanto parece haver uma maior eficácia no tratamento da dor Membro Fantasma (MF); na dor por Lesão Plexo Braquial (LPB) e na dor após Acidente Vascular Cerebral (AVC). Logo a selecção rigorosa dos doentes e da sua patologia, é fundamental na escolha do método mais adequado;
- É fundamental a utilização uniforme de escalas da avaliação de dor, nomeadamente, a *Visual Analogue Scales* (VAS) e o *McGill Pain Questionnaire* (MPQ), para a avaliação de resultados. Fundamental em adição

a utilização de escalas de qualidade de vida, de modo a avaliar as repercussões do resultado conseguido.

- A componente “queimor” ou “ardor” como característica da dor constitui uma característica favorável em termos de prognóstico.

- As conclusões dos resultados são muito variáveis entre os diferentes trabalhos, tendo em conta as diferenças nos critérios de selecção de doentes e nas técnicas utilizadas, o que salienta a necessidade de mais estudos padronizados.

Particularmente importante neste domínio o artigo publicado em 2007 no *European Journal of Neurology* “*guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain*” (EFNS), realçando uma revisão da literatura publicada entre 1968 a 2006, revendo mais de 1000 doentes em 13 estudos publicados ⁽¹⁾.

As principais conclusões deste estudo foram:

- A ECP deve ser utilizada quando todos os outros tratamentos falharem. Neste contexto, devem ser tidas em conta as recomendações da EFNS no tratamento da DN.

- A necessidade de criação de uma amostra de doentes criteriosamente bem seleccionada, quer pela patologia, quer pelo procedimento cirúrgico a efectuar, com vista a constituir grupos homogéneos, para que se possam estabelecer verdadeiras comparações nos estudos.

- A ECP é mais eficaz na dor MF, verificando-se também taxas de sucesso elevadas na dor por LPB. Na dor pós-AVC a sua eficácia é controversa, requerendo mais estudos comparativos.

- Existe uma evidência positiva fraca em relação ao uso da ECP no tratamento da dor neuropática periférica, o que exige mais ensaios/estudos que deverão ser extensivos em relação a outros alvos cirúrgicos, para o tratamento da DN.

- A maioria dos estudos sobre a neuromodulação para o alívio da dor, não cumpre com as exigências da medicina baseada na evidência, pelo que seria imaturo tirar outras conclusões.

- Na última década foram tratados mais de 50 pacientes com ECP, a maioria permanecendo com implantes e indicação de bons resultados publicados em várias etiologias da DN, nomeadamente, na dor pós-AVC ⁽¹⁰⁾, na dor MF ⁽⁷⁾ e na dor por LPB ⁽⁸⁾.

- A ECP deve ser realizada em experientes centros especializados nesta técnica, dispondo de protocolos de avaliação dos resultados e a consequente publicação dos mesmos.

A Experiência no Hospital de S. João

Na Unidade de Dor do Hospital de S. João são avaliados numerosos doentes com DN, e com uma péssima qualidade de vida. Por exemplo, nesta unidade durante o ano de 2009, foram realizadas 4686 consultas (628 primeiras e 4058 subsequentes), sendo aproximadamente 2300 consultas devidas a DN. Existia assim, um grupo significativo de doentes com situações desesperadas e sem solução que foram a motivação para o início do trabalho conjunto com a Neurocirurgia. Desde o início do processo a colaboração da Universidade de *Oxford*, centro com reconhecida experiência neste assunto (onde foram já operados mais de 70 casos) foi considerada imprescindível. Em cerca de 2/3 dos doentes aqui implantados, a Estimulação Cerebral Profunda (ECP) mantém efeito por mais de um ano após a cirurgia o que, no contexto de uma opção de recurso realizada quando todas as outras técnicas falhavam, é significativo. A dor pós amputação, por lesão do plexo braquial e pós acidente vascular cerebral, poderão ser as causas com maior probabilidade de êxito.

Em Portugal, a cirurgia funcional de Estimulação Cerebral Profunda (ECP) no tratamento da dor neuropática (DN) refractária é muito recente, tendo sido iniciada em Janeiro 2009, no Hospital de São João, Porto. Durante esse ano foi efectuada DBS a 6 doentes com diversos tipos de dor neuropática grave, incapacitante e intratável sob o ponto de vista farmacológico (4 do sexo masculino e 2 do sexo feminino) com três diagnósticos de DN: Lesão do Plexo Braquial (LPB n=3); dor Membro Fantasma (MF n=2); e dor após Acidente Vascular Cerebral (AVC n=1).

A avaliação foi realizada em vários tempos (pré-cirúrgica e pós-cirúrgica 1, 3, 6 e 12 meses) e será realizada anualmente durante os próximos 5 anos para cada doente. O protocolo é composto por vários questionários/escalas, medindo diferentes dimensões:

- Para a avaliação da dor neuropática usou-se: *UW-NPS* e *LANSS*: excluída na patologia MF;

- Para a avaliação da dor geral utilizou-se: *Visual Analogue Scales (VAS)*; *Brief Pain Inventory (BPI)* severidade/interferência) e *McGill Pain Questionnaire (MPG)*;

- Para a avaliação da qualidade de vida usou-se: *The Medical Outcomes Study Short-Form 36 Health Survey (SF-36)*;

- Para a avaliação de alterações cognitivas utilizou-se a Avaliação Breve do Estado Mental (*mini-mental state (MMS)*);

- Para a avaliação das alterações psicopatológicas utilizou-se: *Hospital Anxiety and Depression (HADS)* e *Brief Symptom Inventory (BSI)*.

Em 2010 foram operados mais 4 doentes, dois com Lesão do Plexo Braquial (LPB) e dois com dor do Membro Fantasma (MF). Dado o curto tempo decorrido, estes 4 doentes não foram considerados para a conclusão de resultados. De 10 doentes removeu-se o eléctrodo por falta de efeito de estimulação externa num caso.

Resultados

Nos dois doentes com dor do membro fantasma foi realizada a ECP no tálamo (direito num caso e esquerdo noutra). Após um mês da cirurgia funcional (2ª avaliação), verificou-se uma melhoria de $\geq 80\%$ (*VAS* pré=5 e pós=1) no grau de interferência/severidade da dor houve um alívio de $\geq 70\%$ (*BPI* severidade pré=6 e pós=1,6; *BPI* interferência pré=3,7 e pós=0,1). No que se refere às características qualitativas da dor (*UW-NPS*) foi visível uma diminuição da intensidade em todas elas. Verificou-se uma melhoria do estado funcional, visível pelo aumento significativo das várias dimensões da qualidade de vida (*SF-36*). Após os 6 meses (4ª avaliação), os doentes verbalizavam uma *VAS*=3. No grau de interferência/severidade da dor referem *BPI*-severidade=2,9 e *BPI*-interferência=0,2. Quanto às características qualitativas da dor (*UW-NPS*) verificou-se redução estatisticamente significativa da intensidade nas várias componentes da dor. Em relação às dimensões da qualidade de vida (*SF-36*), após a cirurgia verificou-se um aumento da mesma, que se tem mantido nas várias avaliações, traduzindo uma melhoria do estado funcional dos doentes. Na avaliação clínica dos dois

outros doentes mais recentemente operados retiramos a mesma impressão de significativo alívio da dor e melhoria da qualidade de vida.

Nos três doentes com dor pós lesão do plexo braquial foi realizada a ECP no tálamo. Após um mês da cirurgia funcional (2ª avaliação), este grupo obteve uma melhoria superior a 40% (VAS pré=9 e pós=5). No grau de interferência/severidade da dor verificou-se um alívio pouco significativo (BPI severidade pré=7,4 e pós=5,5; BPI interferência pré=5,4 e pós=5). No que se refere às características da dor (UW-NPS) verificou-se uma diminuição mínima da intensidade nas várias componentes qualitativas. Em relação às dimensões da qualidade de vida (SF-36) verificou-se uma melhoria na dimensão funcionamento físico e saúde geral. Após os 6 meses (4ª avaliação), os doentes verbalizavam uma VAS=4 (> 50% de alívio). No grau de interferência/severidade da dor referem (BPI severidade=5 (7,4 no pré-op) BPI interferência=3,5 (5,4 no pré-op). Quanto às características qualitativas da dor (UW-NPS) verificou-se redução pouco significativa da intensidade nas várias componentes, no entanto, com interferência positiva na qualidade de vida (SF-36). Nesta avaliação, salienta-se um aumento da qualidade de vida no funcionamento físico directamente relacionada com a diminuição da dor corporal e aumento da vitalidade. Os dois primeiros doentes com dor LPB após 1 ano da cirurgia (5ª avaliação), referiram uma VAS=5; no grau de interferência/severidade da dor verificou-se (BPI severidade=5,5 e BPI interferência=5,2). Em relação às características qualitativas da dor (UW-NPS) este grupo apresentava os mesmos *scores* que o grupo total (n=3) na 4ª avaliação. Na qualidade de vida (SF-36), salienta-se um aumento da qualidade de vida no desempenho físico e desempenho emocional comparando com os *scores* do grupo-total (4ª avaliação). Um factor agravante deste tipo de dor são as comorbilidades psiquiátricas frequentes nestes pacientes, amplificando a percepção subjectiva da dor. De salientar para o facto, que tem importante reflexo nos resultados em conjunto, que um dos dois primeiros doentes foi seleccionado apesar de apresentar um quadro de *Perturbação de Adaptação com Ansiedade Crónica* (BSI e HADS), essencialmente porque apresentava uma alodinia muito marcada, situação esta que desapareceu completamente, mas que não é avaliada na análise dos resultados. Na avaliação clínica inicial depois da cirurgia do doente recentemente operado era referido um alívio da dor de cerca de 50%,

persistindo a convicção de resultados significativos, mas menos espectaculares do que na dor do membro fantasma.

No doente com dor pós-AVC foi realizada a ECP do tálamo esquerdo. Após um mês da cirurgia (2ª avaliação), esta doente verbalizou uma melhoria de >80% (VAS pré=8 e pós=0) no grau de interferência/severidade da dor verificou-se um alívio da dor de 20 a 50 % (BPI severidade pré=7,5 e pós=2,8; BPI interferência pré=9,7 e pós=7,9). No que se refere às características qualitativas da dor (UW-NPS), em algumas componentes foi visível uma diminuição da intensidade. Verificou-se ainda uma melhoria significativa nas várias dimensões da qualidade de vida (SF-36). Após os 6 meses (4ª avaliação), verificou-se uma VAS=4 (50% de alívio); no grau de interferência/severidade da dor referem BPI severidade=5,5 e BPI interferência=5. Quanto às características qualitativas da dor (UW-NPS), verificou-se redução estatisticamente significativa da intensidade em algumas das componentes, nomeadamente, deixando de referir “comichão” e “pele sensível”. Quanto às dimensões da qualidade de vida (SF-36), verificou-se uma melhoria na dimensão funcionamento físico, vitalidade e saúde mental.

Conclusões

Os resultados obtidos demonstram que a ECP no tratamento da DN grave, incapacitante e refractária, apesar de ser um tratamento invasivo, é uma técnica segura e que pode contribuir de forma decisiva para uma melhoria da qualidade de vida pela redução e controlo da dor efectiva.

Os nossos resultados, apesar do reduzido tamanho da amostra (n=6) são semelhantes aos da literatura publicada. A ECP, pode pois constituir um tratamento útil, eficaz e com resultados muito positivos na qualidade de vida destes pacientes.

É porém fundamental, utilizar critérios de selecção mais ajustados de modo a poderem comparar-se séries semelhantes, e imprescindível aumentar experiência realizando estudos multicêntricos.

Caso Clínico

Doente do sexo feminino, de 70 anos. Antecedentes de amputação traumática do MID, com quadro de dor neuropática há 12 anos. A paciente apresentava uma péssima qualidade de vida, fundamentalmente pelo frequente estado de dor durante o dia com agravamento nocturno, o qual interferia de um modo muito significativo com o sono impedindo o repouso nocturno. Foi submetida a cirurgia funcional de Estimulação Cerebral Profunda (DBS) do tálamo esquerdo em Jul/09. Na avaliação pré-cirurgia, apresentava uma VAS=4. Pontuava na intensidade máxima (V=10) nas várias características qualitativas da dor (UW-NPS). Os índices na escala BPI- severidade eram 6,25 e na BPI - interferência de 4,4. Em relação à qualidade vida (SF-36), o seu desempenho físico estava afectado pela intensidade da dor. Sem défice ou deterioração cognitiva (MMS); sem depressão/ansiedade (HADS), sem sintomatologia psicopatológica (BSI). Após 6 meses (4ª avaliação), a paciente referiu uma VAS=0 (100% de melhoria); quanto às características qualitativas da dor (UW-NPS) foi visível uma diminuição da intensidade nas várias componentes (V=0) “agudização dor”, “dor quente”, “dor moedeira”, “dor como frio”, “pele sensível”, “comichão” e “dor à superfície”. (V=1) “dor profunda”; (V=2) “intensidade” e “dor desagradável” (V=3). Na escala BPI- severidade=0,8 (>80% de melhoria) e BPI- interferência =0 (100% de alívio). Em relação à qualidade vida (SF-36), houve um aumento em todas as sub-escalas, com valores máximos (V=100%) no desempenho-físico, funcionamento-social e desempenho-emocional directamente relacionada com a redução da dor corporal.

Referências Bibliográficas

1. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, *et al.* EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *European Journal of Neurology* 2007; **14**: 952-970.
2. Erlick P, Moir L, Green AL, Aziz TZ. Deep brain stimulation for pain. In: Krames, E., Peckham, P.H., Rezai, A.R. (Eds.). *Neuromodulation*, 2009, pp. 499–507.
3. Bittar RG, Kar-Purkayastha I, Owen SL, *et al.* DBS for pain relief: a meta-analysis. *Journal of Clinical Neuroscience* 2005a; **12**: 515-519.
4. Katayama Y, Yamamoto T, Kobayashi K, *et al.* Motor cortex stimulation for post-stroke pain: comparison of spinal cord and thalamic stimulation. *Stereotactic Functional Neurosurgery* 2001; **77**: 183-186.
5. Nandi D, Smith H, Owen S, Joint C, Stein J, Aziz T. Peri-ventricular grey stimulation versus motor cortex stimulation for post stroke neuropathic pain. *Journal clinical Neuroscience* 2002; **9**(5): 557-61.
6. Green AL, Amjad S, Watson FRCS, Nandi D, *et al.* N-of-1 Trials for assessing the efficacy of DBS in neuropathic pain. *Neuromodulation* 2004; **7**(2): 76-81.
7. Bittar RG, Otero S, Carter H, Aziz TZ. Deep brain stimulation for phantom limb pain. *Journal of Clinical Neuroscience* 2005; **12** (4): 399-404.
8. Hamani C, Schwalb JM, Rezai AR, *et al.* Deep brain stimulation for chronic neuropathic pain: long-term outcome and incidence of insertional effect. *Pain* 2006; **125**(1-2): 188-196.
9. Rasche D, Rinaldi PC, Young RF, Tronnier VM. Deep brain stimulation for the treatment of various chronic pain syndromes. *Neurosurgery Focus* 2006; **6**: E8.
10. Owen SL, Green AL, Aziz TZ. DBS for the alleviation of post-stroke neuropathic pain. *Pain*, 2006; **120**:202-206.

6. Depois da Cirurgia

6.1 Regulação da Estimulação

6.2 O Ensino e Apoio da Equipa de Enfermagem

6.3 Medicina Física e Reabilitação

6.4 Efeitos Laterais

6.1 Regulação da Estimulação

Maria José Rosas

A regulação da neuroestimulação é uma tarefa que consome tempo e dedicação, devendo ser personalizada para cada doente, não existindo pois um regime fixo de actuação. É fundamental que o doente compreenda que DBS não é cura para a doença e que muitas vezes são necessários ajustes quer da estimulação quer da medicação para além de manter as restantes medidas terapêuticas⁽¹⁾. Pretende-se obter em simultâneo um máximo de efeito terapêutico na ausência de efeitos laterais. Com estes objectivos os parâmetros que podemos regular são:

Amplitude (volts) Duração de pulso (μ s) Frequência (Hz)

sendo ainda possível optar entre uma estimulação monopolar ou bipolar. Monopolar se o neuroestimulador estiver positivo (ânodo) sendo um ou mais dos contactos dos eléctrodos negativos (cátodo). Bipolar quando o neuroestimulador está neutro e no eléctrodo um dos contactos é o ânodo e um ou mais contactos são os cátodos. A corrente monopolar tem um espectro de actuação maior, mais de tipo circular, com mais efeito terapêutico ao passo que a corrente bipolar é mais elíptica e consequentemente menos potente, podendo minimizar efeitos adversos não desejáveis.

Os parâmetros que mais frequentemente utilizamos na ECP para tratamento da D. Parkinson, da distonia do tremor e da dor neuropática são:

QUADRO 1 - Parâmetros de estimulação mais habituais

PATOLOGIA	DPI	DISTONIA	TREMOR	DOR
Corrente monopolar V	2-4 V	1,5-5 V	2-3,5V	1-3,5V
Pulso	60-90 μ s	60-450 μ s	60-90 μ s	60-210 μ s
Frequência	130-185 Hz	130-185 Hz	130-185 Hz	10-40 Hz
Padrão de DBS	Contínuo	Contínuo	Desliga à noite	Contínuo

Na nossa Unidade e com excepção dos doentes com dor neuropática (nos quais é colocado um estimulador externo para teste) a bateria é implantada no mesmo tempo cirúrgico da ECP, o que permite começar de imediato a regulação da estimulação.

Na doença de Parkinson começamos com estimulação monopolar com a frequência de 130 Hz (excepto na dor crónica) e o pulso de 60 μ s. Vamos aumentando progressivamente a voltagem e testando os outros contactos, frequentemente até 2 a 3,5 V. Escolhemos o eléctrodo e os parâmetros que melhor cumpram o duplo objectivo descrito (eficácia/efeitos adversos).^(2,3)

No Quadro 2, descrevem-se alguns dos problemas mais comuns com a estimulação nestes doentes, sugerindo-se o modo de os resolver.

QUADRO 2 - Efeitos adversos mais comuns da estimulação e estratégias para os eliminar

PROBLEMA - NA ECP-NST	CAUSA	ESTRATÉGIA
Discinésia	Excesso de estimulação ou de medicação	Redução de voltagem, usar bipolar, redução de dopa, mudar contacto
Tremor	Falta de efeito do ECP	Ver outros contactos. Frequências mais altas, até 185Hz, esperar o efeito
Off / alteração do andar	Falta de efeito do ECP	Ver outros contactos. Maior voltagem noutros contactos, juntar mais um contacto, aumento da medicação
Alteração do comportamento	Excesso de estimulação ou de medicação	Reduzir voltagem, mudar para bipolar, reduzir medicação, tratamento psiquiátrico
Depressão	Eléctrodo profundo? Muito rápida redução da dopa	Re-introdução da dopa e tratamento antidepressivo
Disartria e hipofonia	Dispersão da corrente para vias piramidais e cerebelosas	Ver outros contactos. Redução da voltagem, bipolar, aumento da medicação, terapia da fala

Nos doentes distónicos e com tremor essencial mantemos o início da neuroestimulação 16 a 24h após a cirurgia. Em relação à regulação das distonias com a técnica de implante que usamos os melhores contactos são os da zona posteroventral do GPi e portanto os contactos -0 e -1 em estimulação monopolar, com pulso de 60 μ s e 130 Hz de frequência. A voltagem pode ir até 4 V ou então até termos efeitos adversos visuais, disartria ou contração da face, os quais são reversíveis diminuindo a neuroestimulação. No entanto as características clínicas da distonia tornam particularmente difícil regular a estimulação o que advém entre outros aspectos, do tempo que é necessário para avaliar um efeito e da assimetria de manifestações que podem obrigar a modificar de um lado para o outro todos os parâmetros.^(5,6) No tremor essencial para além de uma regulação da estimulação que segue as mesmas

regras gerais é essencial ensinar o doente a desligar o neuroestimulador à noite, para não criar tolerância e perder o efeito benéfico.

Em termos de efeitos laterais de estimulação o Quadro 3 resume-os indicando a respectiva causa ^(2,4).

QUADRO 3 - Efeitos adversos da estimulação cerebral profunda, localização espacial intracerebral do eléctrodo e estruturas anatómicas estimuladas correspondentes

STN		
EFEITO ADVERSO	LOCALIZAÇÃO DA DBS	ESTRUTURA ESTIMULADA
Disartria/disfagia	Anterior e lateral	Fibras corticobulbares
Contração muscular	Lateral ou anterior	Fibras corticoespinais
Diplopia/desvio ocular	Medial e ventral	Fibras oculomotoras
Ataxia	Medial e ventral	Fibras cerebelosas
Depressão aguda	Ventral	Leminisco medial
Discinesias	No alvo	Substância negra
GPI		
Disartria	Posteromedial	Fibras corticobulbares
Contração muscular	Posteromedial	Fibras corticoespinais
Fenómenos visuais	Fita óptica	Fita óptica
Agravamento da rigidez	Inferior	GPI ventral
Agrav. discinesias	Superior	GPI dorsal
Vim		
Parentesias persistentes	Posterior	N. ventrocaudal
Contração muscular	Lateral ou ventral	Fibras cortico-espinais
Disartria	Lateral ou ventral	Fibras cortico-bulbares
Ataxia	Medial ou ventral	Fibras cerebelosas

Este equilíbrio entre a estimulação e a medicação é da responsabilidade do Neurologista, sendo porém essencial, para além dos obrigatórios testes clínicos, a colaboração do doente, avaliando os resultados obtidos quer na facilidade com que realiza as suas actividades de vida diária quer nos efeitos adversos que sente. Esta tarefa exige pois tempo e paciência do doente e do médico, podendo nalguns casos tornarem-se necessários vários ajustes. Esta tarefa está porém altamente dependente do rigor da localização ciúrgica do eléctrodo, sendo-lhe impossível com qualquer medicação, transformar uma localização menos adequada num caso de sucesso. Não há pois alternativa a um verdadeiro trabalho de equipa neste tipo de cirurgia.

Caso Clínico

Doente de 45 anos, com doença de Parkinson iniciada aos 32 anos, de predomínio direito e forma acinética rígida. Iniciou tratamento com agonistas e selegilina ficando controlado cerca de 5 anos. Após um agravamento clínico inicia L-dopa com boa resposta. Desde 2000 começa a ter discinesias de pico de dose coreico-distónicas dos membros, exuberantes e incomodativas. Tentados vários esquemas de tratamento sem sucesso e em 2002 inicia flutuações com cada vez mais frequentes períodos *off* com distonia do coto do braço esquerdo seguidas de graves discinésias com a medicação dopaminérgica.

Doente de 45 anos, com doença de Parkinson iniciada aos 32 anos, de predomínio direito e forma acinética rígida. Iniciou tratamento com agonistas e selegilina ficando controlado cerca de 5 anos. Após um agravamento clínico inicia L-dopa com boa resposta. Desde 2000 começa a ter discinesias de pico de dose coreico-distónicas dos membros, exuberantes e incomodativas. Tentados vários esquemas de tratamento sem sucesso e em 2002 inicia flutuações com cada vez mais frequentes períodos *off* com distonia do coto do braço esquerdo seguidas de graves discinésias com a medicação dopaminérgica.

Foi nessa altura avaliado na unidade pontuando na escala UPDRS 46 em *off* e 12 com medicação. Cumpria critérios para cirurgia de neuroestimulação cerebral a qual efectuou em 2005. No per-operatório a microestimulação já desencadeou discinésias dos membros, consequência do bom posicionamento dos eléctrodos no núcleo sub-talâmico.

No pós-operatório imediato o doente desenvolveu um quadro de discinésias exuberantes de tipo coreico distónicas que impossibilitaram ligar o neuroestimulador durante um mês. Foi mantido sem medicação dopaminérgica nesse período. Introduzida amantadina mas a exuberância das discineias impedia a vida diária do doente.

Ao fim de um mês progressivamente as discinesias foram ficando controladas, o doente começou a ficar mais rígido e foi necessário ligar o neuroestimulador numa voltagem pequena (0,5 V/60 μ s/130 Hz). Com o decorrer do tempo vários ajustes foram-se tornando necessários e decorridos 4 anos, o doente necessita agora de 350 mg de dopa. Está autónomo, sem rigidez e com marcha independente.

Este caso reflete a dificuldade da regulação da estimulação em casos seleccionados com efeitos adversos imprevisíveis não relacionados nem com a estimulação nem com a medicação.

Referências Bibliográficas

1. Koss AM, Alterman RI, Tagliati M, Shils JL. Calculating total electrical energy delivered by deep brain stimulation systems. *Ann Neurol* **58**:168-169.
2. Isaias I, Tagliati M. Deep brain stimulation programming for movement disorders. In *Deep Brain Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders*. Ed. Daniel Tarsy, Jerold K. Vitek, Phillip A. Starr, Michael S. Okun 2008:361-397.
3. Deuschl G, Herzog J, Fishman GK, *et al.* Deep brain Stimulation: Postoperative issues. *Mov. Disord*, vol 21, suppl 14 ,2006:219-237.
4. Volkmann J, Moro E, Pahwa R. Basic algorithms for the programming of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disorders* 2006, 21(suppl 14): 284-289.
5. Gago. MF, Rosas MJ, Linhares P, Ayres-Basto M, Sousa G, Vaz R. Transient Disabling Dyskinesias: A Predictor of Good Outcome in Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease; *Eur Neurol* 2009,61;94-99.
6. Coubes P, Cif L, El Fertit H, *et al.* Electrical stimulation of the globus palidus internus in patients with primary generalized dystonia: long term results. *J Neurosurg* 2004; 101;189-194.

6.2 O Ensino e Apoio da Equipa de Enfermagem

Pedro Vale, João Pedro Oliveira, Isabel Ribeiro

A doença de Parkinson é uma das principais doenças que, devido à sua sintomatologia, promove a dimi-nuição da qualidade de vida do doente e das pessoas de maior proximidade. São os pequenos gestos do dia-a-dia que nos preservam a dignidade e, por vezes, só os valorizamos quando estamos impedidos de os executar, estando subjacente à prática profissional de Enfermagem a promoção da autonomia do doente.

O resultado final da cirurgia de Estimulação Cerebral Profunda depende de um trabalho de equipa multidisciplinar, no qual a enfermagem de reabilitação participa quer antes (acolhimento no Serviço, explicações detalhadas, acompanhamento familiar, cinesiterapia respiratória, relaxamento muscular) quer durante a cirurgia (diálogo frequente, conforto, mobilizações activas e passivas, treino respiratório...). Não nos resta qualquer dúvida que o estabelecimento de uma relação empática entre doente e enfermeiro de reabilitação é de crucial importância para o sucesso da cirurgia. Factores como a confiança nos profissionais de saúde e a segurança proporcionada por eles têm influência directa e favorável para o aumento do relaxamento e, conseqüente, colaboração do doente durante o período intra-operatório. No entanto, o que se passa depois da alta hospitalar reveste-se de uma importância primordial, havendo na verdade uma série de conhecimentos e práticas simples que importa ensinar ao doente e família no sentido de serem capazes de lidar convenientemente com as pequenas dificuldades na vida do dia-a-dia e assim conseguirem uma melhor qualidade de vida. Pensamos que o seu conhecimento é importante para todos os profissionais e conviventes que têm que lidar com estes doentes.

No Internamento

No dia seguinte à cirurgia inicia-se a fase de readaptação do doente e do cuidador à sua nova vida. Nesta etapa, o enfermeiro de reabilitação continua presente, mas com o objectivo de instruir, treinar e supervisionar o desempenho do doente, no que respeita ao auto-cuidado. Inicialmente, esta intervenção é partilhada na presença do cuidador,

mas o seu fundamento basilar reside no aumento gradual da conquista de autonomia do doente. De facto, em alguns casos, o doente de Parkinson permaneceu parte da sua vida dependente de terceiros. Após a cirurgia verifica-se um aumento substancial na capacidade do doente em realizar as suas actividades, podendo implicar uma fase de aceitação de um novo papel, em que o doente passa novamente a ser o gestor do seu dia-a-dia, reajustando projectos abandonados pela doença.

Cuidados de Higiene: Após a cirurgia, o doente de Parkinson inicia o seu dia no internamento com o treino dos cuidados de higiene, acompanhado pelo enfermeiro e cuidador, nomeadamente despir sozinho, tomar duche, secar-se e vestir-se. A presença do cuidador torna-se, também nesta fase, importante. Na higiene dentária são úteis as escovas eléctricas. Os actos de pentear e lavar a cara devem ser realizadas sempre pelo próprio. O mesmo acontece com o desfazer da barba, preferindo-se a máquina eléctrica.



Vestir e despir: Vestir e despir é um dos melhores exercícios após a cirurgia. Treinar os movimentos finos da mão (apertar e desapertar os botões da roupa) ajuda os doentes a adquirir alguma destreza manual. Para facilitar, a roupa deverá ser larga e o velcro poderá substituir os botões. Quanto ao calçado, este deve ser justo para amparar o pé, evitando-se o uso de chinelos, devido ao risco de queda e condicionamento na marcha, dando preferência a sapatos com velcro.



Alimentação: A alimentação pode ser uma actividade de vida diária difícil devendo, o doente, ser “treinado” para esta tarefa. Estratégias como mudar de roupa sempre que se sujar na alimentação, não valorizando tal facto, ou utilizar resguardos, acabam por facilitar a aprendizagem. A execução desta tarefa aumenta a autonomia do doente, até á dispensa de ajuda.



Treino Intestinal: Devido à doença de Parkinson os doentes têm tendência para serem obstipados. Para facilitar a eliminação intestinal devem ser introduzidos hábitos alimentares adequados (água morna antes do pequeno-almoço, kiwi, sumo de laranja, azeite em cru na sopa). Mais uma vez o exercício físico e o retomar da marcha precocemente ajudam a minorar esse desconforto.

Outras Actividades: Parece-nos importante que os doentes sejam internados em quartos que lhes permitam, após a cirurgia, simular alguma actividade domiciliária. Neste espaço, o enfermeiro de reabilitação incentiva o doente à prática de actividades, a que deverá dar continuidade em casa, nomeadamente, arrumar o quarto, fazer e dobrar a roupa. Ao realizar estas actividades o doente está a tornar-se mais autónomo.



Marcha e Correção Postural: O ensino da marcha é uma prioridade no pós-operatório. O enfermeiro de reabilitação, logo no imediato, começa a fazer as correções à marcha, procurando evitar a marcha de passos curtos, o *freezing* e o desequilíbrio, forçando o balancear dos braços. São dadas instruções concretas tais como: *“Pare e faça uma avaliação sobre as dificuldades ao caminhar; fique o mais direito possível - inclinar-se para frente torna mais provável o desequilíbrio; coloque primeiro o calcanhar no chão e só depois o pé”*,



ensinando o doente a dar a si mesmo instruções faladas, tais como: “calcanhar, calcanhar” enquanto segue em frente. (Esta é uma dica importante, já que, para muitos destes doentes, a realização de tarefas é facilitada a partir da transformação de ações em palavras). Outra das actividades que realizamos, também, logo após a cirurgia é a correção postural ao espelho e exercícios de alongamento, contrariando assim a tendência para a postura encurvada.

Exercício Físico: Exercícios de alongamento, visando maior flexibilidade, devem fazer parte de uma proposta de actividades físicas para estes doentes, podendo ajudar a diminuir rigidez muscular e auxiliar na melhoria da postura encurvada ^(1, 2). A técnica de utilização de exercícios generalizados ajuda a corrigir e evitar problemas secundários à falta de flexibilidade ⁽³⁾. O cuidador deve ser sempre envolvido nas correcções posturais e nos treinos de marcha, podendo estas actividades desenvolverem-se ao longo das 24 horas.

A Alta Hospitalar

A preparação da alta hospitalar nestes doentes revela-se uma etapa de extrema importância, por se identificarem precocemente as necessidades de cuidados ao doente, de forma a minorar o impacto da doença e rentabilizar os recursos disponíveis. A equipa (médico, enfermeiro, assistente social, dietista, psicólogo) inicia o processo com a triagem dos doentes, recorrendo a um conjunto de indicadores, levando em consideração a capacidade funcional do doente e da família para se adaptar à nova situação (aspectos físico, psíquico, social e financeiro), identificando numa primeira fase os doentes com necessidades especiais.

Depois da Alta Hospitalar

O texto seguinte é o do folheto preparado pela equipa, a partir de informação fornecida pela *Associação Portuguesa de Doentes de Parkinson* ⁽⁵⁾, pelo livro do neuroestimulador ⁽⁶⁾ e por outras fontes ⁽⁷⁻¹⁵⁾ por nós considerados importantes. O folheto é entregue a cada doente no momento da alta.

Cuidado de Assepsia com as Feridas Operatórias: O doente deve tomar o seu banho diário, lavando a cabeça com sabão neutro, secando o local das feridas cirúrgicas com toalha lavada. A roupa que estiver em contacto com as feridas deve ser de algodão e mudada diariamente. Deve haver cuidado para evitar traumatismos nas zonas dos eléctrodos, dos cabos e estimulador e, sempre que for detectada alguma anomalia (nomeadamente

rubor, calor, perda de exsudado - pus ou sangue - e edema) devem contactar o enfermeiro da Unidade onde foi intervencionado.

Aspectos Relacionados com Neuroestimulador: Há uma nova realidade no quotidiano do doente que se traduz por ele passar a ser portador de um objecto estranho. Como tal, terá de passar a ter alguns cuidados e precauções inerentes a esse facto.

Interferências electromagnéticas com o neuroestimulador: O funcionamento correcto do estimulador, pode ser prejudicado por campos magnéticos fortes. Estes campos magnéticos podem interferir com o gerador ao ponto de o desligar ou provocar uma estimulação desconfortável. A maioria dos electrodomésticos e dos equipamentos de escritório não produzem uma interferência suficientemente forte para afectar o gerador de impulsos. É possível utilizar normalmente os seguintes electrodomésticos e equipamentos de escritório:

(a) Televisores, rádios, vídeos, leitores de DVD, telemóveis; (b) Electrodomésticos, tais como máquinas de lavar e de secar, fornos microondas, fornos eléctricos, aspiradores, torradeiras, centrifugadoras, etc.; (c) Computadores pessoais, máquinas de escrever eléctricas, fotocopiadoras e faxes, (d) Cobertores eléctricos e almofadas eléctricas (e) Aparelhos portáteis, tais como secadores de cabelo, máquinas de barbear, controlos remotos, etc.

Dispositivos ou equipamentos a evitar:

(a) Detectores anti-roubo; (b) Dispositivos de segurança / aeroportos; (c) Equipamentos eléctricos de soldadura de arco voltaico; (d) Aquecedores de indução eléctrica utilizados na indústria para dobrar plástico; (e) Fornos de aço eléctricos; (f) Antenas rádios locais; (g) Subestações eléctricas e geradores de energia; (h) Dispositivos com ímanes (alguns altifalantes domésticos ou de automóveis, rádios, porta de frigorífico e telefones.

Se suspeitar, que um dispositivo eléctrico ou magnético, está a interferir com o gerador de impulsos, afaste-se do dispositivo ou, se possível, desligue-o. Quando se aproximar de detectores anti-roubo ou portas de segurança, peça para ser revistado manualmente. Se for impossível evitar

passar através do dispositivo de segurança, aproxime-se lentamente. Se não sentir interferências à medida que se aproxima do centro do dispositivo, passe rapidamente para o outro lado. Se sentir uma estimulação desconfortável, afaste-se imediatamente do dispositivo de segurança.

Procedimentos Médicos e Dentários: Com as devidas precauções é pouco provável que a maioria dos procedimentos médicos interfira com o seu gerador de impulsos. Informe o médico que tem um sistema de estimulação implantado. Alguns dos procedimentos médicos e dentários habituais que não devem afectar o gerador de impulsos:

- Radiografias (Raio X), exepcto algumas radiografias que requeiram o aperto firme da área onde o gerador está implantado (tais como mamografias);
- Ecografias, exepcto directamente sobre a zona do implante;
- Brocas dentárias e sondas para limpar os dentes;
- Outros procedimentos médicos provocam elevados níveis de interferência. Converse com o seu médico sobre os riscos e benefícios dos procedimentos, tais como: Ressonâncias magnéticas; Radioterapia; Procedimentos cirúrgicos ou médicos que utilizem métodos eléctricos ou magnéticos.

Trocar a Bateria: Antes que a sua bateria acabe, será necessário proceder à sua substituição mediante um procedimento cirúrgico. Em média, a sua bateria do neuroestimulador deve durar cerca de 5 anos. A duração da bateria vai depender da quantidade de estímulos que é programado para enviar.



O médico monitorizará o estado da bateria e quando os níveis estiverem baixos marcará a sua substituição. O aparecimento de sinais ou sintomas aumentados da sua doença de Parkinson, pode ser uma indicação de que a bateria deve ser substituída, pelo que deve ser comunicado ao seu médico ou enfermeiro para que ele possa agir em conformidade.

Actividades Relacionadas com a Vida Diária: Durante a recuperação deverá ser capaz de retomar as suas actividades habituais. Poderá igualmente ser capaz de realizar actividades que, com a progressão da doença de Parkinson, foi deixando de fazer, tais como: (a) Tomar banho ou duche e cuidar da sua higiene; (b) Actividade sexual; (c) Trabalhar em casa ou no emprego; (d) Passatempos ou actividades recreativas tais como caminhar, andar de bicicleta, jardinar ou nadar. Mas é muito importante que o faça de forma gradual e que conte com a colaboração das pessoas que lhe são mais próximas. É muito frequente que com as melhorias proporcionadas pelo neuroestimulador, se sinta mais confiante para realizar tarefas que possam provocar quedas e daí que deve ter especial atenção a este risco. O retomar as suas actividades do quotidiano deverá fazer o doente sentir-se melhor e não pior.

Prevenção de Quedas: É fundamental que seja cuidadoso para evitar as quedas. Não tente realizar tarefas arriscadas principalmente se estiver sozinho. Alguns conselhos que podem ser úteis:

- **Calçado:** Utilize calçado confortável e com sola anti-derrapante; Utilize pantufas em vez de chinelos.

- **Chão:** Retire todos os tapetes ou passadeiras ou utilize uma película anti-derrapante. Não devem existir também fios eléctricos ou outros objectos que possam provocar quedas. Quando lavar o chão, deixe-o secar muito bem antes de voltar a pisar.

- **Escadas e Degraus:** Retirar das escadas vasos, livros, papeis, sapatos ou outros objectos em que possa escorregar; Não transporte objectos que lhe possam tapar a visão enquanto sobe e desce as escadas; Verifique o estado dos corrimões. É mais seguro se tiver um de cada lado das escadas; Ilumine bem os degraus das suas escadas.

- **Cozinha:** Os utensílios de uso diário deverão estar nas prateleiras mais baixas, para não ser necessário recorrer ao uso de um banco ou escada.

- **Quarto:** Tente colocar um interruptor de luz acessível a partir da sua cama; A cama deverá ser firme e ter a altura adequada para que possa subir e descer sem grande dificuldade.

- **Casa-de-Banho:** Deve preferir a base de chuveiro ao banho em banheira, uma vez que é menos difícil de transpor; Quer use a banheira ou

chuveiro coloque um tapete anti-derrapante.

O que fazer após uma queda? Mantenha a calma, tente avaliar se está ferido; Tente deslocar-se até um objecto fixo que lhe sirva de suporte para se levantar; Se não conseguir levantar-se chame por ajuda; Procure manter-se quente se não conseguir levantar-se.

Conselhos para o Convivente: A colocação do neuroestimulador foi um importante momento na vida do seu/sua convivente, sendo que esteja presente na sua recuperação e que juntos possam beneficiar das melhorias. Poderá não saber qual a melhor forma para ajudar, mas não existe uma fórmula secreta. Alguns conselhos: (a) Seja paciente; (b) Encoraje a progressão; (c) Colabore em programas de exercícios; (d) Realizem, em conjunto, actividades que gostem.

Programa de Exercícios: Se no internamento o doente dispunha de uma equipa de saúde para o incentivar, em casa será o cuidador principal o responsável por incentivar e ajudar o doente a tornar-se o mais independente possível. Deve criar um espaço onde se sinta bem, seja tranquilo e possa reunir o material necessário para o seu treino que deve ser diário (“o seu mini-ginásio”), dos exercícios de flexibilidade, equilíbrio e marcha que são ensinados no momento da alta. O exercício físico é fundamental porque ajuda a manter uma boa condição física em geral e porque, ao melhorar o equilíbrio e a marcha, combatendo as limitações da mobilidade que a doença provoca, contribui decisivamente para melhorar a qualidade de vida.⁽¹⁶⁾



Outras Actividades

O doente deve manter-se ocupado, quer através da prática regular de desporto, quer através de actividades de lazer, como andar a pé e fazer jardinagem, ou sair com amigos. Quanto à prática desportiva, deve evitar sobretudo desporto de contacto físico, podendo, por exemplo, praticar marcha, corrida e golfe. Devem ser efectuadas actividades em grupo tais como dança, canto, jogos de bola entre outras que constituem um excelente estímulo proporcionando momentos de camaradagem e comunicação.

Muitos doentes questionam se podem voltar a conduzir. Após a colocação do estimulador é importante que os doentes saibam que não podem conduzir carros eléctricos/híbridos. Quanto à decisão de voltar a conduzir, esta depende muito do estado geral do doente e da sua forma física e mental. Deve ser uma decisão ponderada e, se começar a conduzir, deve-o fazer de uma forma cautelosa, progressiva e acompanhado por um familiar. Se necessário deverá realizar umas aulas de condução.

A vida sexual pode ser influenciada positivamente pela Estimulação Cerebral Profunda, por isso será de esperar uma alteração dos comportamentos sexuais após a cirurgia ⁽¹⁷⁾. Os doentes e respectivos cônjuges têm pois que estar preparados para uma nova postura em relação à vida sexual.

Call Center

O Serviço dispõe de um centro de atendimento que funciona de 2^a a 6^a feira, das 9h às 20h, em que um enfermeiro estabelece contactos programados aos doentes que estiveram internados no serviço. De acordo com a patologia existe uma *check-list* orientadora da chamada. O questionário para os doentes submetidos a cirurgia de Parkinson inclui alguns aspectos, nomeadamente: detectar a influência das discinésias no dia-a-dia, qual a medicação que está a tomar para ver se é necessário algum ajuste, a auto-vigilância dos locais de implantação do neuroestimulador, eléctrodos e os seus trajectos, o índice de *Barthel* em “on” e em “off” e quais os períodos de *off* ao longo das 24 horas. O *Call Center* recebe, também, as chamadas dos doentes retirando as suas dúvidas, havendo neste momento em curso a sub-especialização de um enfermeiro nesta área. Em síntese, estes doentes e família, mesmo após cirurgia, necessitam de um acompanhamento multidisciplinar, contínuo, onde todos têm como objectivo principal melhorar o estilo e qualidade de vida.

Referências Bibliográficas

1. Hauser R. A doença de Parkinson - perguntas e respostas. Merit, 2000.
2. Nobrega A, Freitas E, Oliveira M, *et al.* Posicionamento oficial da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte e da Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia: Atividade física e saúde no idoso. *Rev. Bras. Med. Esporte*, 1999; **5**(6): 207-211.
3. Partridge C. Bases of evidence for practice – neurological physiotherapy. *Whurr Publishers*, 2003.
4. Palmer S, Mortimer J, Webster D, *et al.* Exercise therapy for Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil*, 1986; **67**:741-745.
5. Associação Portuguesa de Doentes de Parkinson. (acesso em 28 de Março de 2010). Disponível em: <http://www.parkinson.pt>
6. Medtronic. Kinetra 7428, technical manual. *Medtronic Inc*, 2006.
7. Carro O. Parkinson, Manual de Entrenamiento Motor. *Centro Internacional de Restauración Neurológica*, 2001.
8. Deliberato P. Fisioterapia Preventiva, Fundamentos e Aplicação. *Editora Manole*, 2002.
9. Delisa J. Medicina de Reabilitação. *Editora Manole*, 1992.
10. Hoeman S. Enfermagem de Reabilitação, Aplicação e Processo. 2ª Edição. *Lusociência*, 2000.
11. Kisner C. Exercícios terapêuticos: fundamentos e técnicas. *Editora Manole*, 1992.
12. O'Sullivan S, Schmitz T. Fisioterapia, Avaliação e Tratamento. 2ª Edição. *Editora Manole*, 1993.
13. O'Young B, Young M, Stiens S. Segredos em Medicina Física e de Reabilitação. *Artmed*, 2000.
14. Thomson I, Porter A, Stuar B. Fisioterapia de Tidy. 13ª Edição. *Elsevier*, 2005.

15. Vaz, R. Doença de Parkinson. *QuidNovi*, 2007.
16. Yousefi, V. T. B., A. F. Khoei, *et al.* Exercise therapy, quality of life and activities of daily living in patients with Parkinson disease: a small scale quasi-randomised trial. *Trials - BioMed Central* 2009. 10(67).
17. Castelli L, Perozzo P, Genesis M, *et al.* Sexual well being in parkinsonian patients after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004; **75**:1260-1264

6.3 Medicina Física e Reabilitação

Teresa Toste

Introdução

O diagnóstico da doença de Parkinson é feito muitas vezes vários anos após o aparecimento dos primeiros sintomas e o doente só se dirige ao Fisiatra tardiamente quando já apresenta um grande *deficit* funcional. Entre as complicações mais frequentes, estão a (a) atrofia muscular secundária ao desuso; (b) alterações da fala, nomeadamente disфонia e diminuição do volume da voz, como consequência da rigidez da musculatura da fonação e redução da excursão torácica; (c) alterações respiratórias com redução da capacidade vital por diminuição da expansibilidade torácica, resultante da rigidez dos intercostais e pela posição de flexão e adução do tronco e membros superiores; (d) contracturas e deformidades resultantes da rigidez e da diminuição da mobilidade, sendo a cifose do raquis a deformidade postural mais comum.

Os doentes submetidos a cirurgias representam as formas graves da doença, pelo que o Fisiatra inicia o seu trabalho muitas vezes em condições desfavoráveis, recebendo um doente descondicionado, fatigado, com função respiratória muitas vezes limitada e as funções músculo-esqueléticas secundárias severamente atingidas. As alterações neurovegetativas são ainda agravadas pelos efeitos secundários da medicação. Uma depressão reactiva ou orgânica pode agravar a situação, levando a um estado de isolamento social do doente.

Tratamento Fisiátrico

Embora a terapêutica de reabilitação não vá reverter a natureza progressiva da doença é um complemento importante do tratamento farmacológico e cirúrgico (*Pelissier*, 1990). Sendo a marcha, a instabilidade postural e a fonação as actividades mais difíceis de melhorar com a terapêutica farmacológica e/ou cirúrgica, os programas de reabilitação devem ser mais dirigidos para estas alterações. Foi por este motivo que em 1993 os Serviços de Medicina Física e de Reabilitação (MFR) e de Neurologia do Hospital de

São João (HSJ) estabeleceram um protocolo para tratamento destes doentes em regime de exercícios em grupo (classes), que funcionam também como um estímulo colectivo.

Para melhoria da qualidade de vida/funcionalidade destes doentes os objectivos do tratamento fisiátrico visam (a) maximizar as possibilidades motoras que o tratamento farmacológico/cirúrgico permite, (b) prevenir e/ou tratar complicações articulares, neuromusculares, posturais, respiratórias e de fonação, e (c) manter o estado funcional nas actividades profissionais, a autonomia na deambulação e actividades da vida diária (AVD) com o ensino de mecanismos compensatórios (*Pelissier, 1990*).

O tratamento fisiátrico está dependente do estadió clínico do doente, pelo que se torna necessária uma avaliação clínica para determinar o programa de exercícios. Para o efeito, na nossa consulta utilizamos um protocolo de avaliação dos doentes que contempla a história clínica, o exame objectivo (exame articular, muscular e neurológico), a marcha, a escrita, o exame de aparelhos e sistemas e a autonomia. Para a avaliação da autonomia utilizamos a escala de *Hoehn e Yahr* (*Hoehn and Yahr, 1967; Hoehn and Yahr, 1998; Hoehn and Yahr, 2001*).

É nos estádios II e III (fase de doença instalada) que os doentes mais beneficiam com o tratamento em classes. É principalmente este grupo de doentes que faz tratamento nos vários sectores terapêuticos do nosso Serviço, sendo outro critério de inclusão neste grupo, residirem próximo do HSJ e motivação do doente para participar no tratamento em grupo bem como terem apoio familiar. Foram constituídos 2 grupos de 9 a 10 doentes, que frequentam a classe de cinesiterapia bissemanalmente e a terapia da fala e terapia ocupacional semanalmente. A duração dos tratamentos é de 50 minutos, havendo uma consulta para reavaliação funcional semestralmente. Tendo em consideração as variações dos sintomas motores tanto no decurso da consulta como durante o tratamento, procuramos efectuar as sessões de reeducação no horário em que o doente é capaz das melhores *performances*. Nestes doentes a dificuldade motora é maior nos movimentos auto-iniciados do que nos movimentos desencadeados por estímulos externos. Utilizamos estímulos visuais, auditivos ou vibratórios para iniciação e facilitação da actividade motora. Por outro lado, os doentes têm maior dificuldade em realizar movimentos complexos bimanuais, pelo que usamos estratégias para

estruturção em tarefas mais simples e funcionais, recorrendo a exercícios dissociados e repetitivos. Verifica-se também com frequência alterações da fala que se devem ao insuficiente débito expiratório, para além do mau uso dos músculos da fonação.

Nos estadios IV e V (fase de declínio motor) o doente pode estar confinado ao leito, necessitando de ajuda ou de cadeira de rodas na maior parte do tempo. Nestas situações a nossa actuação é no sentido de minimizar as sequelas da imobilidade prolongada (mobilizações poliarticulares quotidianas, posicionamentos correctos), reeducação respiratória (prevenção da obstrução brônquica), participação nas AVD (higiene, vestir, alimentação) e alterações esfinterianas.

No trabalho de equipa que diariamente realizamos, parece-nos importante destacar, não só a reabilitação, após alta hospitalar, mas também o facto do trabalho de reabilitação, se iniciar antes da cirurgia e continuar no período pós-operatório precoce ainda durante o internamento hospitalar. O procedimento cirúrgico a que o doente será submetido é longo e exige que o doente se mantenha desperto, colaborante e imóvel durante um período significativo de tempo. A acção da MFR no período pré-operatório prende-se assim com a melhor tolerância física e psicológica do doente durante toda a cirurgia e incide em duas áreas fundamentais: a ventilatória e a de relaxamento.

Todos os doentes propostos electivamente para cirurgia são internados com 3 a 4 dias de antecedência e são nesse período observados pelo Fisiatra. A suspensão da medicação dopaminérgica e a ansiedade que se verifica no pré-operatório podem desencadear uma disfunção respiratória, pelo que o início de um programa de cinesiterapia respiratória orientado sobretudo para o ensino de técnicas de controlo ventilatório e de aumento da expansibilidade torácica global, associando técnicas de relaxamento, é sem dúvida uma mais-valia. Desta forma, nesta abordagem destacam-se principalmente as técnicas de ventilação dirigida, tais como a respiração com os lábios semi-cerrados e a respiração abdomino-diafragmática, que visam controlar o ritmo respiratório melhorando o volume corrente mobilizado, aumentar a coordenação ventilatória, melhorar a função diafragmática e diminuir a sensação de dispneia. Utilizam-se igualmente técnicas para aumento da expansibilidade torácica, nas quais se destacam os

os exercícios de flexibilização torácica global que actuam sobretudo ao nível do aumento da *compliance* toraco-pulmonar, e a aplicação de insuflações máximas que permite a manutenção da *compliance* pulmonar, a melhoria de alguns parâmetros ventilatórios como a capacidade inspiratória máxima e a diminuição da incidência de microatelectasias. Esta abordagem respiratória é complementada com algumas técnicas de relaxamento, como a massagem dos músculos para-vertebrais cervicais e a mobilização passiva dos membros inferiores.

Pós-operatório precoce

No dia seguinte à cirurgia o doente já deambula, sendo colocado em frente ao espelho para tomar consciência da sua postura e das suas possibilidades de correcção. Para prevenção das retracções cápsulo-ligamentares é importante executar mobilizações passivas poli-articulares dos membros. São também executados exercícios de correcção postural em frente ao espelho para estiramento dos tricípites surais com o objectivo de reduzir o equino dos pés, permitindo assim um bom apoio plantar durante a marcha. O estiramento dos músculos do tronco e membros permitirá uma correcção lenta e progressiva da postura do raquis. São também realizados exercícios de coordenação e de equilíbrio (sentado e em pé) em frente ao espelho e treino de marcha com vista ao aumento do comprimento do passo.

Após a alta hospitalar

Com a cirurgia melhora a bradicinésia, a rigidez e o tremor, resultando um novo doente com uma maior liberdade de movimentos. No entanto não é raro que a marcha e a sensibilidade postural não melhorem tanto, importando pois prestar atenção a estes dados que condicionam uma muito maior probabilidade de quedas. Neste contexto é importante a utilização de técnicas de neurofacilitação propioceptiva para correcção da postura, melhoria do equilíbrio e padrão de marcha, sendo estes doentes incluídos no programa de exercícios em classes.

Programa de Exercícios

Os exercícios solicitados ao doente variam de acordo com a classe que integram (*Ziegler and Bleton, 1991*). No decurso da classe de cinesioterapia os doentes realizam:

- Exercícios respiratórios para relaxamento e controlo dos movimentos ventilatórios;
- Exercícios de correcção postural em frente ao espelho;
- Exercícios de flexibilização do ráquis e estiramento dos músculos do tronco e membros;
- Mobilização articular;
- Treino de coordenação e de velocidade na execução de gestos;
- Aprendizagem de queda/levante do solo;
- Treino de equilíbrio e marcha (aumento do comprimento do passo, alterações do ritmo, treino de paragens súbitas, o arranque e a desaceleração) (Figura 1).



FIGURA 1 | Exercícios de cinesioterapia. (A) Estiramento dos músculos do tronco e membros superiores. (B) Treino de coordenação e velocidade de execução dos gestos. (C) Coordenação dos movimentos dos membros inferiores. (D) Treinos de equilíbrio em frente ao espelho. (E) Treinos de marcha com obstáculos.

Na classe de terapia ocupacional os doentes realizam:

- Exercícios para relaxamento com actividades globais;
- Exercícios isométricos para reforço muscular dos membros superiores;
- Treino de coordenação e movimentos dirigidos;
- Treino de sequência de tarefas nas AVD;
- Treino perceptivo-cognitivo;

- Estratégias compensatórias;
- Treino de escrita com exercícios de relaxamento dos músculos dos membros superiores (exercícios educativos com movimentos amplos do punho e dedos que compõem a pinça para a escrita) (Figura 2).



FIGURA 2 | Exercícios de terapia ocupacional. (A) Exercícios isométricos para reforço muscular dos membros superiores. (B) Treino de coordenação e movimentos dirigidos.

Na classe de terapia da fala são particularmente importantes os exercícios globais de relaxamento, exercícios para controlo da respiração, exercícios de motricidade oro-facial, o treino de emissão de sons coordenados com a respiração, de leitura e da disfagia.



FIGURA 3 | Exercícios de terapia da fala.

Conclusões

Nos doentes submetidos a cirurgia de neuro-estimulação dos núcleos sub-talâmicos, a reeducação respiratória no pré-operatório imediato constitui uma mais-valia importante. Após a cirurgia o sucesso do tratamento fisiátrico, como complemento do farmacológico e/ou cirúrgico, está largamente dependente do estadio clínico do doente, pelo que se torna necessária uma rigorosa avaliação clínica para determinar o programa de exercícios. Particularmente nestes doentes é de extrema importância a estimulação e o reforço positivo através dos exercícios em grupo que, pela socialização que permitem, têm uma especial indicação. A reabilitação da Doença de Parkinson depende da participação activa do doente e do ambiente envolvente, sendo necessário privilegiar o ensino e a motivação para substituir os gestos automáticos por actividades motoras voluntárias. Neste particular da reabilitação de um doente de Parkinson o Fisiatria tem um papel relevante, pois permite em grande medida manter as capacidades funcionais e o dinamismo necessários a uma vida activa.

Agradecimentos

A autora agradece a todos quantos colaboraram, duma ou doutra forma, em particular aos Doentes, à Fisioterapeuta Susana Viana, à Terapeuta Ocupacional Assunção Nogueira e à Terapeuta da Fala Alzira Carvalho. A autora agradece ainda à Dra. Joana Teles, à Dra. Sofia Toste e ao Prof. Doutor Ricardo Dinis pela ajuda na edição deste capítulo.

Referências Bibliográficas

1. Hoehn, M. M., and Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17, 427-442.
2. Hoehn, M. M., and Yahr, M. D. (1998). Parkinsonism: onset, progression, and mortality. 1967. *Neurology* 50, 318 and 316 pages following.
3. Hoehn, M. M., and Yahr, M. D. (2001). Parkinsonism: onset, progression, and mortality. 1967. *Neurology* 57, S11-26.
4. Pelissier, J. (1990). Maladie dde Parkinson et rééducation. Masson, Paris.
5. Ziégler, M., and Bleton, J. P. (1991). Rééducation dans la maladie de Parkinson. In *Linésithérapie - Rééducation Foncionnelle*, 26-451A10. Editions Techniques, Paris.

6.4 Efeitos Laterais da Estimulação Cerebral Profunda

Joana Guimarães

Actualmente, a cirurgia da Doença de Parkinson (DP), particularmente a Estimulação Cerebral Profunda (ECP) dos núcleos sub-talâmicos (NST), é uma alternativa terapêutica eficaz na fase da doença em que não existe um controlo satisfatório dos sintomas motores. Trata-se de um tratamento reversível e adaptável, requerendo contudo uma vigilância clínica contínua, nomeadamente para detecção de eventuais efeitos laterais.

Em contraste com os procedimentos estereotáxicos ablativos, a ECP não cursa com lesões destrutivas intraparenquimatosas; trata-se de um procedimento funcional, sendo mínimo o risco de défices neurológicos definitivos. Estudos anatomopatológicos demonstraram que este procedimento funcional não provoca lesão do tecido adjacente, causando apenas discreta gliose no trajecto dos eléctrodos colocados para a neuroestimulação ⁽¹⁾.

Os dados publicados na literatura de várias séries de doentes submetidos a cirurgia, consideram que os riscos imediatos relacionados com a cirurgia são raros e potencialmente reversíveis; os efeitos laterais a longo prazo têm progressivamente sido alvo de maior interesse ⁽²⁾.

Efeitos Laterais Precoces

Os efeitos laterais precoces ocorrem habitualmente nas primeiras duas semanas após a cirurgia, com carácter transitório e alterando-se com a modificação dos contactos eléctricos ou com a redução do grau de estimulação, no fundo com o reajuste dos parâmetros eléctricos. Pensa-se que estes efeitos laterais resultam da difusão da corrente para estruturas anatómicas vizinhas, podendo ocorrer em 28% dos doentes ⁽²⁾. Os mais frequentes são disartria/hipofonia, contracções musculares, parestesias e alterações dos movimentos oculares.

Hipofonia/Disartria

Podem surgir em 4 a 17% ^(2,3) dos doentes. A exacta etiologia destas perturbações da fala após ECP é desconhecida, mas pensa-se que a difusão da

corrente para a cápsula interna justifica esta sintomatologia. Pensa-se que a ECP não induz por si só perturbação da linguagem, já que os doentes que previamente à cirurgia têm hipofonia resistente à terapêutica com L-dopa, melhoram após a ECP ^(4,5). Nos doentes em que, após a cirurgia se verifica a longo prazo o agravamento da perturbação da linguagem, considera-se que tal facto será provavelmente secundário à disfunção de circuitos não dopaminérgicos que ocorre com a evolução da doença ⁽³⁾.

Contracções musculares tónicas

Surgem com o aumento dos parâmetros de neuroestimulação e parecem resultar igualmente da difusão da corrente para a cápsula interna. Estas contracções surgem na face e membro contralaterais à estimulação, com progressão para o membro inferior homolateral em caso de amplitudes elevadas. Este efeito pode ocorrer com frequência no período pós-cirúrgico imediato, mas é raro a longo prazo ⁽²⁾.

Parestesias

São um efeito lateral comum e habitualmente de curta duração que se relaciona com o aumento da amplitude da estimulação; surgindo por excitação de fibras do lemnisco medial que passa postero-ventralmente ao NST ⁽³⁾. As parestesias resolvem habitualmente com modificação dos parâmetros de estimulação.

Alterações dos movimentos oculares

Traduzem-se por desvios oculares que condicionam diplopia ou sensação de visão turva. O desvio mono-ocular ipsilateral e/ou midríase unilateral é atribuído à difusão da corrente para o núcleo oculomotor. O desvio conjugado do olhar também pode ocorrer e surge por difusão da corrente para fibras supranucleares ⁽⁴⁾. São alterações perturbadoras para o doente, mas usualmente de fácil resolução.

Discinésias

As discinésias induzidas pela estimulação são indicadoras de um correcto posicionamento dos eléctrodos, regredindo após reajuste dos parâmetros de estimulação e com a redução da terapêutica dopaminérgica ⁽⁵⁾.

O contacto que induz discinésias costuma ser o mais eficaz no alívio da sintomatologia acinético-rígida ⁽³⁾. Além das discinésias, a ECP pode induzir movimentos distónicos, coreiformes ou balísticos. No entanto verifica-se que com a estimulação crónica, estes movimentos involuntários tendem a melhorar ao longo do tempo. Até ao momento não há nenhum estudo com indicações claras para a prevenção dos movimentos discinéticos pós-operatórios ⁽⁶⁾.

Este conjunto de efeitos laterais precoces surge habitualmente durante o acto cirúrgico e podem ser revertidos com optimização da colocação dos eléctrodos. No entanto, em alguns doentes existe uma margem muito estreita entre o máximo de benefício terapêutico e a ocorrência destes efeitos laterais, sendo o ajuste exacto da estimulação um verdadeiro desafio.

Efeitos Laterais Tardios

Neste grupo de efeitos laterais são englobados aqueles que surgem após a cirurgia e que permanecem após as duas primeiras semanas de cirurgia ou aqueles que se instalam no seguimento clínico dos doentes.

As alterações comportamentais e cognitivas têm sido das áreas mais exploradas no seguimento dos doentes com ECP ⁽⁷⁻¹⁰⁾. Vários estudos têm tentado identificar factores de risco pré-cirúrgicos para o desenvolvimento de deterioração cognitiva e comportamental; desta forma, nesta área, os critérios de selecção com provas neuropsicológicas rigorosas, parecem ser um dos aspectos com maior relevância na prevenção das disfunções neuropsiquiátricas ⁽¹⁰⁾.

Alterações Cognitivas

Em estudos de meta-análise ^(2,3) constatou-se que em termos de função cognitiva global, atenção, memória de trabalho e memória verbal, não há alterações após a ECP. As alterações cognitivas que surgem parecem não ter impacto negativo em termos de qualidade de vida ^(3, 10) e destas, a mais frequentemente observada é a redução na fluência verbal, nomeadamente nos domínios da fonémica e semântica ⁽¹¹⁾. Estas alterações da linguagem surgem por processo de desactivação do córtex frontal e temporal esquerdos, mais especificamente por envolvimento do circuito córtico-talamo-estriado.

Estudos funcionais mostraram que durante a estimulação do NST existe hipoperfusão dos córtex fronto-temporal esquerdo e córtex insular, explicando o atingimento da fluência verbal após a ECP ^(3,12,13). Um estudo prospectivo recente, mostrou que o declínio na fluência verbal, comparando doentes operados e doentes medicamente tratados, não ocorre por progressão da doença, mas parece ser dependente da estimulação. Neste estudo, os doentes foram avaliados com um exame funcional - PET (*Positron emission tomography*), tendo ocorrido uma redução do número de palavras produzidas durante a estimulação, relacionando-se esta com a diminuição da activação do córtex frontal inferior, durante a execução das tarefas de fluência verbal ⁽¹⁴⁾.

Está descrita após a ECP a perturbação das funções executivas, nomeadamente relacionadas com tarefas de fluência verbal. Esta surge como consequência de microlesões cirúrgicas da região do cíngulo anterior. Estudos funcionais demonstraram diminuição da activação dos circuitos fronto-orbitários e fronto-temporais esquerdos durante provas executivas em fase de estimulação ⁽¹²⁻¹⁴⁾. Os doentes devem fazer uma avaliação estandardizada pré-cirúrgica das funções executivas, de forma a identificar um possível agravamento destas funções após a ECP, prevenindo comportamentos de má adaptação com aconselhamento específico.

Um estudo prospectivo recente, de avaliação das funções cognitivas a longo prazo (3 anos de seguimento), mostrou que a ECP pode ser factor de agravamento da fluência verbal, mas com funções executivas frontais a revelarem-se, na maior parte dois casos, transitórias ⁽⁹⁾.

Um outro estudo multicêntrico específico para avaliação neurocomportamental de doentes submetidos a ECP, mostrou que a memória verbal, memória de trabalho e atenção não se alteram após a cirurgia ⁽¹¹⁾.

Neste estudo, a alteração na fluência verbal e as alterações nas funções executivas não tiveram impacto negativo em testes de avaliação de qualidade de vida. Outros estudos apontam para que os doentes com alterações cognitivas pré-cirurgia não relacionadas com a memória, incluindo os doentes com alterações ligeiras das funções executivas, têm maior risco de vir a desenvolver demência, relacionado com a progressão natural da doença ⁽¹⁵⁾.

A ECP não parece ser factor desencadeador de disfunção cognitiva global. Em termos de memória, o que parece ser determinante é a correcta colocação dos eléctrodos. A colocação do eléctrodo na área não motora do STN explica a deterioração cognitiva observada em alguns estudos. Recentemente, um estudo de avaliação neuropsicológica em doentes submetidos a ECP veio realçar a importância da trajectória do eléctrodo no NST e as alterações cognitivas e comportamentais. Os autores concluíram que o ângulo da trajectória do eléctrodo e a área de estimulação do NST, influenciam as alterações cognitivas e emocionais que surgem após a cirurgia, reforçando a ideia da importância do NST na regulação das funções cognitivas e comportamentais ⁽¹⁶⁾.

Alterações comportamentais

As alterações neuropsiquiátricas predominantes foram já descritas no capítulo referente aos aspectos psiquiátricos relacionados com a ECP com alguns estudos ⁽¹⁷⁾ que demonstram que pequenos movimentos no local da estimulação melhoram as alterações comportamentais, confirmando a importância da localização do eléctrodo em termos de alterações comportamentais.

Embora múltiplos aspectos continuem por esclarecer, diversos estudos demonstram a relação das alterações de comportamento mais frequentes, nomeadamente apatia ou depressão e suicídio com a ECP.

Apraxia da abertura do olhar

Efeito lateral raro após a ECP, apesar da enorme variabilidade em termos de incidência nos vários estudos publicados (1,8 a 30%) ^(2,18). Existem alguns casos descritos associados a bleforospasmo, sugerindo que este efeito lateral é mais uma distonia focal, do que um quadro de apraxia ⁽¹⁸⁾; não se sabe exactamente qual o mecanismo pelo qual ocorre. Em alguns doentes existe uma resposta favorável à injeção de toxina botulínica pré-tarsal; no entanto, noutros doentes a resposta à toxina é nula, sugerindo mais do que um mecanismo subjacente a este efeito lateral. Estão descritos vários casos na literatura em que ocorreu uma resposta favorável com a L-dopa e outros em que a apraxia da abertura do olhar, surgiu com a redução pós-cirúrgica da dose de L-dopa ⁽²⁾.

Sintomas axiais

Alguns estudos ^(7,8) apontam o agravamento dos sintomas axiais como efeito lateral da ECP, embora com incidência baixa. Estes incluem o agravamento da instabilidade postural, com quedas frequentes. A melhoria da sintomatologia axial parece ser maximizada a longo prazo com reajuste da terapêutica dopa-minérgica e com o reajuste dos parâmetros de estimulação ⁽³⁾. Nos casos em que se verifica o agravamento progressivo destes sintomas sem resposta à mudança na neuroestimulação isto parece traduzir sinal de progressão da doença independente do efeito da cirurgia ^(2,3).

Alteração ponderal

Outro efeito a longo prazo é o aumento do índice de massa corporal após a ECP ⁽¹⁹⁻²¹⁾. Foi descrito recentemente um aumento de peso de cerca de 8% três meses após a cirurgia e em alguns doentes, um aumento de 20 kg aos 12 meses de pós-operatório ⁽²¹⁾. Estudos nutricionais apontam para que haja, após a estimulação sub-talâmica, uma alteração do metabolismo energético; o aumento de peso pós-cirurgia pode ser explicado pela redução do gasto energético atribuível a uma redução do tónus muscular relacionado com a diminuição das flutuações motoras e discinésias dopa-induzidas. A hipótese da regulação central do metabolismo energético poder estar alterada com interferência regional da ECP a nível dos centros hipotalâmicos, variando com a localização dos contactos, poderá explicar a variabilidade no aumento de peso. Além de se saber que vários feixes hipotalâmicos passam junto do núcleo sub-talâmico, estudos em rato mostraram que o núcleo dorso-medial do hipotálamo está envolvido na termogénese, havendo alterações a nível da regulação simpática após a estimulação sub-talâmica, o que parcialmente influencia a actividade metabólica tecidual e dos órgãos. Vários autores preconizam que, após a cirurgia, há uma normalização do metabolismo energético, o que contribui para o aumento de peso. Não se sabe até ao momento a explicação exacta para este fenómeno, embora existam várias teorias; a hipótese de que a DP se associa a alterações profundas do metabolismo energético e que estas normalizam após a ECP, é uma hipótese válida, mas que precisa de maior investigação.

A avaliação nutricional foi realizada em 57 doentes verificando-se um ganho ponderal de $13,17 \pm 10\%$ e 63% dos doentes apresentavam mesmo

IMC ≥ 25 kg/m². A comparação da distribuição do IMC antes e após a intervenção revelou uma clara tendência da passagem da desnutrição/ peso normal para excesso de peso e até mesmo para obesidade (17% dos doentes com IMC $\geq 30,0$). Nos nossos doentes verificou-se que a intervenção nutricional é fundamental na prevenção do aumento de peso após a cirurgia, nomeadamente no aumento da percentagem corporal de massa gorda.

Referências Bibliográficas

1. Umemura A, Jaggi JL, Hurtig HI, *et al.* Deep brain stimulation for movement disorders: morbidity and mortality in 109 patients. *J Neurosurg* 2003; **98**:779–784
2. Kleiner-Fisman G, Herzog J Subthalamic Nucleus DBS: Summary and Meta-Analysis of Outcomes. *Mov Disord.* 2006; **21**: 90–304.
3. Deuschl G, Herzog J, Kleiner-Fisman G, *et al.* DBS: Postoperative Issues. *Mov Disord.* 2006; **21**: 19–37.
4. Gervais-Bernard H, Xie-Brustolin J, Mertens P, *et al.* Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: Five year follow-up. *J Neurol* 2009; **256**:225–233.
5. Romito LM, Scerrati M, Contarino MF, *et al.* Long-term follow up of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neurology* 2002; **58**:1546-1550.
6. Hariz MI. Complications of Deep Brain Stimulation Surgery. *Mov Disord.* 2002; **17**:162–166.
7. Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J., Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2009; **8**:67–81.
8. Ostergaard K, Sunde N. Evolution of Parkinson's Disease During 4 Years of Bilateral DBS of the Subthalamic Nucleus. *Mov Disord.* 2006; **21**: 624–631.
9. Kaiser I, Kryspin-Exner I, Brücke T, Volc D, Alesch F. Long-term effects of STN DBS on mood: psychosocial profiles remain stable in a 3-year follow-up. *BMC Neurology* 2008; **8**:43.
10. Zangaglia R, Pacchetti C, Pasotti C, *et al.* Deep Brain Stimulation and Cognitive Functions in Parkinson's Disease: A Three-Year Controlled Study. *Mov Disord.* 2009; **24**:1621–1628.
11. Witt K, Daniels C, Reiff J, *et al.* Neuropsychological and psychiatric changes after DBS for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2008; **7**: 605–14.

12. Saint-Cyr JA, Trepanier LL, Kumar R, Lozano AM, Lang AE. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain* 2000; **123**(Pt. 10):2091–2108.
13. Castelli L, Lanotte M, Zibetti M, *et al.* Apathy and verbal fluency in STN-stimulated PD patients: an observational follow-up study. *J Neurol* 2007; **254**:1238–1243.
14. Castelli L, Rizzi L, Zibetti M, *et al.* Neuropsychological changes 1-year after subthalamic DBS in PD patients: A prospective controlled study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010; **16**:115–118.
15. Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, *et al.* Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord* 2006; **21**:1343–49.
16. Temel Y, Wilbrink P, Duits A, *et al.* Single electrode and multiple electrode guided electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *Neurosurgery* 2007; **61**(2):346–55.
17. York M, Wilde E, *et al.* Relationship between neuropsychological outcome and DBS surgical trajectory and electrode location. *Journ Neurolo Sci* 287 2009; 159–171.
18. Umemura A, Toyoda T, Yamamoto K, *et al.* Apraxia of eyelid opening after subthalamic DBS may be caused by reduction of levodopa. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008; **14**:655-57.
19. Frédéric M, Perlemoine C, Iréne C, Guehl D, Burbaud P, Cuny E, *et al.* Parkinson's disease patient's with bilateral subthalamic deep brain stimulation gain weight. *Mov disord.* 2004; vol 19(2):206-12.
20. Perlemoine C, Macia F, Tison F, Coman I, Guehl D, Burbaud P, *et al.* Effects of subthalamic nucleus DBS and L-dopa on energy production rate and substrate oxidation in Parkinson's disease. *Br J Nutr.* 2005; **93**:191–8
21. Montaurier C, Morio B, Bannier S, Derost P, Arnaud P, Brandolini-Bunlon M *et al.* Mechanisms of body weight gain in patients with Parkinson's disease after subthalamic stimulation. *Brain.* 2007; Jul; **130**(Pt 7):1808-18.

7. A Estimulação Cerebral Profunda no Tratamento da Epilepsia

A Estimulação cerebral profunda no tratamento da epilepsia

Rui Vaz

Introdução

A epilepsia é a segunda doença neurológica crónica mais frequente, afectando mais de 50 milhões de pessoas no mundo, com cerca de 2 milhões de novos casos cada ano ^(1,2). Em Portugal a doença afecta cerca de 40 a 80 mil pessoas, surgindo previsivelmente 2500 a 5000 novos casos ano, o que representa um número de doentes superior à soma dos da doença de Parkinson com os da Esclerose Múltipla. De acordo com múltiplos estudos publicados cerca de 1/3 torna-se fármaco resistente. ⁽¹⁻⁴⁾ A ocorrência de crises convulsivas repetidas está associada a uma mortalidade cerca de quatro vezes maior que na população em geral, à morbidade inerente a quedas, a défice cognitivo e a pior qualidade de vida. ⁽¹⁻⁴⁾ Cerca de 20 a 25% destes doentes (aproximadamente 250/ano em Portugal) serão candidatos a cirurgia de epilepsia. A identificação destes casos implica uma adequada avaliação pré-cirúrgica que inclui monitorização do EEG e estudos neuro-imagiológicos estruturais e funcionais. Quando estes estudos revelam a presença de uma lesão focal a sua remoção consegue muitas vezes controlar a epilepsia consequente, estando bem estabelecida a eficácia e baixa incidência de complicações da cirurgia ressectiva da epilepsia ⁽²⁾.

No entanto muitos doentes não têm indicação nem para cirurgia ressectiva nem de desconexão porque a epilepsia é multifocal, porque o foco se situa em áreas eloquentes ou por um risco de morbidade acrescida. Quer nestes casos sem indicação para cirurgia ressectiva, quer eventualmente como alternativa a esta, a Estimulação Cerebral Profunda tem vindo a afirmar-se como mais uma opção de tratamento na epilepsia refractária.

Identificação de Candidatos

A epilepsia é considerada refractária quando dois antiepilépticos bem seleccionados e bem tolerados, utilizados em monoterapia ou em combinação não conseguem fazer com que as crises desapareçam ⁽²⁻⁴⁾ estando bem demonstrado que a possibilidade de controlo de epilepsia se reduz com cada novo anti-epiléptico que falha ⁽²⁻⁴⁾.

Os doentes com epilepsias consideradas refractárias ao tratamento médico devem ser referidas para um centro com os recursos humanos e técnicos necessários para avaliar a situação, nomeadamente:

- Neurologista/Neurofisiologista especializados na área;
- Vídeo EEG (classificar o tipo de crise e/ou localizar o foco de origem, ident. anomalias ictais e interictais);
- RMN (para identificar eventuais lesões estruturais).

O objectivo da avaliação é conseguir delinear uma zona epileptogénea ou seja a área do córtex responsável pelo início das crises e cuja ressecção ou desconexão faça desaparecer essas mesmas crises ^(3, 4). São factores de bom prognóstico para este tipo de cirurgia uma idade menor, a presença de uma lesão epileptogénea na RMN e a epilepsia com origem temporal. ^(2,6)

A esclerose mesial do lobo temporal é encontrada em cerca de 2/3 dos doentes com epilepsia parcial intratável. Os doentes com Vídeo EEG e RMN concordante e sugestivos de um foco epiléptico nesta área são excelentes candidatos cirúrgicos. A RMN com sequências e reformatações apropriadas permite identificar a redução unilateral do volume do hipocampo com alterações de intensidade do sinal ^(7, 8).

Cerca de 2/3 dos doentes com esta atrofia unilateral do hipocampo e actividade epileptiforme concordante consegue ficar sem crises após a exérese cirúrgica desta área de perda celular focal e gliose ⁽²⁾.

Há também um consenso cada vez mais alargado de que esta cirurgia deve ser realizada precocemente, depois de assegurado o carácter refractário da epilepsia, de modo a evitar consequências potencialmente irreversíveis de convulsões repetidas.

No entanto há um número significativo de doentes ^(3, 4) nos quais a RMN não identifica uma patologia focal acessível a tratamento cirúrgico. Nesta situação outros exames subsidiários serão necessários nomeadamente: (a) PET na procura de áreas de hipometabolismo concordantes com foco no EEG (novos marcadores estão sobre investigação para tentar identificar o córtex epileptogéneo), (b) SPECT ictal particularmente útil se identificar uma área de hiperperfusão focal, mesmo considerando que tem uma resolução espacial inferior à do PET e (c) RMN funcional permitindo localizar as áreas eloquentes nomeadamente da linguagem e córtex primário motor e sensitivo, permitindo assim evitar a monitorização EEG invasiva.

Estes doentes com epilepsia extra-temporal constituem um grupo heterogéneo nos quais a cirurgia tem uma morbilidade acrescida e uma menor probabilidade de êxito, constituindo assim um grupo cujo problema é de difícil solução⁽²⁻⁵⁾.

A estas considerações sobre as formas focais acrescem ainda todos os casos em que não é possível identificar o foco e todas as formas generalizadas refractárias.

Em Resumo

(a) Os doentes com epilepsia refractária e concordância clínica, electroencefalográfica e na neuro-imagem são potenciais candidatos cirúrgicos^(3, 4). (b) A probabilidade de êxito da cirurgia aumenta com a concordância destas características⁽²⁻⁴⁾. (c) Logo que a resistência à terapêutica seja evidente a cirurgia deve ser realizada, já que a taxa de êxito se vai reduzindo com a idade e duração da doença⁽⁴⁾. (d) Na epilepsia refractária a cirurgia ressectiva está muitas vezes indicada e frequentemente consegue uma redução das crises superior a 90%⁽⁹⁾. (e) Continua a haver um número importante de doentes (cerca de 40% das epilepsias refractárias) que não preenchem critérios para cirurgia ressectiva ou de desconexão, grupo este no qual se desenvolveram ao longo dos anos múltiplos estudos no sentido de tentar encontrar uma solução⁽²⁻⁵⁾.

A Estimulação Cerebral Profunda na Epilepsia

A Estimulação Cerebral Profunda tem vindo a afirmar-se progressivamente como um tratamento na epilepsia, nomeadamente nos doentes sem indicação para a cirurgia ressectiva habitual.

O conceito não é novo e foi introduzido por *Cooper* nos anos 70^(10, 11). Embora vários alvos tenham sido tentados o núcleo anterior do tálamo, pelas suas projecções para o sistema límbico afectando áreas extensas do neo-córtex, tem sido mais investigado, de início em estudo animais⁽²⁾ e mais recentemente no homem⁽¹²⁾. A Estimulação Cerebral Profunda actua na rede reticulo-tálamo-cortical alterando as suas propriedades eléctricas, assim se conseguindo maior controlo das convulsões, já que o núcleo anterior do

tálamo seria um acessível ponto importante neste circuito.

A estimulação na zona epileptogena pode ter um efeito inibitório desta área, sendo pois análoga à cirurgia ressectiva (seria então preferível se igualmente eficaz, já que teria uma menor morbilidade). Constituiria assim uma abordagem terapêutica alternativa, por exemplo com estimulação do hipocampo, com a vantagem de poder ser bilateral e não induzir alterações da memória. Está ainda em investigação um sistema em circuito fechado implantado na zona da origem da convulsão capaz de detectar o seu início e de em resposta originar um breve estímulo de alta-frequência capaz de travar o desenvolvimento da crise^(4, 5).

Em 2010 um facto novo veio consolidar a importância da Estimulação Cerebral Profunda para tratamento da epilepsia focal refractária. O trabalho do grupo *Sante*⁽¹²⁾ esteve na base da recente (Mar/2010) aprovação por um grupo de peritos da FDA da utilização da Estimulação Cerebral Profunda no núcleo anterior do tálamo para tratamento de formas severas e refractárias de epilepsia parcial com ou sem generalização secundária. Realizada em cerca de 100 doentes de múltiplos centros dos EUA as suas conclusões principais foram: (a) A Estimulação Cerebral Profunda do núcleo anterior do tálamo reduziu significativamente a frequência das crises (40% no grupo tratado e 14,5% do grupo controlo); (b) Alguns doentes (12,7%) ficaram mesmo livres de convulsões durante pelo menos 6 meses.

Os peritos responsáveis realçaram ainda essencialmente dois aspectos: (a) Muitos dos doentes incluídos não tinham qualquer alternativa terapêutica, já que todos os tratamentos médicos cirúrgicos realizados se tinham revelado ineficazes, o que torna as melhorias conseguidas mais significativas; (b) O efeito supressivo sobre a actividade epileptogena ultrapassa o período de estimulação e aumenta com a duração do tratamento, parecendo os resultados melhorarem após os 3 meses que constituíram a base do trabalho. Mais recentemente (Ago/2010) foi autorizada na Europa a utilização da técnica.

A Estimulação Cerebral Profunda para tratamento da epilepsia deixou pois de ser uma área futura de utilização para se transformar numa realidade recente que seguramente irá sofrer importantes desenvolvimentos no curto médio prazo^(3,4,12). No entanto falta ainda muito trabalho até se conseguir identificar com rigor o grupo de doentes em que está indicada, que alvos são mais eficazes e qual a melhor regulação da estimulação.

Caso Clínico

Doente de 25 anos de idade com epilepsia focal iniciada aos 8 anos e descompensada na fase da menarca, mantendo 10 a 15 crises/dia apesar da terapêutica anti-epiléptica. Antecedentes de acidente vascular cerebral isquémico cardio-embólico ao 1º ano de vida, com hemiparesia sequelar e de correcção cirúrgica de transposição dos grandes vasos aos 2 anos de vida. Com a sonolência o EEG registava descargas ponta ondas generalizadas, embora com maior incidência no hemisférico esquerdo. RMN com extensa área encéfalo-clástica sequelar do enfarte isquémico fronto-temporo-parieto-insular esquerdo.

Vídeo EEG com varias dezenas de crises com predomínio de origem temporo-parietal esquerda e com abundante actividade paroxística interictal parietal esquerda e temporal direita. Spect inter-ictal com extensa área de hipoperfusão fronto-temporo-parietal esquerda. Spect ictal com foco de hiperperfusão parietal inferior esquerdo. Face à impossibilidade de cirurgia ressetiva e dos riscos neurológicos inerentes à cirurgia desconectiva foi decidido efectuar estimulação cerebral profunda do núcleo anterior do tálamo, com colocação do eléctrodo Metronic 3387, assegurando que pós-operatoriamente a posição do eléctrodo foi confirmada fundindo uma TC pós-operatória com RMN pré-operatória.

O ajuste dos parâmetros de estimulação foi feito em múltiplas consultas sequenciais, após ligar o estimulador duas semanas depois da cirurgia. Conseguiu-se uma significativa redução do número das crises/dia (de 10–15 para 3-4), melhoria da fala e da marcha e marcada redução do estado de sonolência em que passava grande parte do dia, com consequente melhoria de vida e integração familiar e social.

Referências Bibliográficas

1. World Health Organization: Neurological disorders: public health challenges: global burden of neurological disorders. Available at http://www.who.it/mental_health/neurology/neurodiso/en/index.
2. Epilepsy Surgery and Electronic Devices. Cascino GD, Theodore WH. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2010; 16 (3): 178 – 198.
3. Selecting Patients for Epilepsy Surgery. Unnwongse K, Wehner T, Foldvary - Schaefer N. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010; 10: 299 – 307.
4. Deep Brain Stimulation for Epilepsy. Halpern CH, Samadani U, Litt B, *et al. Neurotherapeutics* 2008; 5: 59 – 67.
5. Brain stimulation for surgical epilepsy. Jobst B. *Epilepsy Research* 2010; 89: 154 – 161.
6. Awad IA, Rosenfeld J, Ahl H, *et al.* Intractable epilepsy and structural lesions of the brain: mapping, resection strategies, and seizure outcome. *Epilepsia* 1991; 32 (2): 179 -186
7. Cambier DM, Cascino GD, So EL, Marsh WR. Video – EEG monitoring in patients with hippocampal atrophy. *Acta Neurol Scand* 2001; 103 (4): 1- 7.
8. Cascino GD, Jack CR Jr, Parisi JE, *et al.* Magnetic resonance imaging – based volume studies in temporal lobe epilepsy: pathological correlations. *Ann Neurol* 1991; 30(1): 31-36
9. A global survey on epilepsy surgery, 1980 – 1990: a report by the Commission on Neurosurgery of Epilepsy, the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38:249 – 255.
10. Cooper I.S., Amin I., Gilman S. The effect of chronic cerebellar stimulation upon epilepsy in man. *Trans. Am. Neurol. Assoc.* 1973; 98: 192 - 196.
11. Cooper I.S., Amin I., *et al.* Chronic cerebellar stimulation in epilepsy: clinical and anatomical studies. *Arch. Neurol* 1976; 33: 559 – 570.
12. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. Fisher R, Salanova V, Witt T, *et al.* *Epilepsia* 2010; 1-10.

13. Electrophysiological effects and clinical results of direct brain stimulation for intractable epilepsy. Chkhenkeli S A, Sramka M, Lortkipanidze G S, *et al.* Clinical Neurology and Neurosurgery 2004; 106: 318 – 329.

8. A Estimulação Cerebral Profunda nas Doenças Psiquiátricas

8.1 Na Perturbação Obsessivo-Compulsiva

8.2 Na Depressão Grave Refractária

8.1 A ECP no tratamento da Perturbação Obsessivo-Compulsiva

Ricardo Moreira

Introdução

A Perturbação Obsessivo-Compulsiva (POC) é uma doença psiquiátrica que se caracteriza pela presença de pensamentos, impulsos ou imagens, recorrentes e persistentes, vivenciados como intrusivos e inapropriados, que provocam ansiedade ou mal-estar intensos (obsessões), e por comportamentos ou actos mentais repetidos, realizados com o objectivo de aliviar a ansiedade gerada pelas obsessões (compulsões). Habitualmente, estes sintomas ocupam quantidades consideráveis de tempo, cursam com elevado sofrimento psíquico e causam importantes limitações no funcionamento global dos doentes. Trata-se de uma doença potencialmente debilitante, que pode atingir os diferentes aspectos da vida diária dos doentes e em alguns casos levar ao suicídio.

Previamente considerada como uma doença rara, sabe-se actualmente que a POC é uma patologia mental frequente, com uma prevalência cerca de duas vezes superior à da Esquizofrenia. Estima-se que 2 a 3% da população mundial desenvolva POC em alguma altura da sua vida ^(1,2).

No que concerne ao seu tratamento, a Farmacoterapia e a Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) constituem as estratégias de primeira linha. O tratamento farmacológico consiste essencialmente na administração de fármacos serotoninérgicos (SRIs) em doses frequentemente elevadas. Entre estes, os fármacos com eficácia demonstrada para o tratamento da POC são a clomipramina (antidepressivo tricíclico) e os inibidores selectivos da recaptção da serotonina (SSRIs) citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina ^(2,3). Por sua vez, a TCC consiste na identificação e correcção das distorções cognitivas frequentemente associadas a esta patologia e na utilização de técnicas comportamentais com vista à extinção das compulsões e conseqüentemente das obsessões. A Terapia de Exposição com Prevenção de Resposta, actualmente considerada o *Gold-Standard* no tratamento da POC, é uma das terapias comportamentais mais utilizadas ⁽²⁾.

No entanto, cerca de 30-40% dos doentes não respondem aos tratamentos de primeira linha ⁽⁴⁾. Nestes casos, existem algumas alternativas disponíveis entre as quais se destacam as estratégias de potenciação farmacológica (a associação de dois SRIs ou a associação de um SRI com um antipsicótico em baixas doses) e a utilização de outros fármacos antidepressivos em monoterapia (ex: Inibidores da Mono Amino-Oxidase) ⁽⁴⁾.

Quando todas estas opções terapêuticas se tornam ineficazes, e nos casos clínicos graves e incapacitantes, a psicocirurgia tem constituído uma alternativa terapêutica de última linha. As quatro técnicas cirúrgicas mais frequentemente utilizadas têm sido a cingulotomia, a capsulotomia anterior, a tractotomia subcaudada e a leucotomia límbica. No entanto, a eficácia relativa demonstrada, os efeitos laterais associados e a irreversibilidade dos danos produzidos, têm sido importantes factores a ter em conta na avaliação do risco-benefício deste tipo de tratamento.

É neste contexto que a Estimulação Cerebral Profunda (*Deep Brain Stimulation* ou DBS), com as vantagens inerentes ao seu procedimento (reversibilidade, melhor perfil de efeitos laterais, selectividade anatómica e possibilidade de ajuste dos parâmetros de estimulação), surge como uma alternativa terapêutica de futuro para o tratamento da POC grave e resistente.

Neste capítulo será realizada uma revisão crítica sobre a utilização da DBS no tratamento de doentes com POC. Serão abordados alguns aspectos teóricos essenciais à compreensão dos princípios que fundamentam a utilização da DBS na POC, os critérios de selecção dos doentes, a eficácia demonstrada até ao momento e os desafios futuros da aplicação desta técnica neurocirúrgica nesta área da psiquiatria.

Aspectos Etiopatogénicos da POC

O desenvolvimento das técnicas de neuroimagem e a evolução da neurocirurgia funcional, deram origem a um recrudescimento da investigação na POC, contribuindo para uma melhor compreensão da sua neuroanatomia e neurofisiologia.

Um dos principais objectivos da investigação actual, tem sido a identificação das regiões cerebrais e circuitos neuronais específicos desta patologia, no

sentido de desenvolver novas alternativas terapêuticas. As variações encontradas nos resultados dos estudos realizados até ao momento, devem-se provavelmente a questões metodológicas, nomeadamente a diferenças do tamanho amostral, dificuldades na selecção de controlos adequados e a aspectos práticos relacionados com a medição do fluxo e volume das áreas cerebrais. A heterogeneidade na apresentação clínica da POC constitui outro factor importante potencialmente justificativo desta divergência, reflectindo a complexidade desta patologia e reforçando a hipótese de se tratar de uma doença com vários subgrupos clínicos, com diferentes mecanismos etiopatogénicos envolvidos.

Os estudos anatómicos não conseguiram ainda identificar, de forma consistente, uma alteração cerebral específica do diagnóstico de POC. A evidência científica apenas sugere que os doentes com POC parecem ter determinadas áreas cerebrais alteradas em comparação com outras áreas do seu próprio cérebro, entre as quais se realçam o córtex órbita-frontal (COF), o núcleo caudado, o córtex cingulado anterior e o hipocampo ⁽⁵⁻⁹⁾.

Os estudos de neuroimagem por Ressonância Magnética Funcional (RMF), Tomografia por Emissão de Positrões (PET) e Tomografia Computorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT) são consistentes em demonstrar um aumento da actividade do COF e da cabeça do núcleo caudado dos doentes com POC, quando comparados com voluntários saudáveis ^(7,9,10). Estas alterações da actividade cerebral tendem a normalizar após tratamento de sucesso ⁽¹¹⁾. De forma menos consistente, estes estudos sugerem um aumento da actividade da amígdala nos doentes obsessivos, quando expostos a estímulos ameaçadores geradores de ansiedade, quer em comparação com o seu estado basal ⁽¹²⁾, quer em comparação com controlos saudáveis ⁽¹³⁾.

Um estudo particularmente interessante, sugere a existência de diferenças no metabolismo de áreas cerebrais específicas, não só entre indivíduos com e sem POC (controlos), mas também entre dois subgrupos de doentes com POC (presença/ausência de sintomas de acumulação ou *hoarding*). Neste estudo, os doentes com POC com *hoarding*, apresentaram taxas inferiores do metabolismo da glicose na circunvolução cingulada anterior e posterior, quando em comparação com os outros dois grupos (doentes com POC sem *hoarding* e controlos saudáveis). Por sua vez, o grupo de doentes com POC

sem *hoarding* mostrou um aumento bilateral do metabolismo nas regiões do tálamo e núcleo caudado ⁽¹⁴⁾.

A ideia de que diferentes sintomas obsessivo-compulsivos são mediados por diferentes regiões cerebrais também tem sido explorada através de estudos de RMF. Num desses estudos, ao avaliarem separadamente doentes com predomínio de rituais de verificação e doentes com predomínio de rituais de limpeza, os primeiros demonstraram ter uma activação aumentada da região fronto-estriada (córtex pré-frontal e circunvolução cingulada anterior) e tálamo, enquanto os segundos demonstraram ter uma maior activação das áreas visuais e do córtex insular ⁽¹⁵⁾.

No que diz respeito aos mecanismos neurofisiológicos envolvidos na POC, pensa-se actualmente que a informação recebida pelo núcleo caudado a partir dos gânglios da base é filtrada e depois transmitida ao COF para posterior interpretação e activação de uma resposta apropriada. Quando este circuito está a funcionar de forma adequada, a via que tem origem nos gânglios da base e que se projecta para o córtex cerebral tem um efeito inibitório. Ou seja, a activação deste circuito, dá origem a um *feed-back* que suprime a activação inicial, evitando um excesso dessa mesma activação e consequentemente comportamentos disfuncionais excessivos ⁽¹⁶⁾. Alguns autores sugeriram que uma selecção inadequada, pelo núcleo caudado, de estímulos relacionados com a ansiedade pode levar a que o COF origine movimentos excessivos, como por exemplo os rituais. Por sua vez, um mau funcionamento do mecanismo de *feed-back* poderá também contribuir para uma excessiva activação dos comportamentos ou reduzir a capacidade para os suprimir quando surgem ⁽¹⁶⁾.

Em suma, os dados anteriormente apresentados sugerem alterações específicas nos circuitos neuronais que se originam no COF e atravessam as áreas subcorticais do cérebro para terminar nos gânglios da base. Estas alterações são consideradas *state-like* e não *trait-like*, uma vez que a indução de sintomas leva a uma hiperactivação destas regiões e o tratamento com sucesso resulta na sua normalização.

Critérios de Selecção

Dado tratar-se de um procedimento neurocirúrgico, com todas as implicações inerentes ao mesmo, a DBS deve ser considerada uma

alternativa terapêutica de última linha no tratamento da POC, estando apenas indicada para casos muito específicos. Neste sentido, uma das preocupações actuais, tem sido a definição de normas uniformes na selecção dos doentes, com base em rigorosos critérios de inclusão e exclusão que a seguir se descrevem ^(4,17).

Crítérios de inclusão

- 1 Diagnóstico de POC de acordo com critérios da CID-10 ou DSM-IV;
- 2 Duração da doença > 5 anos;
- 3 Quadro clínico grave com sofrimento significativo para o doente;
- 4 Doença incapacitante com importantes repercussões no funcionamento global dos doentes;
- 5 Pontuação da *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* (Y-BOCS) ≥ 28 (grupo americano) ou ≥ 30 (grupo europeu) e pontuação da escala *Global Assessment of Function* (GAF) ≤ 45 ;
- 6 Resistência ao tratamento definida de acordo com critérios do Quadro 1;
- 7 Capacidade de compreensão e prestação do consentimento informado.

Crítérios de exclusão

- 1 Idade < 18 anos ou > 65 anos;
- 2 Presença de doença neurológica ou médica clinicamente significativa (excepto perturbação de tiques ou Doença de *Gilles de La Tourette*);
- 3 Presença de anomalia na RMN realizada previamente à intervenção;
- 4 Presença de contra-indicação específica para realização de DBS;
- 5 Presença ou história prévia de perturbação psicótica;
- 6 Presença de dependência de substâncias ou estado de abstinência instável;
- 7 Comorbilidade com uma perturbação da personalidade grave (ex: Perturbação Paranóide da Personalidade, Perturbação Anti-Social da Personalidade, Perturbação *Borderline* da Personalidade);
- 8 Risco de suicídio;
- 9 Gravidez ou ausência de contracepção eficaz em mulher em idade fértil.

QUADRO 1 | Critérios de resistência ao tratamento na POC (adaptado de *Nuttin et al., Vallejo et al., 2006*)^(4,17)

Consideram-se refractários os doentes submetidos às seguintes medidas de tratamento:
FARMACOTERAPIA
Pelo menos três dos seguintes SRIs em monoterapia, um deles a clomipramina, na dose máxima tolerada ou até: Citalopram: 80 mg Clomipramina: 300 mg Escitalopram: 40 mg Fluoxetina: 80 mg Fluvoxamina: 300 mg Sertralina: 200 mg Paroxetina: 80 mg
Fármacos potenciadores dos SSRIs, entre os quais a Clomipramina, Antipsicóticos e o Clonazepam.
Duração mínima de tratamento de 10-12 semanas.
Alguns autores sugerem a realização de tratamento com pelo menos um inibidor da MAO-A.
TERAPIA COMPORTAMENTAL
Terapia de exposição e/ou prevenção de resposta.
Uma das terapias anteriores associada a outra técnica (ex. inundação ou paragem do pensamento).
A duração da terapia comportamental deve ser de um ano (ou no mínimo de 30 sessões).

Eficácia da Estimulação Cerebral Profunda no tratamento da POC

No que diz respeito à eficácia da DBS no tratamento da POC, um estudo de revisão sistemática recente⁽¹⁸⁾ analisou nove ensaios clínicos realizados entre 1999 e 2009, num total de 42 doentes tratados. O tempo de *follow-up* dos estudos variou entre 3 e 39 meses. Em todos eles, os doentes foram utilizados como seus próprios controlos, alternando a estimulação entre as fases *on/off* (estudos cegos). Em alguns destes estudos, os investigadores não conheciam o estado de estimulação do paciente (dupla ocultação). Para a avaliação da gravidade da POC foi utilizada a Y-BOCS. Foram ainda utilizadas escalas de avaliação de sintomatologia ansiosa/depressiva e de medição de bem-estar geral. Os critérios de inclusão e exclusão são semelhantes entre os estudos, de acordo com os anteriormente referidos. O principal critério de eficácia terapêutica utilizado foi a redução da pontuação total da Y-BOCS superior a 25% a 35%, dependendo dos trabalhos.

Um dos estudos incluídos nesta revisão descreve três casos de POC grave e resistente tratados por DBS do ramo anterior da cápsula interna (RA/CI). Dois dos doentes obtiveram melhoria significativa dos sintomas. O paciente que não respondeu ao tratamento apresentava sintomas somatoformes. Não

se registaram efeitos adversos significativos ⁽¹⁹⁾.

Por outro lado *Nuttin et al.*, (2003) analisaram os resultados obtidos com seis doentes submetidos a DBS com implantação de eléctrodos quadripolares no RA/CI. Em quatro dos casos houve dupla ocultação. Destes, um não obteve qualquer alteração no quadro clínico, sendo que os restantes três melhoraram de forma significativa. O paciente que não respondeu apresentava sintomas obsessivos relacionados com os pêlos do corpo, mas não cumpria critérios para o diagnóstico de Perturbação Dismórfica Corporal ⁽²⁰⁾.

O grupo de *Strum et al.* (2003), realizou DBS do núcleo *accumbens* direito a quatro doentes com POC grave resistente e Perturbação de Ansiedade Generalizada em comorbilidade. Três dos quatro doentes obtiveram remissão total dos sintomas após 24-30 meses de *follow-up* ⁽²¹⁾.

Por sua vez no estudo de *Abelson et al.* (2005), são descritos quatro doentes com POC resistente tratados com DBS bilateral do RA/CI. Os doentes receberam períodos de 4 semanas de estimulação *on/off* alternados de forma aleatória. Três dos doentes obtiveram diminuição significativa dos sintomas obsessivos, no entanto um deles manteve sintomatologia depressiva que interferia com o seu funcionamento global. De realçar neste estudo, que o único paciente não respondedor, não apresentou as alterações do fluxo sanguíneo cerebral regional observadas nos doentes respondedores ⁽²²⁾.

Esta revisão sistemática, incluiu o estudo de *Greenberg et al.* (2006), que descreve dez doentes com POC resistente submetidos a DBS e acompanhados durante 36 meses. Neste estudo utilizaram eléctrodos quadripolares implantados rostralmente à comissura anterior estendendo-se até à cápsula ventral e comissura ventral. Quatro dos doentes obtiveram uma melhoria de 34% na pontuação total da Y-BOCS. No entanto, em dois casos verificou-se um agravamento de 25–35% nesta mesma escala. Os efeitos laterais descritos foram: hemorragia assintomática, crises epilépticas, infecção superficial, agravamento dos sintomas quando a DBS se desligava por desgaste da bateria e sintomas hipomaníacos transitórios ⁽²³⁾. No mesmo contexto, *Jimenez et al.* (2007), realizaram DBS a dois doentes, com implantação dos eléctrodos no pedúnculo talâmico inferior. Ambos os doentes obtiveram resposta positiva com uma melhoria significativa na GAF ⁽²⁴⁾. Um estudo multicêntrico, com *follow-up* de 10 meses submeteu 16 doentes a DBS do núcleo sub-talâmico. Neste estudo realizou-se a

comparação, randomizada e com *cross-over*, de doentes com estimulação activa (*on*) versus estimulação fictícia (*off*). De uma forma global, em média, verificou-se uma redução dos sintomas obsessivos durante a estimulação activa. No entanto, foi reportada uma elevada frequência de efeitos laterais *major* e *minor*, incluindo hemorragia cerebral⁽²⁵⁾.

Apesar das diferentes metodologias e dos diferentes alvos de estimulação utilizados até ao momento, os trabalhos existentes sugerem uma elevada eficácia da DBS no tratamento da POC grave e resistente, com um perfil de efeitos laterais muito favorável. Estes resultados parecem ser independentes dos sintomas depressivos frequentemente associados à POC. No entanto, são necessários novos estudos, com mais doentes e tempos mais prolongados de *follow-up*.

Desafios Futuros

Embora sejam promissores os resultados obtidos até à data, a utilização da DBS no tratamento de doentes com POC grave e resistente, encontra-se ainda numa fase experimental, persistindo aspectos importantes por esclarecer. Com efeito, não foi ainda definido um alvo cerebral específico para estimulação em doentes obsessivos. Com diferentes áreas propostas por diferentes grupos de investigação, os resultados mais consistentes advêm da estimulação do RA/CI^(19,20,22) e da região ventral do estriado adjacente⁽²³⁾. No entanto, estudos publicados com estimulação de outras áreas cerebrais também obtiveram resultados interessantes, como por exemplo, o núcleo sub-talâmico⁽²⁵⁾, o núcleo *accumbens*⁽²¹⁾ e o pedúnculo talâmico inferior⁽²⁴⁾. Por sua vez, *Lipsman et al.* (2007), sugerem a cabeça ventromedial do núcleo caudado e as estruturas que influenciam ou são influenciadas por ele, como um potencial alvo para realização de DBS na POC⁽²⁶⁾.

A eficácia terapêutica demonstrada pelos diferentes alvos anteriormente referidos, sugere que cada um deles pode desempenhar um papel distinto nos circuitos cognitivos relevantes para a POC. Por outro lado, a estreita relação anatómica entre alguns destes alvos e a utilização de impulsos eléctricos que se propagam, tornam inevitável a sobreposição das áreas alvo, o que dificulta a interpretação dos resultados.

Tendo em conta a complexidade e heterogeneidade da POC, e os resultados anteriormente referidos, é previsível que o local para colocação dos eléctrodos varie em função do quadro clínico apresentado. Esta relação entre a anatomia e a clínica da POC constituirá, sem dúvida, um dos maiores desafios da investigação futura nesta área.

Para além da determinação do local de estimulação, outros factores têm sido avaliados no sentido de otimizar a eficácia da DBS no tratamento da POC resistente. Os estudos realizados até à data divergem em relação à lateralidade da estimulação, à polaridade do eléctrodo utilizado e às características do estímulo, entre as quais a frequência, amplitude e voltagem. Assim, a homogeneização de regras e parâmetros de DBS para o tratamento da POC, são aspectos importantes a definir futuramente.

Conclusões

Os resultados obtidos até à data sugerem que, nos doentes com POC grave e resistente ao tratamento farmacológico e cognitivo-comportamental adequado, a DBS pode constituir uma alternativa terapêutica eficaz e relativamente segura.

A adequada selecção dos doentes, a determinação do(s) alvo(s) específico(s) para estimulação e a definição de parâmetros homogéneos de DBS para o tratamento da POC, são desafios da investigação futura nesta área.

Referências Bibliográficas

1. DSM-IV-TR. Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais. 4ª Edição, Texto Revisto. Lisboa: Climepsi Editores, 2002.
2. Steketee G, Pigott T. Obsessive Compulsive Disorder – The latest assessment and treatment strategies. Third Edition. Kansas City: Compact Clinicals, 2006.
3. Zohar J. Escitalopram in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Expert Rev Neurother* 2008, Mar; **8**(3):339-49.
4. Ruiloba JV, Berrios GE. Estados Obsesivos. 3ª edición. Barcelona: Masson, 2006.
5. Robinson D, Wu H, Munne RA, Ashtari M, Alvir JM, Lerner G, Koreen A, Cole K, Bogerts B. Reduced caudate nucleus volume in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995, **52**:393–398.
6. Scarone S, Colombo C, Livian S, Abbruzzese M, Ronchi P, Locatelli M, Scotti G, Smeraldi E. Increased right caudate nucleus size in obsessive-compulsive disorder: Detection with magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res* 1992, **45**:115–121.
7. Rauch S, Savage C. Neuroimaging and neuropsychology of the striatum: Bridging basic science and clinical practice. *Psychiatric Clinics of North America* 1997, **20**(4), 741-68.
8. Jenike MA, Breiter HC, Baer L, Kennedy DN, Savage CR, Olivares MJ, O’Sullivan RL, Shera DM, Rauch SL, Keuthen N, Rosen BR, Caviness VS, Filipek PA. Cerebral structural abnormalities in obsessive-compulsive disorder. A quantitative morphometric magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1996, Jul; **53**(7):625-32.
9. Kang D, Kim, J, Choi J, Kim Y, Kim C, YounT, Han MH, Chang K, Kwon JS. Volumetric Investigation of the Frontal-Subcortical Circuitry in Patients With Obsessive-Compulsive Disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004, **16**: 342-349.
10. Whiteside SP, Port JD, Abramowitz JS. A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2003, **132**:69-79.
11. Scwartz J, Stoessel P, Baxter L, Martin K, Phelps M. Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behaviour modification treatment of OCD. *Arch Gen Psychiatry* 1996, **53**:109-113.ing 2004. Dec 30;132(3):225-37.

14. Van den Heuvel OA, Veltman DJ, Groenewegen HJ, Dolan RJ, Cath DC, Boellaard R, Mesina CT, van Balkom AJ, van Oppen P, Witter MP, Lammertsma AA, van Dyck R. Amygdala activity in obsessive-compulsive disorder with contamination fear: a study with oxygen-15 water positron emission tomography. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2004. Dec 30; **132**(3):225-37.

15. Cannistraro PA, Wright CI, Wedig MM, Martis B, Shin LM, Wilhelm S, Rauch SL. Amygdala responses to human faces in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2004, **56**(12):916-920.

16. Saxena S, Brody AL, Maidment KM, Smith EC, Zohrabi N, Katz E, Baker SK, Baxter LR Jr: Cerebral glucose metabolism in obsessive-compulsive hoarding. *Am J Psychiatry* 2004, **161**:1038-1048.

17. Phillips ML, Marks IM, Senior C, Lythgoe D, O'Dwyer AM, Meehan O, Williams SC, Brammer MJ, Bullmore ET, McGuire PK: A differential neural response in obsessive-compulsive disorder patients with washing compared with checking symptoms to disgust. *Psychol Med* 2000, **30**:1037-1050.

18. Schienle A, Schäfer A, Stark R, Walker B, Vaitl D. Neural responses of OCD patients towards disorder-relevant, generally disgust-inducing and fear-inducing pictures. *Internacional Journal of Psychophysiology* 2005, **57**(1):69-77.

19. Nuttin B, Gybels J, Cosyns P, Gabriels L, Meyerson B, Andreewitch S, Rasmussen SA, Greenberg B, Friehs G, Rezaei AR, Montgomery E, Malone D, and Fins JJ. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *Neurosurg Clin N Am* 2003, **14**: xv-xvi.

20. Lakhan SE, Callaway E. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder and treatment-resistant depression: systematic review. *BMC Research Notes* 2010, **3**:60.

21. Gabriëls L, Cosyns P, Nuttin B, Demeulemeester H, Gybels J. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: psychopathological and neuropsychological outcome in three cases. *Acta Psychiatr Scand*; **107**:275-282, 2003.

22. Nuttin BJ, Gabriëls LA, Cosyns PR, Meyerson BA, Andreewitch S, Sunaert SG, Maes AF, Dupont PJ, Gybels JM, Gielen F, Demeulemeester HG. Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neurosurgery* 2003, **52**:1263-1272.

23. Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A, Treuer H, Herholz K, Klein JC, Klosterkötter J. The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive- and anxiety-disorders. *J Chem Neuroanat* 2003, **26**:293-299.
24. Abelson JL, Curtis GC, Sagher O, Albucher RC, Harrigan M, Taylor SF, Martis B, Giordani B. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2005, **57**:510-516.
25. Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, Rezai AR, Kubu CS, Malloy PF, Salloway SP, Okun MS, Goodman WK, Rasmussen SA. Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006, **31**:2384-2393.
26. Jimenez F, Velasco F, Salin-Pascual R, Velasco M, Nicolini H, Velasco AL, Castro G. Neuromodulation of the inferior thalamic peduncle for major depression and obsessive-compulsive disorder. *Acta Neurochir* 2007, Suppl **97**:393-398.
27. Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D, du Montcel ST, Yelnik J, Chéreau I, Arbus C, Raoul S, Aouizerate B, Damier P, Chabardès S, Czernecki V, Ardouin C, Krebs MO, Bardinet E, Chaynes P, Burbaud P, Cornu P, Derost P, Bougerol T, Bataille B, Mattei V, Dormont D, Devaux B, Vérin M, Houeto JL, Pollak P, Benabid AL, Agid Y, Krack P, Millet B, Pelissolo A; STOC Study Group. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med* 2008, **359**:2121-2134.
28. Lipsman N, Neimat JS, Lozano AM: Deep brain stimulation for treatment refractory obsessive-compulsive disorder: the search for a valid target. *Neurosurgery* 2007, **61**:1-11; discussion 11-13.

8.2 Estimulação cerebral profunda na Depressão Grave Refractária

Andreia Norton, João Massano

Os esforços feitos no sentido de conseguir modular as funções cerebrais e as suas manifestações comportamentais resultam não só de um profundo interesse científico, mas também da percepção da elevada prevalência das doenças mentais, bem como da incapacidade que provocam. Actualmente, apesar do sucesso das estratégias psicofarmacológicas e psicoterapêuticas no tratamento da doença mental, há uma proporção importante de doentes cujos sintomas, debilitantes, não respondem aos tratamentos convencionais. Nos últimos anos, a Estimulação Cerebral Profunda (ECP) tem sido alvo de investigação no tratamento de perturbações psiquiátricas, nomeadamente a Depressão *Major* grave refractária.

Perturbação Depressiva Major (PDM)

A PDM caracteriza-se primariamente por humor deprimido e anedonia, associando-se a outros sintomas neurovegetativos e psicológicos como diminuição da energia, fadiga, diminuição ou aumento do apetite, alterações do sono (insónia ou hipersónia), diminuição da libido, sentimentos de culpa e auto-desvalorização, alterações cognitivas (ex. dificuldade de concentração, dificuldade em tomar decisões), agitação ou lentificação psicomotora e ideação suicida ⁽¹⁾. A cronicidade, definida como a presença de sintomas depressivos contínuos por mais de um ano, verifica-se em 30% dos doentes ⁽²⁾. A PDM é uma das perturbações psiquiátricas mais prevalentes, afectando anualmente 4% da população e 15% dos indivíduos ao longo da vida ^(3,4). Aproximadamente 25-40% dos doentes apresentam uma recorrência após um episódio depressivo inicial que, aos 5 anos, ocorre em 60% dos casos ⁽²⁾. Afecta predominantemente mulheres e é considerada uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo ⁽⁵⁾. A qualidade de vida fica comprometida e a grande maioria dos doentes apresenta importante prejuízo funcional (social, familiar e profissional). Associa-se a um aumento significativo da mortalidade, tanto por causas médicas (e.g. doença coronária) e o suicídio é um risco real nestes doentes, que surge em mais de 15% dos doentes com PDM.

A etiologia da depressão é complexa e apenas parcialmente compreendida. Têm sido implicados factores genéticos, neuroquímicos, hormonais, ambientais e psicológicos na sua fisiopatologia. A heterogeneidade clínica pode ser melhor entendida com base não numa alteração isolada de um neurotransmissor ou uma zona específica do cérebro, mas na disfunção de redes neuronais que envolvem as vias córtico-límbicas. Segundo o modelo neurobiológico da depressão, os sintomas depressivos são o reflexo da falência de processos homeostáticos cerebrais ^(4,6). Face a estímulos emocionais negativos, ocorrem alterações na actividade metabólica cerebral, com aumento da actividade da amígdala e diminuição da actividade a nível frontal, alterações congruentes com o processamento emocional. Contudo, o cérebro não deprimido é capaz de activar mecanismos homeostáticos compensatórios para atenuar esta resposta emocional negativa. O que pode caracterizar a depressão refractária ao tratamento é a incapacidade de regular esta resposta, mantendo-se o cérebro num “estado depressivo”. Segundo este modelo, os diversos tratamentos para a depressão podem modular diferentes alvos neuronais, exercendo um efeitos no sentido de restabelecer a homeostase neste circuito envolvido na regulação emocional ⁽⁷⁾. Os doentes com depressão refractária poderão representar um subgrupo de doentes em que são requeridas outras modalidades de tratamento, como a Estimulação Cerebral Profunda (ECP), no sentido de reiniciar a cascata de processos adaptativos necessários para compensar o estado de humor deprimido ⁽⁷⁾.

O Conceito de Depressão Refractária

Têm sido propostas várias definições para depressão refractária ao tratamento, desde um conceito mais genérico de “resposta insuficiente a terapêutica anti-depressiva adequada”, até um mais específico de “falência na resposta a dois tratamentos adequados com anti-depressivos de diferentes classes”. Outros autores sugerem que, para determinar a existência de resistência, o tratamento com anti-depressivos inibidores selectivos da recaptação da serotonina (SSRI) ou da serotonina e noradrenalina (SNRI) deve preceder um ensaio com tricíclicos e inibidores da monoamino oxidase (IMAO) ^(7,8). Apesar de se encontrarem disponíveis diversos anti-depressivos com diferentes mecanismos de acção, aproximadamente 50% dos doentes

não atingem a remissão adequada com um primeiro anti-depressivo e, destes, metade não responde a uma segunda intervenção psicofarmacológica ⁽⁸⁾. Os factores preditivos para resistência à terapêutica incluem história familiar de depressão, comorbilidades psiquiátricas (e.g. abuso de substâncias, perturbação de personalidade), atraso no diagnóstico ou tratamento e cronicidade dos sintomas depressivos. Uma proporção significativa de doentes (50-60%), não responde de forma adequada aos tratamentos actualmente disponíveis, devido à falta de eficácia ou de tolerabilidade aos tratamentos ⁽⁹⁾. O *STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives To Relieve Depression)*, um ensaio clínico prospectivo multicêntrico, avaliou a efectividade de várias opções terapêuticas na PDM, usando quatro níveis de tratamento, que incluíram monoterapia com medicação anti-depressiva, terapia cognitivo-comportamental e estratégias farmacológicas de substituição, combinação e potenciação, como forma de obter remissão da depressão major. A taxa de remissão global aos 12 meses foi de 60%, não havendo vantagem significativa a partir dos 2 primeiros níveis de tratamento ⁽¹⁰⁾.

O Tratamento da Depressão Refractária

No tratamento da depressão refractária devem ser considerados os seguintes pressupostos ⁽²⁾: (a) Foi estabelecido um diagnóstico correcto; (b) As tentativas de terapêutica farmacológica foram feitas na dose adequada e com uma duração suficientemente prolongada (e o doente aderiu à medicação); (c) Foram realizadas as optimizações terapêuticas preconizadas em casos de resposta parcial (aumento de dose e/ou duração do tratamento, estratégias de combinação e potenciação); (d) Foram tentadas técnicas de psicoterapia em associação com a medicação.

As terapias somáticas para a depressão representam uma opção perante a falência das terapêuticas convencionais. Estes tratamentos incluem electroconvulsivoterapia (ECT), estimulação do nervo vago (ENV), estimulação magnética transcraniana (EMT) e psicocirurgia (técnicas de ablação e ECP) ⁽⁷⁾. A leucotomia límbica, cingulotomia anterior, capsulotomia anterior e tractotomia sub-caudada são técnicas ablativas usadas no tratamento de perturbações psiquiátricas intratáveis, que mostraram alguns benefícios clínicos, mas por vezes com notórios efeitos adversos. A maior

desvantagem das técnicas ablativas é o seu carácter irreversível e os efeitos adversos marcados que podem surgir. Pelo contrário, a ECP tem a vantagem de ser reversível (não ablativa) e passível de modulação ⁽²⁾.

ECP no Tratamento da Depressão Refractária

A ECP é uma intervenção única que oferece a possibilidade de atingir regiões cerebrais com elevada precisão e selectividade. O seu emprego no tratamento das doenças psiquiátricas teve por base um conjunto de pressupostos ^(3,7): (a) A observação de efeitos secundários psiquiátricos (e.g. alterações do humor) em doentes submetidos a ECP para o tratamento de outras patologias, como a doença de Parkinson; (b) O reconhecimento de que os procedimentos cirúrgicos ablativos usados previamente no tratamento das perturbações psiquiátricas refractárias alcançavam resultados positivos, apesar de provocarem lesão cerebral irreversível e efeitos adversos consideráveis. Estas técnicas têm em comum a disrupção do circuito córtico-estriado-talâmico-cortical, que pode ser modulado de forma reversível e ajustável através de ECP; (c) O conhecimento crescente dos mecanismos neurobiológicos subjacentes a algumas doenças psiquiátricas, aspecto fundamental para a melhoria na selecção dos alvos apropriados para estimulação.

ECP e Alvos Cerebrais na Depressão

Têm sido utilizados vários alvos cerebrais para ECP no tratamento da depressão. A situação anátomo-fisiológica destas estruturas e a demonstração da sua relação com a fisiopatologia da depressão justifica a escolha. O ramo anterior da cápsula interna desempenha um papel importante nos circuitos envolvidos na depressão, sendo um local de passagem de feixes de ligação entre o lobo frontal, tálamo e circuitos dos gânglios da base ^(4,6). Os circuitos de recompensa do *nucleus accumbens* (NAc) e estriado ventral desempenham um papel importante na depressão e comportamentos aditivos, e ambos estão inseridos na “ansa límbica cerebral” ^(2,4,6). Outra área de interesse no tratamento cirúrgico da depressão é o cíngulo sub-geniculado (área 25 de *Brodmann*) ^(2,4,6), que tem conexões privilegiadas com outras áreas cerebrais

envolvidas nos circuitos límbicos cerebrais, nomeadamente o NAc, estriado ventral e a ansa límbica. Vários dados anatómicos e funcionais reforçam a noção de que o córtex cingulado sub-geniculado está envolvido em funções vegetativas e viscero-motoras e alguns dados científicos implicam esta área nas mudanças fisiológicas e patológicas do humor e na desregulação circadiana observada na depressão; a sua estimulação tem revelado resultados interessantes na reversão dos estados depressivos. Pela sua posição estratégica entre o córtex frontal e o sistema límbico, o cíngulo sub-geniculado pode actuar como local fulcral de modulação da actividade destas duas regiões cerebrais. Também têm sido demonstradas alterações da actividade no pedúnculo talâmico inferior em casos de depressão, que revertem após tratamento anti-depressivo eficaz ⁽⁴⁾.

Crítérios de Selecção de Casos de Depressão para ECP

Os critérios de selecção dos doentes variam entre os diferentes estudos. Contudo, existe algum consenso de que os candidatos a ECP para tratamento de depressão refractária devem, no mínimo, cumprir os seguintes critérios ⁽⁶⁾:

- Um valor ≥ 20 na escala *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS-24 itens);
- Perturbação depressiva major com pelo menos 5 anos de evolução (pelo menos 4 episódios ou 2 ou mais anos de duração do episódio actual);
- Falência do tratamento com pelo menos três anti-depressivos de diferentes classes farmacológicas (mais de 5 semanas de tratamento com cada um);
- Pelo menos quatro semanas de terapêutica farmacológica de potenciação ou combinação usando um anti-depressivo em combinação com pelo menos dois outros agentes farmacológicos diferentes (e.g. anti-psicótico, estabilizador do humor, bupirona, tiroxina);
- Pelo menos um tratamento adequado com ECT (pelo menos 6 tratamentos bilaterais);
- Pelo menos uma tentativa terapêutica com psicoterapia.

No caso dos tratamentos farmacológicos e da ECT é necessário ter também em conta a possível existência de contra-indicações ou de efeitos adversos intoleráveis, que possam limitar a sua utilização.

Os critérios de exclusão para ECP na depressão têm sido: doenças neurológicas (excepto síndrome de *Tourette*) ou médicas significativas, comorbidades psiquiátricas significativas (que possam interferir na adesão ao seguimento pós-operatório), psicose não afectiva, consumo activo de substâncias (e.g. drogas, álcool) e risco iminente de suicídio.

ECP na Depressão: evidências na Literatura

A investigação sobre ECP no tratamento da depressão refractária tem avançado notavelmente nos últimos anos. A avaliação de eficácia nos diversos estudos realizados tem assentado na utilização de escalas de avaliação como a *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) e outras ^(6,11). O Quadro 2 resume os estudos publicados até à data sobre ECP na depressão.

QUADRO 2 | Estudos clínicos publicados com doentes submetidos a ECP para tratamento de depressão. Define-se “resposta” ao tratamento quando há diminuição em pelo menos 50% no valor da HDRS-17 ou HDRS-24 e “remissão” se o valor absoluto nestas escalas for inferior ou igual a 7; no caso da HDRS-28 a “remissão” existe se o valor for inferior ou igual a 10.

ESTUDO	Nº DE DOENTES	ALVO(S)	COMENTÁRIOS
Mayberg et al., 2005 ⁽¹²⁾	6	Cg25 (giro cingulado sub-geniculado)	Ensaio aberto. Um doente com perturbação afectiva bipolar e 5 com depressão unipolar, 4 dos quais de tipo melancólico. HDRS-24 pré-operatória 34,6±1,9; pós-operatória 18,8±10,6. Dois doentes com resposta sustentada aos 6 meses e 2 em remissão. Encontradas correlações entre os achados clínicos e normalização do fluxo sanguíneo nas regiões cerebrais relacionadas com a depressão. Efeitos adversos incluíram erosões infectadas da pele sobre os cabos no tórax de um doente e no escalpe de outro; apesar da antibioterapia, tiveram de ser retirados os aparelhos em ambos os casos, com resolução total da infecção.
Jiménez et al., 2005 ⁽¹³⁾	1	pedúnculo talâmico inferior	HDRS pré-operatória 42; aos 24 meses remissão completa; avaliação com dupla ocultação. Co-morbidades psiquiátricas: perturbação da personalidade <i>borderline</i> e bulimia.
Lozano et al., 2008 ⁽¹⁴⁾	20	Cg25	HDRS-17 pré-operatória 24,4±3,5; aos 12 meses 12,6±6,3 Um mês após cirurgia: 35% com resposta e 10% em remissão; 6 meses após cirurgia: 60% com resposta e 35% em remissão. Infecção em 4 doentes, em 3 foi necessário remover o <i>hardware</i> ; um caso de crises epilépticas no pós-operatório imediato (tratamento com fenitoína durante 3 meses, sem recorrência). Em 7 doentes não houve eventos adversos.

(Cont.)

(Cont.)

Schlaepfer et al., 2008 ⁽¹⁵⁾	3	NAC (<i>nucleus accumbens</i>)	Avaliação com dupla oclusão; HDRS-24 pré-operatória 33,7±3,8; após cirurgia 19,7±6,7; não foram registados efeitos adversos em nenhum dos doentes e os efeitos terapêuticos foram observados imediatamente após a cirurgia.
Malone Jr et al., 2009 ⁽¹⁶⁾	15	Cápsula ventral/ estriado ventral	Alguns doentes com história passada ou presente de comorbilidades psiquiátricas: perturbação de personalidade, perturbações comportamento alimentar, perturbação de stress pós-traumático, consumo de substâncias. HDRS-24 pré-operatória 33,1; seguimento de 6 meses a 4 anos: 53,3% doentes com resposta e 40% em remissão. Sem efeitos adversos significativos.
Bewernick et al., 2010 ⁽¹⁷⁾	10	NAC	Duração média dos episódios depressivos actuais de cerca de 11 anos HDRS-28 pré-operatória 32,5±5,3; 15,4±2,8 aos 12 meses pós-ECP. Melhoria do envolvimento em actividades hedónicas. Doze meses após a estimulação inicial, 5 doentes tinham atingido 50% de redução na HDRS. Melhoria da ansiedade em todo grupo. Efeitos adversos devidos à estimulação foram transitórios e reversíveis com o ajuste dos parâmetros de estimulação. Um doente tentou suicidar-se numa fase em que não aderiu ao seguimento, sendo posteriormente observada resposta clínica benéfica. Um outro doente suicidou-se, evento provavelmente não relacionado com a estimulação.

HDRS-17, 17 item *Hamilton Depression Rating Scale*; HDRS-24, 24 item *Hamilton Depression Rating Scale*; HDRS-28, 28 item *Hamilton Depression Rating Scale*.

De uma forma geral, verificou-se nestes estudos uma melhoria significativa dos sintomas e uma parte dos doentes atingiu mesmo remissão duradoura, o que adquire uma importância especial, uma vez que estes casos representam situações de depressão refractária a múltiplas terapêuticas. Os efeitos benéficos são em parte obtidos no período pós-operatório precoce, mas parece haver um incremento nos ganhos clínicos nos meses seguintes à cirurgia. Globalmente, a taxa de eventos adversos foi bastante aceitável.

Equipa Multidisciplinar e o Papel do Psiquiatra

A decisão de propor ECP a um doente com depressão refractária é complexa e nem sempre linear. Um princípio fundamental é que esta decisão deve ser levada a cabo por uma equipa multidisciplinar, incluindo profissionais da área da Psiquiatria, Neurocirurgia, Neurologia, Neurorradiologia, Neuropsicologia/Psicologia e Enfermagem. A correcta selecção dos candidatos assume uma extrema importância, dada a natureza da intervenção. A pessoa tem de ter capacidade para compreender o tipo

de tratamento, os riscos envolvidos e benefícios potenciais, podendo assim dar o seu consentimento informado para o procedimento^(7,8). Uma boa rede sócio-familiar de suporte é também importante em todas as fases do processo.

Para além da avaliação dos doentes e do seu tratamento adequado previamente à cirurgia, o Psiquiatra desempenha um papel primordial no seguimento após a intervenção. A maioria dos doentes submetidos a ECP mantém habitualmente a terapêutica anti-depressiva em curso antes da cirurgia, embora em muitos casos seja possível reduzir a dose e, por vezes, se consiga mesmo descontinuar os fármacos⁽⁷⁾.

Esta observação sugere que a ECP pode actuar de forma sinérgica com a medicação e/ou aumentar a sensibilidade dos circuitos neurais aos efeitos da medicação. Não há ainda linhas de orientação claras sobre os parâmetros de estimulação a utilizar nesta situação, mas as observações iniciais sugerem que poderão ser semelhantes aos utilizados na doença de Parkinson⁽⁷⁾.

Conclusões e Perspectivas Futuras

A ECP tem vindo a demonstrar resultados bastante promissores no tratamento da depressão refractária, quer em termos de eficácia quer de segurança. Parece haver poucos eventos adversos relatados nos casos publicados na literatura, o que pode reflectir o facto de se tratar de uma população de doentes mais jovem do que noutras situações (e.g. doença de Parkinson). Parece haver uma relação favorável entre os benefícios clínicos potenciais e os efeitos adversos o que, associado ao carácter reversível e ajustável da ECP, oferece vantagens sobre os procedimentos ablativos. Seria desejável a criação de critérios de selecção padronizados, que definam com rigor os candidatos adequados a esta terapêutica, devendo a psicocirurgia funcional ser incorporada num plano de tratamento que inclua intervenções psicofarmacológicas, psicoterapêuticas e psicossociais, levada a cabo por uma equipa multidisciplinar. O conhecimento crescente dos circuitos neurais envolvidos na depressão tem permitido escolher os alvos cirúrgicos com maior precisão e a neuromodulação do circuito límbico mostrou ter potencial para restabelecer a funcionalidade nos doentes com depressão refractária. No futuro será importante definir com mais precisão os alvos óptimos a usar e os parâmetros de estimulação mais adequados. A ECP pode constituir uma opção terapêutica válida e provavelmente a derradeira alternativa em muitos doentes gravemente incapacitados pelos sintomas depressivos refractários.

Referências Bibliográficas

1. American Psychiatric Association. Manual de diagnóstico e estatística das perturbações mentais. Revisão de texto (DSM-IV TR). 4ª edição. Climepsi, 2002.
2. Hauptman JS, DeSalles AA, Espinoza R, *et al.* Potential surgical targets for deep brain stimulation in treatment-resistant depression. *Neurosurg Focus* 2008; **25**:E3.
3. Kuhn J, Gründler TO, Lenartz D, *et al.* Deep Brain Stimulation for Psychiatric Disorders. *Dtsch Arztebl Int* 2010; **107**:105-113.
4. Giacobbe P, Mayberg HS, Lozano AM. Treatment resistant depression as a failure of brain homeostatic mechanisms: Implications for deep brain stimulation. *Exp Neurol* 2009; **219**:44-52.
5. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. World Health Organization, Geneva, 2008.
6. Ward HE, Hwynn N, Okun MS. Update on deep brain stimulation for neuropsychiatric disorders. *Neurobiol Dis* 2010; **38**:346-353.
7. Kennedy SH, Giacobbe P. Treatment Resistant Depression – Advances in Somatic Therapies. *Ann Clin Psychiatry* 2007; **19**:279-287.
8. Fins JJ, Rezai AR, Greenberg BD, *et al.* Psychosurgery: Avoiding an ethical redux while advancing a therapeutic future. *Neurosurgery* 2006; **59**:713–716.
9. Fava M: Diagnosis and definition of treatment resistant depression. *Biol Psych* 2003; **53**:649-665.
10. Sinyor M, Schaffer A, Levitt A. The sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) trial: a review. *Can J Psychiatry* 2010; **55**:126-35.
11. Lakhan SE, Callaway E. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder and treatment-resistant depression: systematic review. *BMC Res Notes* 2010; **3**:60.
12. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, *et al.* Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005; **45**:651-660.

13. Jiménez F, Velasco F, Salin-Pascual R, *et al.* A patient with a resistant major depression disorder treated with deep brain stimulation in the inferior thalamic peduncle. *Neurosurgery* 2005; **57**:585-593.
14. Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, *et al.* Subcallosal Cingulate Gyrus Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Biol Psychiatry* 2008; **64**:461-467.
15. Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C, *et al.* Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology* 2008; **33**:368-377.
16. Malone DA Jr, Dougherty DD, Rezai AR, *et al.* Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2009; **65**:267-275.
17. Bewernick BH, Hurlmann R, Matusch A, *et al.* Nucleus Accumbens Deep Brain Stimulation Decreases Ratings of Depression and Anxiety in Treatment-Resistant Depression. *Biol Psychiatry* 2010; **67**:110-116.

9. Novas Indicações e Investigação em Estimulação Cerebral Profunda

Novas indicações e investigação em estimulação cerebral profunda

Clara Chamadoira

Introdução

Atravessamos o umbral de um novo milénio. A cirurgia funcional transformou-se na área da neurocirurgia com mais rápidos avanços e o seu futuro é promissor. Enquanto especialistas continuam a avaliar os seus perigos e considerações éticas, o uso clínico e investigação da estimulação cerebral como terapia encontram-se em franca expansão. “*It has spread like wildfire*” disse *Mahlon DeLong*, um pioneiro na Estimulação Cerebral Profunda para o tratamento das doenças do movimento da Universidade de *Emory*.

Fazendo a pesquisa por “Estimulação Cerebral Profunda” na *PubMed*, a base de dados pública para pesquisa em jornais científicos, encontramos mais de 4400 referências - mais de 600 no último ano com um incremento substancial nos últimos cinco anos. Além da sua utilização no tratamento da doença de Parkinson, a Estimulação Cerebral Profunda está aprovada para o tratamento da distonia, do tremor essencial e, mais recentemente, da epilepsia ⁽¹⁾. As técnicas de Estimulação Cerebral Profunda foram utilizadas durante mais de 50 anos como tratamento da dor crónica e continuam ainda a ser utilizadas para este propósito na Europa (a FDA não aprovou este procedimento para o tratamento da dor nos Estados Unidos de América) ⁽²⁾. Apenas uma pequena porção dos procedimentos para Estimulação Cerebral Profunda foram levados a cabo em doentes com patologias psiquiátricas. Esta área de investigação clínica é a que apresenta mais rápido desenvolvimento, se nos basearmos no número de ensaios clínicos que estão a decorrer assim como na proliferação de casos clínicos publicados. Em Fev/2009 a FDA aprovou pela primeira vez a utilização da Estimulação Cerebral Profunda para o tratamento de uma doença psiquiátrica, argumentando uma “exceção humanitária” para permitir a sua aplicação no tratamento de um doente com uma perturbação obsessivo compulsiva grave resistente à terapêutica médica ⁽⁴⁻⁶⁾.

Entretanto, novos ensaios clínicos estão a decorrer para investigar a aplicação da Estimulação Cerebral Profunda para o tratamento da depressão e do síndrome de *Gilles de la Tourette*, onde resultados preliminares promissores estão a estimular novos trabalhos. Um leque de outras aplicações experimentais está a começar a ser explorado, nomeadamente a obesidade⁽⁷⁾, estados de consciência mínima⁽⁸⁾, doença de Alzheimer^(9,20), anorexia⁽¹⁰⁾ e certas adições.

A utilização cada vez mais ampla da Estimulação Cerebral Profunda reflecte não só um avanço tecnológico mas também o reconhecimento de que os sintomas de muitas doenças neurológicas têm a sua origem na disfunção de um circuito neuronal (o termo disritmia é progressivamente mais utilizado para descrever estas condições). *“Se prestarmos atenção a uma série de doenças neurológicas e psiquiátricas, encontramos um mecanismo neuronal similar - um ritmo cerebral anormal - que pode gerar diferentes tipos de sintomas dependendo da região do cérebro em que se encontra a actividade”* disse Rodolfo Llinas, um neurocientista do *NYU Medical Center*. Esta é sem dúvida a razão pela qual se espera o sucesso da Estimulação Cerebral Profunda.

Síndrome de Gilles de la Tourette

A síndrome de *Gilles de la Tourette* (SGT) caracteriza-se por múltiplos tics motores e um ou mais tics fonéticos com duração de mais de um ano⁽¹²⁾. Na grande maioria dos casos estão associadas sensações premonitórias e aproximadamente 90% dos doentes têm comorbilidades associadas, nomeadamente défices de atenção por hiperactividade, transtorno obsessivo-compulsivo e comportamentos auto-lesivos, bem como depressão e ansiedade. Os tics aparecem na grande maioria dos casos na primeira década da vida, usualmente entre os 5 e os 7 anos de idade; não são constantes e apresentam o seu pico de gravidade no início da adolescência, com uma diminuição da sua severidade com o início da idade adulta. No entanto, uma pequena percentagem de doentes apresenta tics severos, limitantes e refractários ao tratamento médico padrão, continuando ou até agravando durante a idade adulta⁽¹³⁾.

Diferentes tipos de procedimentos cirúrgicos foram realizados em pacientes com a doença de Tourette no passado, consistindo todos eles na realização de lesões em diferentes partes do cérebro. A falta de critérios racionais para a escolha de alvos nestes procedimentos ablativos foi notória, fazendo com que estas técnicas fossem consideradas perigosas e difíceis de aceitar do ponto de vista ético, especialmente quando considerando complicações como a distonia ou a quadriplegia.

A Estimulação Cerebral Profunda pode ser uma terapia eficaz para o tratamento de alguns doentes com síndrome de *Gilles de la Tourette* cuidadosamente seleccionados, em particular nos que apresentam tics graves e refractários à terapêutica médica, permitindo reduzir de forma substancial a frequência dos tics e de outras co-morbilidades associadas à doença.⁽¹⁴⁾ Com o implante de eléctrodos bilaterais no núcleo centro mediano e parafascicular e complexo *ventralis-oralis* do tálamo. Também foi observada uma melhoria dos sintomas em relação à ansiedade, depressão, obsessivo-compulsivos, bem como da percepção subjectiva da função social e qualidade de vida. Com a Estimulação Cerebral Profunda como terapêutica emergente para o tratamento da síndrome de *Gilles de la Tourette*, foram propostas *guidelines* para a sua utilização⁽¹³⁾.

Os candidatos devem ter pelo menos 25 anos de idade, o diagnóstico da doença deve ser confirmado por dois clínicos independentes, demonstrando a resistência a terapêuticas não cirúrgicas devendo a clínica ser suficientemente grave para interferir de maneira significativa com a qualidade de vida - valor da Escala Global de Severidade de Tics de *Yale* superior a 35/50 - durante pelo menos 1 ano (que corresponde a tics frequentes e evidentes na maior parte das situações e durante a maior parte do tempo).

Uma vez que a Estimulação Cerebral Profunda para o tratamento desta doença continua a ser uma terapêutica experimental, este procedimento deve ser realizado em centros com experiência em Estimulação Cerebral Profunda para o tratamento de doenças do movimento e em colaboração com os departamentos de Neurologia e Psiquiatria. Os doentes devem ser capazes de compreender e assinar um consentimento informado para participar em estudos clínicos.

A Estimulação Cerebral Profunda é uma técnica promissora para uma série de pacientes com a síndrome de *Gilles de la Tourette* mas a melhoria

dos resultados da Estimulação Cerebral Profunda nesta doença necessita da identificação dos tics que mais provavelmente respondem à neuromodulação, de avaliações clínicas estandarizadas pré e pós-operatórias, e da determinação dos alvos cirúrgicos mais apropriados para a resolução dos tics.

Doença de Huntington

A doença de Huntington é uma doença neurodegenerativa autosómica dominante, caracterizada por uma degenerescência cognitiva progressiva, sintomas psiquiátricos e alterações do movimento. Quando as doenças do movimento, particularmente a coreia, são incapacitantes, o tratamento padrão é farmacológico. Não obstante, a sua eficácia clínica é variável e os efeitos adversos são comuns e dependentes da dose. Face aos notórios efeitos da cirurgia no pálido nos movimentos coreico-distónicos induzidos pela L-dopa em pacientes com a doença de Parkinson, foi iniciada a experiência de Estimulação Cerebral Profunda na doença de Huntington. Até à data foram publicados poucos casos de doença de Huntington tratada com Estimulação Cerebral Profunda, obtendo-se bons resultados no controlo dos trastornos de movimento que se reflectiram numa melhoria significativa da qualidade de vida destes doentes ⁽¹⁵⁾. Apesar desse benefício, a cirurgia associou-se a agravamento da marcha e declínio da função cognitiva nestes pacientes.

Torna-se assim necessária uma maior experiência não só para confirmar a eficácia da Estimulação Cerebral Profunda no tratamento da doença de Huntington mas também para desenvolver critérios de selecção de doentes, determinar o melhor alvo possível e quais os mais adequados parâmetros de estimulação.

Estado Vegetativo

Como resultado do progresso da medicina de emergência, muitos dos doentes que faleceriam no passado na consequência de traumatismos crânio-encefálicos, sobrevivem na actualidade. Apesar de muitas vidas serem salvas, o número de doentes em estado de coma aumenta progressivamente.

Os alvos escolhidos nos poucos casos que se encontram descritos na literatura foram o núcleo cuneiforme da formação reticular mesencefálica e o complexo talâmico centro-mediano para-fascicular em casos de estado vegetativo e este último também no caso de estado de consciência mínima.^[8]

Em relação aos doentes em estado vegetativo, estão descritos resultados irregulares, alguns dos quais incluem a capacidade de obedecer a ordens e comunicar-se através de gestos, mantendo-se no entanto dependentes em alto grau para as actividades da vida diária. A maioria dos doentes permaneceram ainda assim em estado vegetativo^[14]. No caso de doentes com estados de consciência mínima, estão descritos casos de doentes que conseguiram deixar de estar acamados e continuar a vida nos seus próprios domicílios^[8,17].

A utilização da Estimulação Cerebral Profunda nos casos de doentes em estado vegetativo ou de mínima consciência tem porém de estar apoiada numa forte evidencia científica e na colaboração interdisciplinar de cientistas, neurocirurgiões, psiquiatras e fisiatras que permitam a correcta selecção dos candidatos para a estimulação assim como do seu seguimento. Estamos ainda no início da descoberta das implicações da aplicação desta técnica para uma situação clínica que, até ao momento, é irreversível.

Cefaleias

As cefaleias trigémino-autonómicas são um grupo de cefaleias primárias definidas por duas características clínicas principais: dor e fenómenos autonómicos do olho e da face. Três grupos de cefaleias estão agrupados como cefaleias trigémino-autonómicas: cefaleia em salvas, hemicrania paroxística e cefaleia de curta duração, unilateral, neuralgiforme com hiperémia conjuntival e lacrimejo (SUNCT)^[18]. A terapêutica profiláctica mais eficaz na hemicrania paroxística é a indometacina, apesar de estarem descritos sucessos com anti-inflamatórios não esteróides. A SUNCT é normalmente descrita como resistente aos fármacos^[18].

A falta de conhecimento da fisiopatologia das cefaleias autonómicas trigeminais tem travado o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. Nos últimos anos, os dados proporcionados pela neuroimagem melhoraram

francamente o nosso conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes a este tipo de cefaleias. Estudos com tomografia de emissão de positrões mostraram que a substância cinzenta postero-inferior do hipotálamo é activada durante os surtos de cefaleias em salvas.

Outros estudos efectuados com RM funcional documentaram alterações na mesma área em doentes com este tipo de cefaleias ⁽¹⁸⁾. Estes dados sugerem que o “gerador” de cefaleias em vagas se encontra nesta área. Por analogia com a utilização da estimulação com eléctrodos para o tratamento de doenças do movimento, é lógico pensar que a estimulação eléctrica desta área poderia interferir com este gerador e melhorar os sintomas nas formas intratáveis de cefaleias em salvas e SUNCT.

Dos casos reportados na literatura, parece que a Estimulação Cerebral Profunda do hipotálamo posterior interage com os mecanismos que originam as cefaleias em salvas e SUNCT. Parece também que a Estimulação Cerebral Profunda proporciona melhores resultados a longo prazo que os procedimentos lesionais do V nervo craniano ⁽¹⁹⁾.

Por outro lado deve ser destacado o facto da reversibilidade do procedimento e a ausência de efeitos colaterais durante a estimulação contínua e bilateral do hipotálamo posterior, fazerem desta uma técnica eticamente aceitável em doentes resistentes à terapêutica médica e cuja qualidade de vida pode melhorar significativamente após a aplicação da neuromodulação.

Doença de Alzheimer

Em 2010 foi publicado um primeiro ensaio em fase I de aplicação da Estimulação Cerebral Profunda em doentes com Alzheimer, baseando-se na hipótese de que a estimulação do formix/hipotálamo poderia modular a actividade neurofisiológica nos circuitos alterados, produzindo benefícios clínicos. Os resultados deste estudo incluem uma reversão precoce da utilização deficiente da glicose nos lobos temporal e parietal que se manteve durante 12 meses de estimulação contínua. A estimulação melhorou a actividade neuronal nos circuitos da memória. Os testes de avaliação cognitiva sugeriram também possíveis melhorias e/ou moderação do grau de declínio aos 6 e 12 meses em alguns dos doentes ⁽²⁰⁾.

Outras Indicações

A activação do hipotálamo durante os surtos de cefaleias em salvas, é considerada a origem de muitos dos outros sintomas que com frequência aparecem associados à própria crise: elevação abrupta da tensão arterial, agitação psicomotora, hipersexualidade, hiperfagia, hipersomnia, agressividade e alterações vasomotoras focais. Estes dados indicam possíveis aplicações futuras da estimulação hipotalâmica como o tratamento de alterações severas do sono, o tratamento de hipertensão arterial maligna e, talvez, o tratamento de alguns transtornos da alimentação. A nossa capacidade técnica tem crescido a um ritmo que ultrapassou o conhecimento da neurobiologia moderna que aspiramos a modular. Um maior conhecimento das alterações eléctricas e neuroquímicas que levaram ao sucesso dos actuais modelos de estimulação ajudará a assegurar a sua reprodução no futuro. O conhecimento destas relações pode permitir a futuras tecnologias, provavelmente do âmbito da nanotecnologia, florescer na área da neuromodulação terapêutica.

Referências Bibliográficas

1. Fisher R, Salanova V, Witt T, *et al.* SANTE Study Group. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; **51**(5):899-908.
2. Levy R, Deer TR, Henderson J. Intracranial neurostimulation for pain control: a review. *Pain Physician* 2010; **13**(2):157-65.
3. Pereira EA, Green AL, Nandi D, *et al.* DBS: indications and evidence. *Expert Rev Med Devices* 2007; **4**(5):591-603.
4. Goodman WK, Foote KD, Greenberg BD, *et al.* DBS for intractable obsessive compulsive disorder: pilot study using a blinded, staggered-onset design. *Biol Psychiatry* 2010 ; **67**(6):535-42.
5. Ward HE, Hwynn N, Okun MS. Update on DBS for neuropsychiatric disorders. *Neurobiol Dis* 2010; **38**(3):346-53.
6. Greenberg BD, Gabriels LA, Malone DA Jr, *et al.* DBS of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Mol Psychiatry* 2010; **15**(1):64-79.
7. Pisapia JM, Halpern CH, Williams NN, *et al.* DBS compared with bariatric surgery for the treatment of morbid obesity: a decision analysis study. *Neurosurg Focus* 2010; **29**(2):E15.
8. Yamamoto T, Katayama Y, Kobayashi K, *et al.* DBS therapy for a persistent vegetative state: ten years follow-up results. *Acta Neurochir Suppl* 2003; **87**:15-8.
9. Hamani C, McAndrews MP, Cohn M, *et al.* Memory enhancement induced by hypothalamic/fornix DBS. *Ann Neurol* 2008; **63**(1):119-23.
10. Laćan G, De Salles AA, Gorgulho AA, *et al.* Modulation of food intake following DBS of the ventromedial hypothalamus in the vervet monkey. Laboratory investigation. *J Neurosurg* 2008; **108**(2):336-42.
11. Henderson MB, Green AI, Bradford PS, *et al.* DBS of the nucleus accumbens reduces alcohol intake in alcohol-preferring rats. *Neurosurg Focus* 2010; **29**(2):E12.

12. Mukhida K, Bishop M, Hong M, *et al.* Neurosurgical strategies for Gilles de la Tourette's syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; **4**(6):1111-28.
13. Mink JW, Walkup J, Frey KA, *et al.* Patient selection and assessment recommendations for DBS in Tourette syndrome. *Mov Disord* 2006; **21**(11):1831-8.
14. Porta M, Brambilla A, Cavanna AE, *et al.* Thalamic DBS for treatment-refractory Tourette syndrome: two-year outcome. *Neurology* 2009; **73**(17):1375-80.
15. Biolsi B, Cif L, Fertit HE, *et al.* Long-term follow-up of Huntington disease treated by bilateral DBS of the internal globus pallidus. *J Neurosurg* 2008; **109**(1):130-2.
16. Cohadon F, Richer E. Deep cerebral stimulation in patients with post-traumatic vegetative state. 25 cases. *Neurochirurgie* 1993; **39**(5):281-92.
17. Schiff ND, Giacino JT, Fins JJ. DBS, neuroethics, and the minimally conscious state: moving beyond proof of principle. *Arch Neurol* 2009; **66**(6):697-702.
18. Leone M. DBS in headache. *Lancet Neurol* 2006; **5**(10):873-7.
19. Broggi G, Franzini A, Leone M, *et al.* Update on neurosurgical treatment of chronic trigeminal autonomic cephalalgias and atypical facial pain with DBS of posterior hypothalamus: results and comments. *Neurol Sci* 2007; **28** Suppl 2:S138-45.
20. Laxton AW, Tong-Wai DF, Andrews MP, *et al.* Annals of Neurology. www.interscience.com, 2010.

