MARIA GABRIELA DOS SANTOS GHILARDI

**Comparação dos efeitos da estimulação cerebral profunda do núcleo
subtalâmico *versus* globo pálido interno sobre os sintomas não
motores da doença de Parkinson e sua correlação com
neurotransmissores e aminoácidos intracerebrais**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Erich Talamoni Fonoff

Coorientador: Prof. Dr. Egberto Reis Barbosa

**SÃO PAULO
2019**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ghilardi, Maria Gabriela dos Santos
Comparação dos efeitos da estimulação cerebral
profunda do núcleo subtalâmico versus globo pálido
interno sobre os sintomas não motores da doença de
Parkinson e sua correlação com neurotransmissores e
aminoácidos intracerebrais / Maria Gabriela dos
Santos Ghilardi. -- São Paulo, 2019.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.
Orientador: Erich Talamoni Fonoff.
Coorientador: Egberto Reis Barbosa.

Descritores: 1.Doença de Parkinson 2.Manifestações
não motoras 3.Estimulação encefálica profunda
4.Núcleo subtalâmico 5.Globo pálido interno
6.Microdiálise

USP/FM/DBD-508/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

"Embora seja minha responsabilidade como neurologista diagnosticar a doença e definir seu tratamento, eu sempre quero cuidar da pessoa tanto quanto da doença, e estou muito satisfeito que meu próprio médico pensa da mesma maneira. Eu não sou apenas um caso para ele, eu sou uma pessoa respondendo à uma situação. Então eu estou, de certo modo, entre a biologia e o ponto de vista humanista."

Oliver Sacks

Aos meus amados pais, Luiz e Helena, pelo amor e dedicação infinitos.

Aos meus irmãos, Guilherme e Giovanni, pelas conversas desafiadoras e estimulantes.

Ao meu padrinho Geraldo por sempre enxergar o melhor em mim.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Erich Talamoni Fonoff, meu grande mentor em neurocirurgia funcional e pesquisa. Agradeço pelos ensinamentos sobre ciência e medicina, pelo olhar respeitoso e pela confiança em meu trabalho. Por sempre tentar melhorar e nos estimular a sermos nossa melhor versão.

Ao Prof. Dr. Egberto Reis Barbosa, pelo apoio irrestrito em todas adversidades que enfrentamos durante esse processo.

Ao Prof. Dr. Vitor Tumas, por despertar em mim o fascínio nesta área da ciência e no cuidado ao paciente com doença de Parkinson.

À Dra. Raquel Chacon Ruiz Marinez, que participou continuamente da elaboração, desenvolvimento experimental e realização dos protocolos de avaliação fundamentais para grande parte das conclusões deste trabalho. Pela generosidade em dividir parte de seu conhecimento.

A equipe cirúrgica que concretizou esse projeto de maneira competente e ética, composta pelos neurocirurgiões Dr. Ângelo Rafael Cunha de Azevedo, Dr. William Omar Contreras Lopez e Dr. Miguel San Martin, além da equipe de anestesiologia.

A Dra. Fernanda Colucci Fonoff, pelo comprometimento e empenho na realização das avaliações neuropsicológicas.

Aos Dirigentes, funcionários e pesquisadores, do Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Sírio-Libanês, instituição que contribuiu com recursos e instalações para realização de grande parte deste trabalho.

Aos funcionários e colaboradores do Departamento de Neurologia, Divisão de Clínica Neurológica e Divisão de Neurocirurgia do Instituto Central e Divisão Neurocirurgia do Funcional do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Meu eterno agradecimento aos pacientes incluídos no estudo, pela paciência e ensinamentos, me auxiliando a delinear a maneira como eu desejo exercer a medicina e fortalecer meus preceitos humanistas.

Aos meus amigos de residência médica que acompanharam minha trajetória de formação como neurologista, pela amizade e orientação contínua nos estudos e desenvolvimentos de hipóteses e teorias em vários ramos da ciência e da vida.

À Deus...

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Resumo	
Abstract	

1	Introdução	1
2	Objetivos.....	8
3	Revisão da Literatura.....	10
3.1	Epidemiologia da Doença de Parkinson	11
3.2	Mecanismos Fisiopatológicos da Doença de Parkinson	12
3.3	Manifestações Clínicas e Diagnosticas da Doença de Parkinson.....	17
3.3.1	Alterações cardiovasculares.....	22
3.3.2	Alterações do sono e fadiga.....	23
3.3.3	Alterações do humor e cognição.....	24
3.3.4	Problemas de percepção e alucinações.....	25
3.3.5	Atenção e memória.....	26
3.3.6	Trato gastrointestinal.....	26
3.3.7	Trato urinário	27
3.3.8	Função sexual.....	27
3.2.9	Dor, olfato, peso e suor.....	27
3.4	Tratamento da Doença de Parkinson	28
3.5	Tratamento Cirúrgico da Doença de Parkinson.....	32
4	Métodos	40
4.1	Desenho do Estudo	41
4.2	Crterios de Inclusão	42
4.3	Crterios de Exclusão	42
4.4	Avaliações Clínicas.....	43
4.4.1	Avaliação neurológica.....	44
4.4.2	Avaliação neuropsicológica.....	45
4.5	Implante dos Eletrodos e o Procedimento Cirúrgico.....	45
4.5.1	Procedimento de implante de eletrodos cerebrais.....	46
4.5.2	Interrupção do procedimento	47
4.6	Microdiálise Intraoperatória e Avaliação dos Níveis de Neurotransmissores e Aminoácidos	48
4.7	Análise Estatística.....	49
4.8	Casuística	50
5	Resultados.....	56
5.1	Manifestações Não Motoras.....	57
5.1.1	Escala de sintomas não motores	57
5.1.2	Humor e comportamento - UPDRS parte I	60
5.1.3	Transtorno de controle de impulso.....	60

5.2	Manifestações Motoras, Qualidade de Vida e Atividades da Vida Diária.....	64
5.2.1	Manifestações motoras	64
5.2.2	Qualidade de vida e atividades da vida diária.....	69
5.3	Uso de Medicamentos	72
5.4	Análises Adicionais	74
5.4.1	Taxa de resposta da ECP	74
5.4.1	Taxa de respondedores - Qualidade de vida.....	75
5.5	Eventos Adversos	76
5.6	Dados da Microdiálise Intraoperatória.....	76
6	<i>Discussão</i>	78
7	<i>Conclusões</i>	84
8	<i>Anexos</i>	86
9	<i>Referências</i>	98

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AADC	Inibidores da descarboxilase de ácidos aromáticos
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
COMT	Catecol-O-metiltransferase
DHBA	Padrão interno conhecido
DP	Doença de Parkinson
ECP	Estimulação cerebral profunda
GABA	Acido gama-aminobutírico
GBA	Glucocerebrosidase
GMPc	Monofosfato cíclico de guanosina
GPe	Globo pálido externo
GPi	Globo pálido interno
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HP	Hipotensão postural
IC95%	Intervalo de confiança
LRRK2	Leucina rica em repetição de quinase 2
MAO-B	Monoamina oxidase B
MDS	Sociedade Internacional de Parkinson e Transtornos do Movimento
MEEM	Mini-exame do estado mental
MNM	Manifestações não motoras
MoCA	Avaliação cognitiva de Montreal
MPTP	1-metil-4fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina
n	Número absoluto (quantidade)
NMDA	N-metil-D-aspartato
NMSS	Escala de sintomas não motores
NNBB	Núcleos da base
NST	Núcleo subtalâmico

OFFmed	Períodos nos quais não notam efeito da medicação, com exacerbação da rigidez, bradicinesia e tremor
ONmed	Períodos nos quais eles respondem à medicação e apresentam boa mobilidade
p	Grau de significância estatística
PDQ-39	Questionário sobre doença de Parkinson
PIGD	Distúrbios de marcha e instabilidade postural
PINK-1	Putativa quinase 1 induzida por PTEN
QUIP-S	Questionário para distúrbios impulsivos-compulsivos
RAVLT	Teste de aprendizagem auditiva-verbal de Rey
REM	Movimento rápido dos olhos
RM	Ressonância Magnética
SED	Sonolência excessiva diurna
SN	Substância negra
SNc	Substância negra <i>pars compacta</i>
SNCA	Gene da alfa-sinucleína
SNr	Substância negra <i>pars reticulata</i>
SPI	Síndrome das pernas inquietas
TCI	Transtornos de controle de impulso
TRE	Taxa de resposta a estimulação cerebral profunda
UDysRS	Escala unificada de discinesia
UPDRS	Escala unificada de doença de Parkinson

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características basais dos pacientes, de acordo com o grupo de estudo.....	53
Tabela 2 -	Qualidade de vida basal dos pacientes, de acordo com o grupo de estudo.....	54
Tabela 3 -	Avaliação neuropsicológica basal, de acordo com o grupo de estudo*.....	55
Tabela 4 -	Manifestações não motoras (análise intergrupos)	57
Tabela 5 -	Manifestações não motoras (análise intragrupos)	59
Tabela 6 -	Transtorno de controle de impulso (análise intergrupos)	63
Tabela 7 -	Transtorno de controle de impulso (análise intragrupos)	64
Tabela 8 -	Manifestações motoras (intergrupos)	65
Tabela 9 -	Manifestações motoras (intragrupos)	67
Tabela 10 -	Discinesias (intergrupos)	68
Tabela 11 -	Discinesias (intragrupos)	68
Tabela 12 -	Qualidade de vida (intergrupos).....	69
Tabela 13 -	Qualidade de vida (intragrupos).....	70
Tabela 14 -	Atividades de vida diária (intergrupos)	71
Tabela 15 -	Atividades de vida diária (intragrupos)	71
Tabela 16 -	Eventos adversos.....	76

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - UPDRS parte I.....	60
Gráfico 2 - Prevalência de TCI nos grupos.....	62
Gráfico 3 - Prevalência dos subtipos de TCI no grupo ECP-NST.....	62
Gráfico 4 - Prevalência dos subtipos de TCI no grupo ECP-GPi.....	63
Gráfico 5 - Melhora da UPDRS parte III em relação ao basal (Levodopa + Estimulação)	66
Gráfico 6 - Dose equivalente de Levodopa (mg).....	72
Gráfico 7 - Dose de Levodopa (mg).....	73
Gráfico 8 - Taxa de resposta a ECP-NST.....	74
Gráfico 9 - Taxa de resposta a estimulação - GPi.....	75
Gráfico 10 - Resultados da dosagem de GABA conforme posicionamento da sonda de microdiálise	77
Gráfico 11 - Resultados da dosagem de glutamato conforme posicionamento da sonda de microdiálise	77

RESUMO

Ghilardi MGS. *Comparação dos efeitos da estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico versus globo pálido interno sobre os sintomas não motores da doença de Parkinson e sua correlação com neurotransmissores e aminoácidos intracerebrais* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

A estimulação cerebral profunda (ECP) do núcleo subtalâmico (NST) e do globo pálido interno (GPi) é reconhecidamente eficaz no tratamento das manifestações motoras da doença de Parkinson, entretanto o seu mecanismo exato de ação persiste indefinido. As manifestações não motoras também contribuem significativamente para perda da qualidade de vida dos pacientes, sendo que tais sinais e sintomas tem baixa resposta às medicações dopaminérgicas e os tratamentos específicos são escassos. O impacto da estimulação cerebral profunda de diferentes alvos cerebrais nas manifestações não motoras não é bem conhecido. Objetivos: Comparação da eficácia no controle das manifestações motoras e não motoras da doença de Parkinson entre os grupos com implantes na região do núcleo subtalâmico ou globo pálido interno. Secundariamente comparamos a concentração extracelular de neurotransmissores pré e após estimulação cerebral terapêutica aguda, em diferentes topografias cerebrais coletados através de microdiálise intraoperatória. Métodos: Foram incluídos 30 pacientes com Doença de Parkinson e indicação de tratamento cirúrgico complementar neste estudo comparativo, aleatorizado, prospectivo e encoberto. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em 2 grupos que receberam implantes em NST ou GPi respectivamente. Eles foram avaliados basal, após 6 e 12 meses da cirurgia. Resultados: A análise comparativa demonstrou que estimulação do núcleo subtalâmico foi superior em relação ao globo pálido interno na redução da UPDRS parte III aos 6 ($p=0,03$) e 12 meses ($p=0,04$), nas distonias de *OFF* ($p<0,005$) e na dose equivalente de Levodopa ($p=0,02$) aos 12 meses. Não houve diferença estatística na melhora da qualidade de vida e no impacto global e em diferentes domínios das manifestações não motoras. A análise intragrupo, entretanto demonstrou padrões de melhora diversa entre os grupos em relação aos domínios das

manifestações não motoras. A análise do material coletado demonstrou um aumento significativo nos níveis de GABA em GPi ($F(1,2) = 5,53$, $p = 0,04$), NST ($F(1,2) = 5,44$, $p = 0,02$) e Putâmen ($F(1,2)=6,92$ $p=0,01$) durante a estimulação e pós-estimulação em comparação com os níveis da linha de base. Conclusão: o estudo apresenta uma análise comparativa sobre os efeitos da estimulação cerebral profunda do NST e GPi na qualidade de vida e seus componentes motores e não motores, auxiliando a personalizar o tratamento, combinando as características de cada alvo e as necessidades de cada paciente. Os achados da microdiálise intraoperatória sugerem que a estimulação teria efeito inibitório sobre NST mediado pelo GABA.

Descritores: Doença de Parkinson; Manifestações não motoras; Estimulação encefálica profunda; Núcleo subtalâmico; Globo pálido interno; Microdiálise.

ABSTRACT

Ghilardi MGS. *Comparison of the effects of subthalamic nucleus versus pallidal deep brain stimulation on non-motor symptoms of Parkinson's disease and their correlation with neurotransmitters and intracerebral amino acids* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

Deep brain stimulation (DBS) of subthalamic nucleus (STN) and internal globus pallidus (GPi) is a recognized treatment for Parkinson's disease motor symptoms, yet its exact mechanism of action persists undefined. Non-motor manifestations also compromise significantly the quality of life of patients, besides such signs and symptoms have low response to dopaminergic medications and specific treatments are scarce. The impact of deep brain stimulation of different brain targets on non-motor symptoms is not well known. Objectives: Compare the efficacy of DBS in controlling motor and non-motor manifestations of Parkinson's disease between groups with implants in the subthalamic nucleus or internal pale globe region. Secondly, we compared the extracellular concentration of neurotransmitters collected by intraoperative microdialysis before and after acute therapeutic brain stimulation, in different brain topographies. Methods: Thirty patients with Parkinson's disease and indication for adjunctive surgical treatment were included in this comparative, randomized, prospective, blind study. Patients were randomized into 02 groups that received NST or GPi implants respectively. They were assessed at baseline, after 6 and 12 months of surgery. Results: Comparative analysis demonstrated that subthalamic nucleus stimulation was superior in relation to the internal globus pallidus in the reduction of UPDRS part III at 6 ($p = 0.03$) and 12 months ($p = 0.04$), in OFF dystonias ($p < 0.005$) and the equivalent dose of Levodopa ($p = 0.02$) at 12 months. There was no statistical difference in the improvement of quality of life, global burden and different domains of non-motor manifestations. Intra-group analysis, however, showed different patterns of non-motor symptoms benefit between the groups. There was a significant increase in GABA levels in GPi ($F(1,2) = 5.53$, $p = 0.04$), NST ($F(1,2) = 5.44$, $p = 0.02$) and Putamen. ($F(1,2) =$

6.92 $p = 0.01$) during and post stimulation compared to baseline levels. Conclusion: the study provides a comparative analysis between STN and GPi deep brain stimulation effects on quality of life and its motor and non-motor components, assisting to tailor an individualized treatment, combining the target characteristics and each patient needs. Intraoperative microdialysis findings suggest that stimulation would inhibit STN activity mediated by GABA.

Descriptors: Parkinson disease; Non-motor symptoms; Deep brain stimulation; Subthalamic nucleus; Internal globus pallidus; Microdialysis.

1 Introdução

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente na população, acometendo cerca de 2% a 3% dos indivíduos acima de 60 anos¹. Apesar de ser reconhecida por seu comprometimento motor, sua complexidade excede os limites de um mero transtorno do movimento.

A rigidez, bradicinesia, tremor de repouso, além de alterações de marcha e equilíbrio correspondem às manifestações motoras ou cardinais da doença de Parkinson e ainda hoje são a base do seu diagnóstico clínico^{2,3}. Entretanto, elas representam apenas pequena parcela da constelação de sinais e sintomas descritos na DP. Diversas manifestações chamadas não motoras ocorrem em todas as fases da doença, inclusive naquela que antecede o surgimento das manifestações motoras, ou seja, fase pré-motora ou prodrômica⁴. Alterações do olfato e do paladar, sono e libido, dor, transtornos do humor e comportamento, disfunção erétil, hipotensão postural, constipação intestinal e comprometimento cognitivo são relacionados à doença de Parkinson^{4,5}. As manifestações não motoras (MNM) tem importante impacto na qualidade de vida dos doentes e de seus cuidadores⁶. Virtualmente todos os pacientes com DP referem ao menos uma MNM, com tendência a aumento na sua frequência e intensidade ao longo da evolução da doença⁴.

Um intrincado conjunto de alterações neuropatológicas e circuitos disfuncionais constituem a base para o desenvolvimento das manifestações motoras e não motoras da doença de Parkinson. Os marcos neuropatológicos da DP idiopática

são a deposição de corpos de inclusão citoplasmáticos ricos em alfa-sinucleína, os chamados corpúsculos e neuritos de Lewy, aliada a degeneração dos neurônios dopaminérgicos da substancia negra⁷. Admite-se que os sinais e sintomas motores estejam relacionados à degeneração dos neurônios dopaminérgicos da via nigro-estriatal⁸. Entretanto, a deposição de tais corpos de inclusão não se restringe aos neurônios dopaminérgicos, progredindo de modo ascendente pelo encéfalo; inicia-se em núcleos caudais do tronco cerebral e possivelmente no sistema nervoso entérico, incide sobre o mesencéfalo, onde acomete especialmente os neurônios dopaminérgicos da substancia negra *pars compacta*, partindo ao prosencéfalo basal e alcança o neocórtex em fases mais avançadas de degeneração⁹. Alterações funcionais também são descritas, sendo que interações sinápticas anormais entre diversos núcleos geram disfunções em circuitos encefálicos, especialmente nas vias tálamo-córtico-núcleos da base e tronco encefálico. A degeneração e consequente disfunção dos circuitos modulatórios, originam alterações oscilatórias, com descargas neuronais sincronizadas em bandas de frequências específicas que estariam relacionadas as manifestações clínicas da doença¹⁰. Acredita-se que o desenvolvimento das MNM se deve à disfunção do sistema dopaminérgico, bem como de outros sistemas modulatórios encefálicos e periféricos, com consequente deficiência de múltiplos neurotransmissores. Ademais, as MNM podem sofrer influência de fatores genéticos ou estarem associadas à terapia medicamentosa¹¹.

O propósito clássico do tratamento medicamentoso da DP é a restauração da atividade dopaminérgica e consequentemente, o controle da bradicinesia, rigidez e tremor. No início da doença, as medicações melhoram significativamente tais manifestações conferindo funcionalidade ao paciente. A maioria das MNM, no

entanto, não é responsiva a terapias dopaminérgicas, sendo que algumas podem inclusive ser desencadeadas ou exacerbadas por elas. Devido à variedade de MNM e a ocorrência de múltiplas manifestações em um mesmo paciente é essencial identifica-las a fim de se tomar condutas direcionadas⁵. Algumas, como a depressão, possuem tratamentos específicos disponíveis, enquanto outras como a demência aguardam o desenvolvimento de terapias mais eficazes¹².

Com o passar dos anos a progressão da degeneração neuronal leva a piora clínica e a necessidade de doses crescentes de medicamentos para se obter o mesmo benefício. No entanto, o uso continuado de drogas dopaminérgicas, especialmente em altas doses, está associado ao desenvolvimento de complicações motoras, as chamadas flutuações motoras e discinesias induzidas pela Levodopa¹³. Durante o curso terapêutico da doença, as medicações também podem desencadear alterações como alucinações, síndrome de desregulação dopaminérgica e transtornos de controle do impulso. Os métodos clínicos propostos para o tratamento de tais complicações são muitas vezes insatisfatórios. Em algumas situações, por exemplo, é necessária a redução das doses das medicações o que invariavelmente leva ao agravamento das manifestações motoras da doença, com consequente piora funcional¹⁴.

O difícil manejo clínico de suas complicações motoras, aliado aos avanços no entendimento da fisiopatologia da DP fizeram renascer o interesse em tratamentos neurocirúrgicos funcionais nas décadas de 1980 e 1990. O reconhecimento da atividade inibitória eferente exacerbada dos núcleos da base sobre os circuitos talamocorticais motivado por hiperatividade da via indireta foi essencial para o aprimoramento das técnicas e alvos cirúrgicos^{10,15}. Inicialmente as palidotomias

foram retomadas, e ulteriormente aprimorou-se o implante crônico de eletrodos de estimulação cerebral profunda no tálamo e globo pálido interno (GPi)^{16,17}. A identificação de que a hiperatividade dos neurônios de projeção do núcleo subtalâmico (NST) é fator determinante na disfunção oscilatória dos circuitos dos núcleos da base, assim como a demonstração dos benefícios clínicos de sua inativação, tornou o NST o alvo de intervenção com maior repercussão no tratamento da doença de Parkinson desde a Levodopa^{18,19}.

A estimulação cerebral profunda (ECP) aplicada no GPi ou no NST é reconhecidamente eficaz no controle das manifestações motoras e melhora significativamente a qualidade de vida dos pacientes²⁰. A escolha do alvo para ECP deve levar em conta as particularidades de cada um deles e as características do paciente em questão. A ECP-NST permite a redução das medicações anti-parkinsonianas enquanto acredita-se que ECP-GPi seja mais efetiva no controle das discinesias. Apesar de ambos melhorarem as manifestações motoras da doença de Parkinson, ainda há controvérsia em relação à magnitude do efeito de cada um e sua manutenção a longo prazo²¹⁻²³.

Os efeitos da estimulação elétrica cerebral sobre as manifestações não motoras ainda não são bem conhecidos. Aparentemente a ECP melhora globalmente as MNM, bem como algumas das manifestações individualmente, como a dor, porém os estudos se referem essencialmente a estimulação do NST^{24,25}. Estudos não motores comparativos entre o NST e o GPi descrevem somente o efeito da estimulação sobre o humor e cognição^{26,27}. Foi demonstrado que cronicamente os pacientes com ECP podem apresentar discreto declínio cognitivo sem correlação clínica evidente, ao passo que existe aparente superioridade da estimulação do GPi

em alterações do humor²⁸. No entanto, não existem estudos comparativos e aleatorizados entre os alvos usualmente empregados na atualidade no tratamento da DP, GPi e NST, investigando os efeitos da ECP em manifestações motoras combinado ao seu impacto global em manifestações não motoras.

Mesmo com a consolidação de sua eficácia e consequente disseminação do uso da ECP, não se conhece em profundidade os mecanismos de ação que justificam seu uso terapêutico. A teoria vigente sugere que a ECP teria um efeito inibitório na atividade neuronal local, baseada no fato de que a estimulação teria efeitos clínicos similares aos da cirurgia ablativa ou do bloqueio neuronal local por micro-injeção de lidocaína ou de muscimol, agonista de ácido gama-aminobutírico A (GABA_A)²⁹. Estudos experimentais sugerem que a inibição seria mediada pela liberação de GABA, entretanto isso nunca foi demonstrado objetivamente^{30,31}. Diversos grupos demonstraram através de microdiálise intraoperatória que a estimulação cerebral, de fato, desencadeia a liberação local de neurotransmissores³²⁻³⁴. A microdiálise é uma técnica de quantificação da concentração extracelular de substâncias por amostragem. Após o aprimoramento do método para uso durante cirurgias estereotáticas, nosso grupo realizou estudo que evidenciou aumento significativo nos níveis de dopamina durante a estimulação em alta frequência do globo pálido³⁵.

Assim, objetivamos estudar a eficácia clínica da ECP em cada um dos alvos mais utilizados na literatura, GPi ou NST, com foco tanto nas manifestações motoras e não motoras da doença de Parkinson, quanto em relação a qualidade de vida. Além da resposta clínica, visamos estudar possíveis alterações neuroquímicas nos núcleos profundos utilizados como alvos terapêuticos, em resposta à ECP aplicada agudamente. A experiência de nosso grupo com a microdiálise intraoperatória e a

possibilidade de dosagem de neurotransmissores como o GABA e glutamato propiciam uma oportunidade ímpar para o estudo dos mecanismos de ação da estimulação terapêutica.

Tanto o estudo sobre a eficácia clínica, quanto as alterações neuroquímicas frente a ECP, contribuem originalmente com o conhecimento atual preenchendo diversas lacunas. Os resultados provavelmente irão auxiliar no desenho de tratamentos individualizados, tendo em vista os alvos cirúrgicos mais utilizados no tratamento da DP e o conjunto de manifestações motoras e não motoras apresentados por cada paciente.

2 Objetivos

O objetivo primário do presente estudo foi:

Estudar comparativamente a eficácia da estimulação cerebral profunda na região do núcleo subtalâmico ou globo pálido interno considerando os seguintes aspectos:

- a) Manifestações não motoras da doença de Parkinson.
- b) Manifestações motoras, qualidade de vida e atividades da vida diária.
- c) Necessidade do uso e quantidade de medicações anti-parkinsonianas.

Enquanto o seu objetivo secundário foi:

Estudar nos mesmos pacientes a concentração extracelular de neurotransmissores em resposta a estimulação cerebral terapêutica tanto em núcleo subtalâmico e tálamo como no globo pálido interno e putâmen por meio de microdiálise intraoperatória.

3 Revisão da Literatura

3.1 Epidemiologia da Doença de Parkinson

Estima-se que 6,2 milhões de pessoas ao redor do mundo tenham doença de Parkinson³⁶. Em uma coorte brasileira de indivíduos acima de 64 anos a taxa de prevalência atingiu 3,3%. É interessante ressaltar que nessa casuística 72% dos sujeitos identificados com DP não tinham diagnóstico prévio, destacando o baixo reconhecimento da doença em nosso País³⁷.

O principal fator de risco para o seu desenvolvimento é a idade, com pico por volta dos 80 anos. Em mulheres a taxa de incidência se eleva de 3,26 por 100.000 pessoas-ano entre 40 a 49 anos, para 103,48 por 100.000 pessoas-ano nas maiores de 80 anos. A incidência também aumenta progressivamente com a idade nos homens, com taxas que variam de 3,57 por 100.000 pessoas-ano entre 40 a 49 anos, para 258,47 no grupo com mais de 80 anos de idade³⁸. Mesmo sendo considerada uma doença relacionada ao envelhecimento, a DP também acomete indivíduos jovens. Cerca de 30% dos pacientes são diagnosticados antes dos 65 anos de idade³⁹.

As taxas de incidência e prevalência são maiores em homens, que apresentam risco cerca de uma e meia a duas vezes maior de desenvolver doença de Parkinson⁴⁰. Estudos apontam para um efeito protetor do estrógeno sobre os neurônios dopaminérgicos⁴¹.

Fatores intrínsecos e extrínsecos estão envolvidos na etiopatogenia da DP. Diversas alterações genéticas são implicadas no desenvolvimento da doença de Parkinson, como mutações no gene da alfa-sinucleína (SNCA), parkina, putativa

quinase 1 induzida por PTEN (PINK-1), leucina rica em repetição de quinase 2 (LRRK2) e glucocerebrosidase (GBA)⁴⁰. Entretanto, a DP esporádica, na qual não é identificada causa genética, corresponde a cerca de 90% dos casos. Sua ocorrência tem sido associada a outros fatores de risco, como exposição a pesticidas e consumo de produtos lácteos, enquanto o tabagismo, ingestão de cafeína, atividade física e uso de anti-inflamatórios não-esteroidais teriam efeito protetor⁴².

A DP representa um problema de saúde pública global, com impacto social, econômico e psicológico; está relacionada a redução na capacidade de trabalho, problemas conjugais e estigma, especialmente nos pacientes mais jovens⁴³. A taxa de mortalidade dos pacientes é cerca de 1,5 vezes maior do que a população geral e a expectativa de vida diminui 5% por ano de seguimento⁴⁴. O número de casos de doença de Parkinson tem aumentado, com previsões de elevação exponencial nos próximos anos. O envelhecimento da população, a redução do tabagismo e o maior número de diagnósticos estariam associados ao seu crescimento³⁶.

3.2 Mecanismos Fisiopatológicos da Doença de Parkinson

A doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa cujos sintomas estão relacionados a perda neuronal aliada a atividade ou conectividade anômala entre neurônios remanescentes.

Os corpos de Lewy foram descritos pela primeira vez por Friedrich Lewy há mais de um século. A identificação do seu componente fundamental ocorreu somente em 1997 com a descoberta do primeiro gene associado à DP autossômica dominante, o SNCA^{45,46}. A função da alfa-sinucleína nos neurônios ainda não é totalmente conhecida, acredita-se que ela esteja envolvida na transmissão sináptica, além de

prováveis funções no transito intracelular, nas mitocôndrias e como chaperona⁴⁷. Durante o processo anormal ela forma agregados de proteína insolúvel, que compõem a patologia de Lewy⁴⁸. A deposição de agregados de alfa-sinucleína em neurônios susceptíveis teria propriedades tóxicas e um provável papel causal na DP, o que é sustentado pela associação de parkinsonismo com mutações ou multiplicações no gene da SNCA^{49,50}. Dessa forma, os corpos de Lewy aliados a degeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância negra são reconhecidos como os principais marcadores neuropatológicos da DP idiopática.

Estudos recentes apoiam a hipótese de que a progressão clínica da doença de Parkinson na maioria dos pacientes estaria associada a sua progressão patológica⁵¹. Os corpos de inclusão se propagam entre as células, possivelmente através de conexões sinápticas, avançando ao longo de diferentes regiões cerebrais e tipos celulares e contribuem para o aparecimento e gravidade das manifestações clínicas da doença⁵⁰. De acordo com a clássica teoria de Braak, a deposição de agregados de alfa-sinucleína ocorre em seis estágios. Inicialmente acomete o núcleo olfatório anterior, o núcleo motor dorsal do vago e provavelmente o sistema nervoso periférico autonômico. A patologia parece então se propagar de maneira ascendente para estruturas do tronco encefálico e afeta a substância negra *pars compacta* no terceiro dos seis estágios, as áreas límbicas e neocorticais seriam acometidas em fases avançadas da doença, no estágios cinco e seis⁹. Um mecanismo adicional de propagação da alfa-sinucleína foi proposto recentemente. Os agregados teriam características similares a príons, eles seriam transportados intra-axonalmente para outras regiões cerebrais, liberados para o espaço extracelular, captados por neurônios, com subsequente agregação de alfa-sinucleína endógena no novo hospedeiro celular. Esse modelo reforça a ideia de que a patologia de Lewy teria início

no sistema nervoso mesentérico e no bulbo olfatório⁵². Apesar de as teorias apresentarem falhas, o reconhecimento de que a DP se inicia fora da substância negra *pars compacta*, e não se restringe a essa região é um consenso entre os pesquisadores⁷.

Dessa maneira, as manifestações motoras clássicas não marcam o início da doença de Parkinson, elas são precedidas por um longo período no qual a neurodegeneração se propaga pelo sistema nervoso⁵³. Estima-se que 40% a 60% das células dopaminérgicas da via nigro-estriatal foram perdidas e a função sináptica reduzida em até 80% no momento do diagnóstico da DP clínica⁵³.

A via nigro-estriatal integra a rede neural formada pelos núcleos da base (NNBB). Os núcleos da base são compostos por quatro estruturas principais: o estriado, constituído pelo núcleo caudado e putâmen, o GPI, globo pálido externo (GPe), o núcleo subtalâmico e a substância negra, com sua *pars compacta* (SNc) e *pars reticulata* (SNr)⁵⁴. Segundo o modelo de circuitos paralelos, os NNBB são subdivididos somatotopicamente e fazem parte de circuitos anatomicamente separados, relacionados a funções de áreas corticais motoras, oculomotoras, pré-frontais e límbicas. Os circuitos se originam no córtex cerebral, atravessam os núcleos da base e o tálamo e retornam aos seus locais de origem⁵⁵. Acredita-se atualmente que os circuitos cognitivos, associativos e motores, apesar de segregados, fazem parte de uma rede integrada que também é modulada pela dopamina.

Os sinais e sintomas clássicos da doença de Parkinson são causados por disfunções no circuito motor. O circuito motor se origina e termina nas áreas corticais motoras pré e pós-centrais, incluindo o córtex motor, o córtex pré-motor, a área motora do cíngulo e a área motora suplementar. As áreas corticais se projetam somatotopicamente para a porção motora do estriado localizada no putâmen, bem como para a área motora

do NST. O putâmen recebe fibras corticais em seus neurônios estriatais médio-espinhosos. A informação é então transferida para os núcleos eferentes GPi e SNr. As projeções entre o estriado e GPi/SNr são divididas em duas vias separadas moduladas pela dopamina proveniente da SNc, sendo uma conexão direta e uma indireta. Na via direta, os neurônios estriatais médio-espinhosos expressam preferencialmente receptores de dopamina tipo D1 e se conectam monossinapticamente ao GPi e SNr. A via indireta passa através do GPe e NST antes de alcançar o GPi/SNr. Nesse caso, os neurônios médio-espinhosos expressam receptores de dopamina tipo D2 e se projetam para o segmento externo do globo pálido. A via indireta abrange projeções subsequentes do GPe para o GPi e para o NST, que por fim se conecta ao GPi/SNr. As fibras eferentes do GPi/SNr vão em grande parte aos núcleos ventral anterior e ventrolateral do tálamo, de onde partem conexões para o córtex cerebral. Algumas projeções dos núcleos da base atingem os núcleos talâmicos centrais e parafasciculares intralaminares, além de estruturas do tronco cerebral, como o colículo superior, o núcleo pedunculopontino e a formação reticular^{10,54}.

Dentro destas duas vias, todas as projeções intrínsecas e eferentes, exceto uma, são inibitórias mediadas pelo neurotransmissor GABA. A exceção é a projeção do NST para GPi/SNr que é mediada pelo glutamato e, portanto, excitatória. As projeções do córtex para núcleos da base e as projeções talamocorticais também são excitatórias, glutamatérgicas. Considera-se que as vias direta e indireta têm ações opostas: a ativação da via direta inibiria a atividade do GPi/SNr, e consequentemente liberaria as interações excitatórias talamocorticais, enquanto a ativação da via indireta teria o efeito contrário. O tônus dopaminérgico estriatal tem um papel regulatório na atividade eferente gabaérgica dos núcleos da base. A liberação de dopamina nigro-estriatal estimula a via direta e

reduz a transmissão sináptica ao longo da via indireta, promovendo o movimento através da supressão das projeções inibitórias do GPi sobre as vias talamocorticais. As conexões dos núcleos da base, bem como o equilíbrio entre a via direta e indireta estariam relacionados à execução dos movimentos corporais, especialmente a realização automática de planos motores estabelecidos. Portanto, a dopamina funcionaria como um modulador, permitindo a seleção dos movimentos desejados e a rejeição dos indesejados⁵⁴. A deficiência dopaminérgica encontrada na DP desencadearia aumento da atividade do NST, a qual desencadearia um aumento da inibição das vias talamocorticais mediada pelo GPi.

Na doença de Parkinson a degeneração dos neurônios dopaminérgicos da via nigro-estriatal desencadeia um desequilíbrio entre a via direta e indireta, fazendo com que a segunda fique hiperativa. A inibição da atividade talamocortical resultaria no surgimento da bradicinesia, rigidez e tremor característicos da DP⁵⁶.

Somente as alterações na taxa de disparo das vias eferentes não explicam completamente a fisiopatologia da doença de Parkinson. Mudanças complexas no processamento de informações, com sincronização neuronal anormal e acoplamento córtico-subcortical em bandas de frequências específicas também são importantes colaboradores para a gênese da doença⁵⁷. Na DP há um aumento nas descargas em salvas e na atividade oscilatória sincronizada entre neurônios, particularmente na frequência beta (15-30 Hz) que está relacionada a bradicinesia e rigidez. Diferentes manifestações clínicas seriam geradas por diferentes padrões oscilatórios no circuito núcleos da base-tálamo-cortical. Além das oscilações beta excessivas, observadas no GPe, núcleo subtalâmico e outros núcleos extra-estriatais, a ocorrência de atividade na frequência de 4 Hz no tálamo foi associada ao tremor^{58,59}.

Além da depleção dopaminérgica, a deposição difusa da patologia de Lewy está associada a múltiplas disfunções celulares e de outros neurotransmissores, como a noradrenalina, acetilcolina e serotonina, que estariam relacionadas ao desenvolvimento das manifestações não motoras⁶⁰. A própria dopamina estaria relacionada com a gênese de algumas manifestações não motoras, especialmente pelo seu efeito modulador nos circuitos cognitivos e mesolímbicos. Os substratos neuroanatômicos e neuroquímicos de grande parte das MNM da doença de Parkinson ainda são desconhecidos. As áreas cerebrais potencialmente envolvidas no desenvolvimento das manifestações não motoras incluem o locus coeruleus, o núcleo dorsal do vago, os núcleos da rafe no tronco encefálico, o hipotálamo, o tubérculo olfatório e regiões do córtex límbico e neocórtex, além do sistema nervoso autonômico periférico. Áreas do tronco cerebral acometidas nos estágios 1 e 2 de Braak, por exemplo, estariam envolvidas nas alterações do olfato, transtornos do sono e outras disfunções autonômicas⁶¹.

3.3 Manifestações Clínicas e Diagnosticas da Doença de Parkinson

Desde a antiguidade historiadores médicos descrevem manifestações clínicas encontradas no espectro do que atualmente conhecemos como doença de Parkinson. Em 1690 o médico húngaro Ferenc Pápai Páriz descreveu pela primeira vez não apenas o tremor, mas a bradicinesia, rigidez e instabilidade postural, bem como sua evolução progressiva e o início em idade avançada. Ele ainda relacionou o quadro como secundário a um transtorno do sistema nervoso central⁶². Infelizmente, sua monografia foi escrita em húngaro e acabou ignorada pela comunidade científica mundial.

O primeiro relato direcionado e detalhado sobre a doença de Parkinson na era moderna foi elaborado por James Parkinson em 1817. Na sua dissertação, baseada na observação clínica de seis indivíduos, ele relatou algumas das características mais importantes da DP. A presença de tremor, alterações na marcha e postura, além de sua lenta progressão foram notadas pelo autor. Ele também descreveu algumas manifestações consideradas atualmente como não motoras, como sialorreia, constipação intestinal, incontinência urinária e transtornos do sono⁶³. O documento de James Parkinson foi exaltado por Jean-Martin Charcot que sugeriu nomeá-la como doença de Parkinson. Charcot, por sua vez, fez importantes contribuições ao relato de James Parkinson. Ele reconheceu a presença da bradicinesia e rigidez como manifestações essenciais, assim como descreveu a presença de dor, acatisia, fadiga e comprometimento cognitivo nos pacientes^{64,65}. A diversidade de manifestações clínicas encontradas na doença de Parkinson foi notada desde seus primeiros relatos, porém apenas recentemente as manifestações não motoras da doença receberam a atenção merecida.

O processo de degeneração se inicia insidiosamente e precede o aparecimento de manifestações clínicas, dessa maneira a DP foi dividida em três fases de evolução: pré-clínica, prodrômica e clínica. A doença pré-clínica refere-se a um estágio no qual a neurodegeneração se iniciou, entretanto o paciente ainda não apresenta nenhum sinal ou sintoma evidente. Na fase prodrômica o paciente apresenta manifestações clínicas restritas às manifestações não motoras e portanto, não recebe o diagnóstico de DP conforme os critérios atuais⁶⁶. A perda do olfato, transtorno comportamental do sono REM, depressão, ansiedade e constipação intestinal precedem as manifestações motoras da doença de Parkinson em alguns anos⁵³. A DP clínica

propriamente dita é caracterizada pela presença de parkinsonismo neurodegenerativo, ou seja, bradicinesia progressiva associada a tremor de repouso, rigidez ou ambos⁶⁷.

O parkinsonismo pode ocorrer em uma série de enfermidades, assim sendo, uma vez definida sua presença, determina-se se ele é atribuído a doença de Parkinson através de critérios diagnósticos. Os mais utilizados são os do banco de cérebros da sociedade de Parkinson do Reino Unido (*UK Parkinson's Disease Society Brain Bank*) que foram desenvolvidos em 1988 para um estudo neuropatológico e adaptados para uso na comunidade, Quadro 1². Recentemente os critérios foram atualizados pela Sociedade Internacional de Parkinson e Transtornos do Movimento (MDS), que além de retirarem a presença de demência como critério de exclusão, incluíram biomarcadores e MNM como suporte diagnóstico³.

Quadro 1 - Critérios para o diagnóstico de doença de Parkinson segundo o banco de cérebros da sociedade de Parkinson do Reino Unido

I. Critérios necessários para o diagnóstico de DP
<ul style="list-style-type: none"> - Bradicinesia e ao menos um dos seguintes sintomas: - Rigidez muscular - Tremor de repouso 4 a 6 Hz avaliado clinicamente - Instabilidade postural não causada por distúrbios visuais, vestibulares, cerebelares nem proprioceptivos
II. Critérios negativos (excludentes) para DP
<ul style="list-style-type: none"> - História de acidente vascular cerebral de repetição - História de traumatismo craniano grave - História definida de encefalite - Crises oculogíricas - Tratamento prévio com neurolépticos - Remissão espontânea dos sintomas - Quadro clínico estritamente unilateral após 3 anos - Paralisia supranuclear do olhar - Sinais cerebelares - Sinais autonômicos precoces - Liberação piramidal com sinal de Babinski - Presença de tumor cerebral ou hidrocefalia comunicante - Resposta negativa a altas doses de Levodopa - Demência precoce - Exposição a 1-metil-4fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP)
III. Critérios de suporte positivo para o diagnóstico de DP (três ou mais são necessários para o diagnóstico)
<ul style="list-style-type: none"> - Início unilateral - Presença de tremor de repouso - Doença progressiva - Persistência de assimetria dos sintomas - Boa resposta à Levodopa - Presença de discinesias induzidas por Levodopa - Resposta à Levodopa por cinco anos ou mais - Evolução clínica de dez anos ou mais

As manifestações clássicas da DP estão relacionadas ao seu comprometimento motor, o qual tem princípio unilateral e progride mantendo a assimetria inicial, com um lado do corpo usualmente sendo mais acometido⁶⁸. Estudos sugerem que o lado de início dos sintomas motores e sua dominância manual seriam associadas a

gravidade da doença e ao padrão de acometimento neuropsiquiátrico apresentado pelo paciente. Pacientes com início da doença no hemisfério cerebral direito teriam depressão e ansiedade mais graves, enquanto pacientes com início no hemisfério cerebral esquerdo apresentariam transtornos cognitivos precoces⁶⁹.

As manifestações não motoras englobam um série de sinais e sintomas, como sonolência excessiva diurna, dor, fadiga, apatia, comprometimento cognitivo leve, urge-incontinência urinária, alterações visuais, alucinações, perda de peso, sudorese excessiva e disfunção erétil⁴. Elas tornam-se mais prevalentes com o tempo e são os principais determinantes da qualidade de vida dos pacientes, inclusive em fases precoces da doença^{6,70-72}. Estão relacionadas a institucionalização e reduzem a sobrevida dos mesmos. Em fases avançadas, a demência, disfagia e disautonomia por exemplo, tendem a dominar o quadro clínico dos pacientes⁵. Entretanto, as MNM são muitas vezes negligenciadas, não sendo identificadas pelos neurologistas em até 50% das consultas¹¹. Ferramentas foram desenvolvidas para minimizar esse problema e sistematizar sua avaliação clínica. A fim de se avaliar o impacto global das manifestações não motoras da doença de Parkinson, aferindo sua frequência e a intensidade, foi desenvolvida a escala de sintomas não motores (*Non Motor Symptoms Scale* [NMSS]). A escala também divide as manifestações em nove domínios: cardiovascular, sono e fadiga, humor e cognição, problemas de percepção e alucinações, atenção e memória, trato gastrointestinal, urinário, função sexual e a miscelânea que engloba perguntas relacionadas a dor, olfato, peso e suor. O uso da escala permite não só identificar as manifestações não motoras, mas também quantificar os efeitos de possíveis tratamentos⁷³.

Atualmente, as MNM têm dois papéis fundamentais na doença de Parkinson.

A identificação de manifestações prodrômicas da DP auxilia no desenvolvimento de terapias modificadoras da doença, que devem ser empregadas em fases onde o processo de neurodegeneração não esteja tão avançado. Além disso, o desenvolvimento de tratamentos voltados especificamente às manifestações não motoras teria um importante impacto na melhoria da qualidade de vida dos pacientes e de seus cuidadores⁷⁴.

A seguir detalhamos as manifestações não motoras mais frequentes na doença de Parkinson de acordo com os diferentes domínios da NMSS.

3.3.1 Alterações cardiovasculares

Hipotensão postural (HP) é definida como uma queda sustentada da pressão arterial sistêmica durante a ortostase após mudança postural. A HP pode ser causada por situações que levem a redução do débito cardíaco ou da resistência vascular periférica, como depleção volumétrica, perda sanguínea, insuficiência cardíaca e medicações. Na DP ela está relacionada a degeneração do sistema nervoso autonômico e consequente liberação anormal de noradrenalina dos terminais simpáticos, sendo agravada pelo uso contínuo de medicações potencialmente hipotensoras como a Levodopa⁷⁵.

Indivíduos recém diagnosticados com DP apresentam risco três vezes maior de hipotensão postural. Cerca de 65% dos pacientes desenvolvem HP durante os primeiros 7 anos de evolução da doença. Além do aumento na frequência, a intensidade dos sintomas tende a se agravar com o tempo. A ocorrência de HP está associada a idade avançada e ao fenótipo com predomínio de distúrbios de marcha e instabilidade postural (PIGD)⁷⁶.

A hipotensão postural pode desencadear tontura, síncope e quedas, comprometendo a qualidade de vida e a realização de atividades da vida diária. Pacientes com HP podem apresentar hipertensão supina concomitante, o que torna o tratamento desafiador. Diversos estudos investigam a relação da HP com o desenvolvimento de comprometimento cognitivo. Acredita-se que os mecanismos patológicos específicos da DP podem desencadear ambos, todavia a redução recorrente no fluxo sanguíneo cerebral também teria impacto negativo sobre as funções cognitivas⁷⁷.

3.3.2 Alterações do sono e fadiga

Os distúrbios do sono são frequentes na DP, acometendo quase 80% dos pacientes em fases avançadas da doença, incluem manifestações tanto diurnas quanto noturnas e são multifatoriais. Sintomas neuropsiquiátricos, como depressão e ansiedade estão associados à sua ocorrência, assim como medicações dopaminérgicas, alterações no ciclo sono-vigília e imobilidade noturna.

Cerca de 21% a 76% dos pacientes apresentam dificuldade para permanecer alerta e acordado durante o dia, a chamada sonolência excessiva diurna (SED). Alguns deles relatam ataques de sono nos quais o sono ocorre de maneira súbita e irresistível, não precedido de sonolência. A SED aumenta a carga econômica para os pacientes e seus cuidadores e o risco de acidentes ao dirigir, sendo intimamente relacionada ao uso de agonistas dopaminérgicos⁷⁸. Em contrapartida, pacientes com DP relatam mais frequentemente fragmentação do sono e despertares precoces, sendo que uma parcela relevante dos doentes desenvolve insônia crônica⁷⁹.

A síndrome das pernas inquietas (SPI) é um distúrbio neurológico comum que desencadeia privação de sono e estresse, caracterizado por um desejo de mover

as pernas. Pacientes com DP tem maior prevalência de SPI, a exposição a altas doses de agonistas dopaminérgicos estaria relacionada ao aumento da sua incidência em fases avançadas da doença⁸⁰.

As alterações do sono na doença de Parkinson englobam ainda o transtorno comportamental do sono de movimentos rápidos dos olhos (REM) e distúrbios respiratórios, como síndrome da apneia obstrutiva do sono.

A fadiga também é um sintoma comumente reportado, ocorrendo em cerca de metade dos pacientes com DP. Os pacientes com fadiga apresentam idade elevada, maior tempo de doença, dose equivalente de Levodopa e gravidade de doença, bem como maior associação a outras MNM neuropsiquiátricas. A fadiga pode restringir a carga horaria de trabalho, bem como a participação em atividades sociais, esportes e lazer⁸¹.

3.3.3 Alterações do humor e cognição

A ansiedade e depressão acometem cerca de 40% a 50% dos pacientes e frequentemente se manifestam anos antes do surgimento dos sintomas motores, o que sugere que estejam relacionados com as alterações patológicas e não apenas com o processo de aceitação da doença. Elas podem ocorrer isoladamente ou coexistir e tem impacto significativo na qualidade de vida. A ansiedade se apresenta como ansiedade generalizada, ataques de pânico ou fobia social e tende a se agravar nos períodos de maior comprometimento motor. A depressão na DP seria resultado de fatores psicológicos decorrentes da incapacidade aliados a fatores neurobiológicos, como disfunções no circuito límbico e de monoaminas no tronco cerebral⁸². Além da serotonina, alterações dopaminérgicas e noradrenérgicas estariam envolvidas na gênese dos sintomas depressivos⁸³.

A apatia é prevalente em pacientes com DP, quase 40% dos doentes apresentam falta de motivação, interesses reduzidos, perda de curiosidade, falta de espontaneidade, afeto e falta de preocupação. Apesar de estar frequentemente associada a depressão, pode ocorrer como fenômeno isolado. A apatia é altamente incapacitante, comprometendo o convívio social e as atividades da vida diária⁸⁴. A sua ocorrência, bem como a bradifrenia e depressão podem levar a diagnósticos imprecisos de comprometimento cognitivo, sendo que a avaliação cognitiva nesse subgrupo de pacientes deve ser cuidadosa e específica.

3.3.4 Problemas de percepção e alucinações

A prevalência relatada de psicose na DP varia entre 16% a 74%⁸⁵. Alucinações visuais têm sido associadas à presença de corpos de Lewy no lobo occipital e nos neurônios retinianos, além da degeneração de células amácrinas e perda do papel regulador dos receptores dopaminérgicos no olho. Ademais, o uso de medicações anti-parkinsonianas aumenta o risco de ocorrência em indivíduos susceptíveis⁸⁶.

A psicose tem um impacto potencialmente devastador no paciente com DP. Ela está associada a ocorrência de outras manifestações não motoras, deterioração da qualidade de vida e aumento da mortalidade. Um amplo espectro de sintomas é descrito e inclui alucinações menores, alucinações visuais bem estruturadas, delírios e alucinações em outras modalidades sensoriais; auditivas, olfativas, gustativas e alucinações táteis. A diplopia seletiva, aquela que se restringe a um único objeto é indicativa de alucinação visual, a despeito de possível comprometimento oculomotor ou visual concomitante⁸⁷.

3.3.5 Atenção e memória

O comprometimento cognitivo progressivo é a mais impactante MNM descrita na doença de Parkinson. Falhas cognitivas são descritas mesmo em fases prodrômicas, sendo que a demência relacionada a DP pode acometer até 80% dos pacientes com mais de 10 anos de doença⁸⁸.

A característica principal do comprometimento cognitivo em fases precoces da doença é a disfunção executiva. O paciente também apresenta comprometimento em atenção, velocidade de processamento e fluência verbal, que estariam relacionadas a deficiência dopaminérgica em vias frontoestriatais. A demência em fases avançadas por sua vez, seria independente da disfunção dopaminérgica e decorrente da deposição de corpos de Lewy em regiões corticais posteriores, notadamente nos lobos parietal e temporal aliada a intensa degeneração de neurônios colinérgicos. Neste estágio, funções visuo-espaciais construtivas e de reconhecimento, memória semântica e episódica estariam afetadas⁸⁹.

3.3.6 Trato gastrointestinal

O trato gastrointestinal pode ser acometido em toda sua extensão como resultado de alterações funcionais e estruturais. As manifestações clínicas englobam a disfagia, sialorreia, além de constipação intestinal. Tais sintomas afetam negativamente a qualidade de vida, desencadeando complicações potencialmente fatais, como aspiração, desnutrição, megacólon e obstrução intestinal⁹⁰.

3.3.7 Trato urinário

A ocorrência de manifestações disautonômicas é descrita na DP particularmente em fases avançadas. Abrangem alterações cardiovasculares e em trato gastrointestinal mencionadas anteriormente, assim como disfunções urinárias e sexuais.

A disfunção urinária na DP inclui noctúria, aumento da frequência e urgência de micção, os quais estão associadas à hiper-reflexia do musculo detrusor⁸⁹.

3.3.8 Função sexual

Disfunção sexual ocorre em cerca de 19,6% dos pacientes. Nos homens, disfunção erétil e ejaculação precoce foram os problemas mais relatados. As mulheres, por sua vez, queixam-se de enrigecimento vaginal, perda de lubrificação, micção involuntária, ansiedade e inibição.

A DP está associada a redução na libido, entretanto o uso de medicações dopaminérgicas, em especial os agonistas dopaminérgicos, está relacionado ao desenvolvimento de comportamento sexual compulsivo⁹¹.

3.2.9 Dor, olfato, peso e suor

A dor pode se manifestar em até 85% dos pacientes com DP. Ela está associada a múltiplas causas, podendo ser musculoesquelética e neuropática por exemplo, além de flutuar de acordo com o estado motor⁷⁰.

A hiposmia ocorre em cerca de 90% dos pacientes com DP. Estaria associada a distribuição e disseminação dos corpos de Lewy na DP a partir do bulbo olfatório e por conseguinte é uma das manifestações não motoras mais precoces da doença⁵⁰.

Duração da doença, idade avançada e sexo feminino estão associados à perda de peso apresentada por pacientes com DP. A etiologia é provavelmente multifatorial, incluindo comprometimento do olfato e paladar, disfagia, gastroparesia, náusea e hiporexia. Ademais, movimentos hipercinéticos como tremores e discinesia levariam a gasto calórico excessivo, contribuindo para o emagrecimento⁸⁹.

Distúrbios da sudorese, hipoidrose ou em particular hiperidrose, foram relatados em 64% dos pacientes com DP. Problemas de transpiração tendem a acompanhar as flutuações motoras, ocorrendo predominantemente nos períodos de maior comprometimento motor ou na presença de discinesias⁹².

3.4 Tratamento da Doença de Parkinson

A doença de Parkinson tem carácter progressivo. Apesar de ainda não existirem tratamentos modificadores de doença disponíveis, as terapias sintomáticas são efetivas e melhoram tanto a incapacidade quanto a qualidade de vida dos pacientes. O tratamento da DP baseia-se no uso de medicações, reabilitação e em casos seleccionados, neurocirurgia funcional⁶⁸.

O tratamento farmacológico está fundamentado em estratégias de reposição da dopamina, com medicações que atuam em diferentes etapas do seu metabolismo e visam a melhora das manifestações motoras da doença de Parkinson. A Levodopa foi introduzida na década de 1960 e revolucionou o tratamento da DP. Ainda hoje é a droga mais eficaz no controle motor, sendo utilizada em combinação à inibidores da descarboxilase de ácidos aromáticos (AADC), Benserazida ou Carbidopa, que evitam a sua metabolização periférica e aumentam a sua biodisponibilidade⁹³. Enquanto os

inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT) como a Entacapona aumentam a disponibilidade pré-sináptica da dopamina, os inibidores da monoamina oxidase B (MAO-B) como a Rasagilina e a Selegelina, aumentam a sua disponibilidade na fenda sináptica. Os agonistas dopaminérgicos, por sua vez, atuam diretamente nos receptores pós-sinápticos da dopamina⁹⁴. As medicações anti-parkinsonianas auxiliam no tratamento de algumas manifestações não motoras como depressão, apatia, insônia e fadiga¹².

Os benefícios da Levodopa são observados em todos os estágios da doença e podem ser particularmente notáveis em pacientes com DP precoce, onde a droga controla as manifestações motoras de maneira estável e duradoura⁹⁵. Entretanto, a terapia dopaminérgica crônica está relacionada ao desenvolvimento de complicações motoras potencialmente incapacitantes, caracterizadas por flutuações motoras e discinesias induzidas pela Levodopa⁹⁶. Cerca de 40% dos pacientes desenvolvem complicações motoras dentro de 4 a 6 anos de doença⁹⁷, sendo que praticamente todos os pacientes com doença de Parkinson tratados com Levodopa irão apresentar complicações motoras durante a sua evolução⁹⁸. Os pacientes podem alternar períodos nos quais não notam efeito da medicação, com exacerbação da rigidez, bradicinesia e tremor, os períodos em *OFFmed*; com períodos nos quais eles respondem à medicação e apresentam boa mobilidade, períodos em *ONmed*⁹⁹.

As flutuações motoras se referem às oscilações entre períodos em *ON* e em *OFF* que ocorrem ao longo do dia. Elas englobam por exemplo, o encurtamento da duração do efeito da medicação, o atraso para o início do efeito e ausência de efeito de uma dose. As discinesias são movimentos involuntários que podem ser coreicos ocorrendo usualmente no período de pico do efeito da Levodopa ou distônicos,

muitas vezes dolorosos, associados à falta de efeito da medicação⁹⁹. Os principais fatores de risco para desenvolvimento de flutuações motoras e discinesias são altas doses de Levodopa, idade precoce e gravidade da doença. Algumas estratégias podem ser utilizadas para se evitar, postergar ou amenizar a ocorrência das complicações motoras. A principal delas seria o uso de doses menores da Levodopa. A associação de agonistas dopaminérgicos ou outras medicações anti-parkinsonianas é recomendada a fim de garantir a melhora clínica minimizando a utilização da Levodopa. O uso de medicamentos de liberação contínua também reduziria a ocorrência e intensidade. A Amantadina, com ação antagonista nos receptores do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) do glutamato, é eficaz no tratamento das discinesias de pico de dose¹⁰⁰. As flutuações motoras e discinesias estão relacionadas a redução do tempo durante o qual o paciente apresenta controle satisfatório das manifestações motoras, aumentando sua incapacidade e comprometendo sua qualidade de vida, uma vez instaladas tem difícil manejo clínico.

Os pacientes também podem apresentar flutuações não motoras no período de *OFF* medicamentoso, com exacerbação especialmente das manifestações cognitivas e neuropsiquiátricas, fortalecendo o papel modulatório dopaminérgico em algumas MNM. O desconforto, incapacidade e estigma relacionados a piora do estado motor também justificariam a piora concomitante da ansiedade, fadiga, dificuldade de concentração e raciocínio¹⁰¹.

O tratamento dopaminérgico também está associado ao desenvolvimento de fenômenos comportamentais como a síndrome de desregulação dopaminérgica, na qual os pacientes tomam doses extras de Levodopa compulsivamente, sem relação com seu estado motor. O uso de agonistas dopaminérgicos estaria especialmente

relacionado aos transtornos de controle de impulso (TCI), nos quais o paciente impulsivamente ou compulsivamente desenvolve comportamentos de recompensa como a hipersexualidade, jogo e compras patológicos, hiperfagia e o *punding*, que consiste em comportamentos repetitivos, complexos e não produtivos, como montar e desmontar objetos sem propósito definido⁹⁶.

Tratamentos não dopaminérgicos, cujos alvos incluem outros sistemas potencialmente envolvidos na DP como o glutamatérgico, adrenérgico, adenosina, serotoninérgico, histamínico, opioide e colinérgico tem sido amplamente estudados¹⁰². As terapias não dopaminérgicas seriam opções tanto para o controle das manifestações motoras quanto não motoras da doença. A lista de medições potenciais é extensa e inclui os antagonistas da adenosina A_{2A} como adjuvante nas flutuações motoras; a própria Amantadina para as discinesias; medicações serotoninérgicas nas alucinações; anticolinérgicas na sialorreia; mineralocorticoides e agentes adrenérgicos para hipotensão ortostática; anti-muscarínicos para urge-incontinência urinária, e medicamentos pró-cinéticos para melhorar a constipação. Não podemos deixar de citar os antidepressivos e os inibidores da acetilcolinesterase que são utilizados no controle dos transtornos do humor e demência respectivamente¹⁰³.

Mesmo contando com um vasto arsenal medicamentoso, os pacientes podem evoluir com controle insatisfatório das manifestações clínicas, apresentando flutuações motoras e discinesia incapacitantes, intolerância a medicações ou mesmo tremor refratário. Neste contexto a neurocirurgia funcional estaria indicada como tratamento complementar.

3.5 Tratamento Cirúrgico da Doença de Parkinson

A introdução da neurocirurgia estereotactica ocorreu em 1947, através do neurologista Ernest Spiegel e do neurocirurgião Henry Wycis na Filadélfia¹⁰⁴. O primeiro procedimento realizado foi uma palidotomia em um paciente com doença de Huntington. O entendimento de que os núcleos da base estariam relacionados com o movimento, bem como os estudos cirúrgicos de Meyers e o relato de Cooper de melhora do parkinsonismo após a oclusão da artéria coroídea durante uma pedunculotomia contribuíram para estabelecer o globo pálido como alvo inicial¹⁰⁵. A palidotomia para o tratamento da doença de Parkinson foi então adotada em todo o mundo, porém no final da década de 1950 ela foi preterida em favor da talamotomia, que seria um procedimento mais seguro e com maior eficácia no tratamento do tremor¹⁶. O advento da Levodopa e seu impressionante benefício clínico interrompeu as cirurgias para a DP. Em meados da década de 1980, Laitinen reintroduziu a palidotomia conforme a técnica de Leksell. Em 1952, Lars Leksell gradualmente mudou seu alvo do clássico anterodorsal, para a parte posteroventral do pálido, no local onde a fascículo lenticular se inicia. A técnica posteroventral mostrou-se altamente eficaz na maioria das manifestações parkinsonianas, incluindo as discinesias induzidas por Levodopa e este procedimento se difundiu novamente^{15,106}.

Desde o princípio, a estimulação elétrica intraoperatória vem sendo utilizada para a exploração e localização do alvo nas neurocirurgias estereotacticas. Durante os procedimentos cirúrgicos pioneiros para tratamento de tremor, vários especialistas relataram a piora do tremor com a estimulação em baixa frequência, enquanto a estimulação de alta frequência resultaria na sua redução. Nos anos 1960, implantes de eletrodos externos foram utilizados durante semanas ou meses para estimulação

intermitente e avaliação dos alvos com as melhores respostas, antes da ablação definitiva. No início dos anos 1970, Bechtereva tratava pacientes com DP usando "estimulação elétrica terapêutica" através de eletrodos implantados no tálamo ventrolateral por até 1,5 anos. No final dos anos 1970 e início dos anos 1980, o termo estimulação cerebral profunda foi cunhado e a estimulação em alta frequência com sistemas cronicamente implantados era utilizada majoritariamente no tratamento de dor^{107,108}. O artigo de 1987, publicado por Benabid e Pollak sobre estimulação talâmica crônica para tratamento do tremor marca o início da era moderna da estimulação cerebral profunda, uma vez que demonstrou melhora clínica similar à da ablação, com potencial redução de efeitos colaterais¹⁰⁹.

As décadas de 1980 e 1990 trouxeram grandes avanços no entendimento anatômico e fisiológico dos núcleos da base bem como da fisiopatologia da doença de Parkinson. O grupo de Mahlon DeLong descreveu os circuitos funcionais segregados nos núcleos da base, bem como a hiperatividade do núcleo subtalâmico na DP⁵⁵. A melhora clínica apresentada com a lesão do NST em macacos parkinsonianos deu embasamento para a utilização deste alvo no tratamento da doença¹⁸. O primeiro artigo sobre a estimulação cerebral profunda no núcleo subtalâmico para DP descreveu um caso de cirurgia unilateral e foi publicado pela equipe de Grenoble em francês em 1993, o segundo artigo descrevendo três pacientes operados bilateralmente foi publicado 1995^{110,111}. A ECP-NST revolucionou o tratamento da DP uma vez que poderia ser realizada bilateralmente em um único procedimento e se mostrou mais eficaz no controle da bradicinesia, rigidez e tremor do que a terapia medicamentosa otimizada em pacientes com DP avançada^{26,112,113}. Diversos estudos se seguiram consolidando os benefícios da ECP, inclusive

demonstrando a eficácia da estimulação do globo pálido interno no tratamento da DP¹¹⁴. Atualmente a ECP assumiu a supremacia das técnicas cirúrgicas utilizadas no tratamento da doença de Parkinson pela sua eficácia, reversibilidade e segurança¹¹⁵. Os efeitos colaterais, bem como os efeitos terapêuticos podem ser controlados através de ajustes nos parâmetros da programação da estimulação. Entretanto, determinar os parâmetros ideais para cada paciente pode levar tempo e múltiplas consultas de acompanhamento.

De um modo geral, os candidatos ideais à ECP têm doença de Parkinson idiopática com excelente resposta a Levodopa, mas apresentam complicações motoras de difícil manejo clínico. A elegibilidade do paciente para cirurgia é determinada por avaliações multiprofissionais rigorosas, que devem ser realizadas em centros especializados¹¹⁶. A resposta a Levodopa é o principal fator preditivo de melhora das manifestações motoras com a estimulação¹¹⁷. Dessa maneira, utilizamos o teste de resposta dopaminérgica tanto como preditor de melhora, quanto como critério de suporte para confirmação do diagnóstico de DP. Nele a resposta a Levodopa é avaliada objetivamente através de escalas específicas antes e após uma dose de sobrecarga da medicação¹¹⁸. O tremor incapacitante resistente à Levodopa é considerado uma exceção, uma vez que a melhora com a cirurgia é usualmente superior à do medicamento. Pacientes com intolerância aos efeitos colaterais das medicações também são bons candidatos à ECP. O principal fator de exclusão para a realização da cirurgia é a demência. Nos pacientes com condições psiquiátricas instáveis, o procedimento cirúrgico geralmente é adiado até que o quadro esteja estabilizado¹¹⁶.

A ECP envolve a aplicação de campos elétricos precisos em estruturas anatômicas profundas específicas no sistema nervoso central. Os alvos cerebrais mais

utilizados no tratamento da doença de Parkinson são o núcleo subtalâmico e o globo pálido interno, uma vez que ambos melhoram as manifestações cardinais da DP⁹⁴.

O núcleo subtalâmico é uma estrutura densa, biconvexa, com cerca de 8 a 11 milímetros de comprimento, localizada abaixo do tálamo¹¹⁹. Ele é circundado por feixes densos de fibras mielinizadas, como a cápsula interna, campos de Forel, pedúnculo cerebelar, além da substância negra e o núcleo rubro⁵⁷. O NST é dividido somatotopicamente em três áreas: límbica, associativa e motora. A área motora do núcleo está localizada nas regiões dorsolaterais do NST rostral e no seu terço caudal. O núcleo subtalâmico é composto majoritariamente por fibras aferentes glutamatérgicas, além de possuir interneurônios gabaérgicos que representam 7,5% das suas células¹²⁰. Os contatos dos eletrodos usados para ECP na DP são frequentemente alocados perto da borda dorsal do núcleo, na região dorsolateral. Além de fazer parte do território motor, esta região é caracterizada pela presença de aglomerados celulares de alta densidade. Devido à suas conexões e características citoarquitetônicas a estimulação elétrica do NST potencialmente modula a ação de fibras da via excitatória hiperdireta córtico-NST, fibras palidofugais posteriores, axônios aferentes inibitórios provenientes do GPe e os próprios interneurônios gabaérgicos, fibras excitatórias eferentes para o estriado, GPi, GPe e tronco cerebral, bem como as fibras modulatórias aferentes do tronco cerebral¹²⁰.

O globo pálido é composto por dois segmentos, o globo pálido externo e um segmento medial menor, o GPi. O GPi é subdividido em segmento medial e lateral pela lâmina medular acessória. Os corpos neuronais são escassamente distribuídos por todo o núcleo, por onde passa uma quantidade significativa de fibras mielinizadas, conferindo-lhe um aspecto pálido. A alta densidade de eferências sinápticas para cada neurônio palidal é uma característica de sua citoarquitetura¹²¹. Os neurônios do GPi são

majoritariamente gabaérgicos. Ele recebe principalmente fibras do estriado, núcleo subtalâmico e GPe, e projeta fibras especialmente aos núcleos ventral anterior e lateral do tálamo. Uma subpopulação de neurônios do GPi também fornece aferências inibitórias para o estriado, inervando seletivamente os interneurônios gabaérgicos que, por sua vez, inervam neurônios medio espinhosos¹²². O GPi também apresenta uma distribuição funcional somatotópica, as fibras sensitivo-motoras estão localizadas nos seus dois terços ventrolaterais. O eletrodo de ECP usualmente é alocado na região ventromedial e por ser um núcleo mais volumoso do que o NST, a estimulação de diferentes contatos pode desencadear respostas discrepantes. A estimulação dos contatos ventrais situados na margem ventral do GPi por exemplo, melhora a discinesia e a rigidez, porem bloqueia o efeito anti-acinético da Levodopa, enquanto que a estimulação dos contatos mais dorsais situados na borda dorsal do GPi ou no GPe melhoram moderadamente a acinesia e podem induzir discinesias¹²³.

A ECP é um tratamento reconhecidamente eficaz, melhorando função motora, qualidade de vida e tempo em *ON* sem discinesias incapacitantes. Em pacientes com doença de Parkinson avançada a melhora é superior à da terapia medicamentosa otimizada¹¹². O núcleo subtalâmico é o alvo mais utilizado em nosso meio devido aos relatos de superioridade na melhora motora e maior redução na dose dos medicamentos em comparação com o GPi. No entanto, apenas um estudo randomizado demonstrou resultados superiores sobre as manifestações motoras com a ECP-NST sobre a ECP-GPi²¹. Não foi observada diferença significativa na avaliação motora nos demais estudos aleatorizados^{22,124,125}.

Em relação as manifestações não motoras a definição do melhor alvo é ainda mais controversa, uma vez que estudos controlados voltados para o assunto são

escassos. Dados comparativos sugerem discreto declínio cognitivo com a ECP, sendo que foram observadas diferenças em alguns testes cognitivos entre o GPi e o NST. Os achados sugerem um declínio maior na velocidade mental, atenção e potencialmente na linguagem após a ECP no NST. Entretanto as diferenças são sutis e ainda não está claro se existe correlação com a funcionalidade dos pacientes^{27,26}. A maioria dos estudos avaliam os efeitos da estimulação no NST, com benefícios demonstrados no impacto global das manifestações não motoras e nas flutuações não motoras. Estudos não controlados sugerem benefício da ECP do NST na qualidade do sono noturno, dor, disautonomia e perda de peso¹²⁶.

Apesar de extensas pesquisas e diversas teorias propostas, os mecanismos exatos de ação da ECP ainda são desconhecidos. O consenso entre os especialistas é de que a estimulação elétrica substitui a atividade neuronal anormal por um padrão de atividade alternativo menos deletério, através de efeitos em íons, proteínas, células e por fim nos circuitos cerebrais. Dessa maneira, a ECP seria efetiva nas doenças decorrentes de vias disfuncionais, como a própria doença de Parkinson¹²⁷.

A estimulação elétrica teria um efeito neuromodulatório imediato, posteriormente induziria plasticidade sináptica e em última análise estaria envolvida na reorganização anatômica. Essa teoria é sustentada pelo fato de que diferentes manifestações clínicas podem ter diferentes latências de resposta à estimulação. Por exemplo, enquanto o efeito no tremor é quase imediato, ele pode demorar dias nas manifestações axiais¹²⁸.

A ECP cria um campo elétrico local cuja magnitude depende dos parâmetros de estimulação aplicados e das características do tecido neural que envolve o eletrodo. O campo elétrico atua predominantemente em axônios e dendritos perto do

eletrodo; a soma, por sua vez, apresenta limiares de estimulação muito elevados. Se suficiente, o estímulo aplicado no axônio deflagra um potencial de ação que se propaga tanto ortodromicamente quanto antidromicamente e induz a liberação não seletiva de neurotransmissores ao longo da rede ativada¹²⁹.

O tipo de neurotransmissor liberado no meio extracelular depende do local estimulado, sendo que ele pode ser determinado diretamente através da microdiálise realizada durante neurocirurgias estereotáticas funcionais¹³⁰. Um estudo realizado pela nossa equipe, por exemplo, demonstrou um aumento significativo nos níveis de dopamina durante a estimulação em alta frequência do globo pálido em um grupo de pacientes³⁵. Outros estudos utilizando a microdiálise em humanos corroboram a hipótese de que a estimulação elétrica axonal deflagra um potencial de ação e consequente liberação de neurotransmissores, que pode acontecer no local da estimulação ou em outra topografia que faça parte do circuito ativado. Foi evidenciado aumento significativo no monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) no GPi e na substância negra (SN) durante a estimulação do NST, um indicativo de aumento do glutamato^{32,33,131}. Numerosos estudos em modelos animais também investigaram o impacto da ECP no tônus do glutamato e do GABA nos núcleos da base¹²⁷.

Como a estimulação em alta frequência apresentou um efeito terapêutico similar ao da cirurgia ablativa, especulou-se que a ECP funcionaria como uma lesão reversível pela inibição de neurônios ao redor do eletrodo. O conceito de despolarização em bloco foi definido como o estado no qual as células sofrem despolarização com uma abolição quase completa de potenciais de ação espontâneos. Registros intraoperatórios em humanos tanto no GPi quanto NST demonstraram a

diminuição das taxas de disparo neuronal durante a estimulação^{30,132}. Estudos feitos durante a estimulação GPi mostraram que a inativação neuronal ocorre cerca de 100 milissegundos após o início da estimulação, o que suporta a hipótese de que a inibição ocorra através da liberação do neurotransmissor inibitório GABA a partir dos aferentes estriatais e do GPe para o GPi. Uma vez que o NST também recebe fibras aferentes e possui interneurônios gabaérgicos extrapola-se que os mecanismos responsáveis pela inativação neuronal sejam similares aos do GPi. Entretanto, a liberação de GABA durante a estimulação elétrica em humanos ainda não foi demonstrada objetivamente¹²⁸.

O resultado final é um conjunto complexo e integrado de efeitos locais e à distancia cujas características específicas dependerão dos atributos anatômicos e fisiológicos do alvo estimulado, sendo que a ECP pode ter efeito inibitório através da liberação de GABA ou excitatório através da liberação de glutamato ao longo de todo o circuito¹³³.

Aliado a tais alterações, a ativação das vias axonais desencadeia mudanças na taxa e no padrão de disparo neuronal nas estruturas que recebem essas projeções. Os padrões de disparo modificados com a estimulação podem ser decorrentes da liberação de neurotransmissores, alterações na atividade metabólica e mudanças plásticas. Diversos estudos em modelos animais e em pacientes com DP mostraram que a estimulação em alta frequência reduz as oscilações patológicas na frequência beta. A melhora do ritmo beta ocorre também com o uso da Levodopa e esta associado a melhora clínica de rigidez e bradicinesia¹³⁴.

4 Métodos

4.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo prospectivo, comparativo, aleatorizado (1:1) e encoberto, realizado como fruto da colaboração interinstitucional do Hospital das Clínicas da FMUSP (HCFMUSP) com o Hospital Sírio Libanês e financiado por esse último através de um projeto filantrópico institucional.

O estudo e o termo de consentimento livre e esclarecido correspondente foram aprovados pelo Departamento de Neurologia do HCFMUSP e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP, registro on-line 13716, número do parecer: 1.172.993, assim como na Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Sírio-Libanês de São Paulo. O estudo também foi registrado no ClinicalTrials.gov sob o número NCT02647372 (Anexos A e B).

Os pacientes foram recrutados no período de fevereiro de 2013 a dezembro de 2014, no Ambulatório de Transtornos do Movimento do Instituto Central e no Ambulatório de Neurocirurgia Funcional do Instituto de Psiquiatria, ambas unidades do Complexo do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Após a triagem, os pacientes eram encaminhados ao Hospital Sírio-Libanês para realização de exames de imagem pré-operatórios, o procedimento cirúrgico, bem como avaliações pós-operatórias e de seguimento clínico.

4.2 Critérios de Inclusão

- a) Pacientes com diagnóstico clínico de Doença de Parkinson Idiopática conforme os critérios internacionais em fase intermediária ou avançada e que apresentem complicações relacionadas ao uso prolongado de L-dopa ou com tremor refratário a medicação;
- b) Pacientes que possam ser anestesiados ou em que a anestesia local ou geral não incorra em risco maior que o esperado na população geral;
- c) Pacientes intelectualmente aptos compreender e assinar o termo de consentimento.

4.3 Critérios de Exclusão

- a) Idade inferior a 18 anos.
- b) Impossibilidade de consentir sua participação no estudo.
- c) Pacientes que apresentem evidências de quadro demencial ou perdas cognitivas que comprometam suas atividades diárias, ou mesmo demência diagnosticada.
- d) Pacientes que apresentem comprometimento grave de equilíbrio, deglutição e fala relacionados à doença de Parkinson sendo que estes sintomas permaneçam mesmo em vigência de doses terapêuticas de medicações antiparkinsonianas.
- e) Pacientes em vigência do tratamento com anticoagulantes ou anti-agregantes plaquetários.
- f) Pacientes com anormalidades anatômicas encefálicas que impossibilitem o acesso para o implante de eletrodos (ex. tumores cranianos ou intracranianos ou cistos).

- g) Pacientes com infecção não-controlada ou outras condições médicas pré-existentes não-controladas (ex. diabetes descompensada, hipertensão arterial, pneumopatia ou cardiopatia sintomáticas).
- h) História de isquemia miocárdica primária ou secundária, insuficiência cardíaca congestiva, arritmia cardíaca ou bloqueio de ramo refratários ao tratamento.
- i) Tratamento concomitante com outras drogas experimentais.
- j) Mulheres grávidas ou em fase de amamentação.
- k) Condições psicológicas, familiares, sociológicas ou geográficas que impossibilitem o acompanhamento médico pós-operatório.

4.4 Avaliações Clínicas

A avaliação pré-operatória contou com uma avaliação por neurologista e uma por neuropsicóloga ambas especializadas em transtornos do movimento. Exames de imagem (tomografia computadorizada de crânio e ressonância magnética do crânio), hemograma completo, eletrólitos séricos, ureia, creatinina e testes de coagulação, além de eletrocardiograma e radiografia de tórax também foram realizados como parte da rotina clínica de pré-operatório.

Os pacientes foram reavaliados pela neurologista e pela neuropsicóloga através das mesmas escalas seis meses após o procedimento cirúrgico, e novamente pela neurologista um ano após a cirurgia. As avaliações pós-operatórias foram realizadas com a estimulação cerebral ligada.

4.4.1 Avaliação neurológica

A avaliação neurológica incluiu a coleta de história clínica completa, exame físico e neurológico, realização de teste de resposta dopaminérgica e aplicação de uma bateria de escalas específicas (Anexos C e D).

O teste de resposta dopaminérgica foi realizado a fim de se aferir o grau de resposta do indivíduo à terapia dopaminérgica e consequentemente prever a resposta a ECP, além de corroborar o diagnóstico e estágio da doença. O paciente foi avaliado sem medicação (*OFF* medicamentoso) por ao menos 12 horas e no seu melhor efeito da medicação (*ON* medicamentoso) após uma dose de sobrecarga de Levodopa. A parte motora da escala unificada de doença de Parkinson (Escala unificada de doença de Parkinson [UPDRS] parte III) foi aplicada nos dois momentos, uma melhora da pontuação superior a 33% foi considerada positiva e o paciente poderia ser considerado para a cirurgia.

Além da UPDRS parte III foram aplicadas escalas de comprometimento pela doença (escala de Hoehn & Yahr), qualidade de vida (questionário da doença de Parkinson [PDQ-39]), atividades da vida diária (escala de Schwab e England e UPDRS parte II), flutuações motoras e discineias (UPDRS parte IV e escala unificada de discinesia [UDysRS], parte histórica).

A avaliação das manifestações não motoras foi realizada através da escala de sintomas não motores (NMSS) e seus domínios, UPDRS parte I para avaliação de humor e cognição e o questionário para distúrbios impulsivos-compulsivos (QUIP-S) para transtornos de controle de impulso.

As medicações em uso foram convertidas em dose equivalente de Levodopa¹³⁵.

4.4.2 Avaliação neuropsicológica

O principal objetivo da avaliação neuropsicológica foi identificar demência ou comprometimento cognitivo significativo, e para isso, foram utilizados o mini-exame do estado mental (MEEM), avaliação cognitiva de Montreal (MoCA), Mattis, fluência verbal e teste de aprendizagem auditiva-verbal de Rey (RAVLT). Os testes foram aplicados com o paciente sempre em seu melhor estado motor.

4.5 Implante dos Eletrodos e o Procedimento Cirúrgico

Os procedimentos foram realizados por equipe neurocirúrgica, neurofisiológica e anestesiológica especializadas em neurocirurgia funcional com experiência em cirurgia estereotáctica e eletrofisiológica intraoperatória. Os procedimentos relacionados à microdiálise foram realizados por uma bióloga e neurocirurgião com experiência na aplicação da técnica.

As cirurgias foram realizadas no Hospital Sírio Libanês conforme procedimento habitual, exceto pelo uso de um sistema de halos isocêntricos (TM03 Micromar/BMS-125E Bramsys) com dois meios-arcos que permitiam procedimentos bilaterais simultâneo. Durante a cirurgia foi realizada microdiálise em seis pacientes consecutivos submetidos a NST-ECP e quatro pacientes consecutivos submetidos à implantação de GPi-ECP.

4.5.1 Procedimento de implante de eletrodos cerebrais

Os procedimentos de implante dos eletrodos cerebrais foram realizados de acordo com a descrição a seguir:

- a) Realização de ressonância magnética do crânio com sequências especiais para visualização dos alvos e de vasos sanguíneos (7 a 12 minutos).
- b) Fixação do halo estereotático no crânio do paciente sob anestesia local e/ou sedação leve (3 a 5 minutos).
- c) Realização de estereotomografia (tomografia com o halo estereotático) do crânio (3 a 5 minutos).
- d) Realização de fusão de imagens de estereotomografia e ressonância magnética e cálculos estereotáticos computacionais de coordenadas tridimensionais, incluindo o ponto de entrada e ângulo do trajeto do eletrodo e o alvo propriamente dito (etapa realizada enquanto o paciente é encaminhado ao centro cirúrgico e acomodado na sala cirúrgica (15 a 20 minutos).
- e) Administração de antibiótico profilaxia e assepsia conforme as normas do Hospital (5 a 7 minutos).
- f) Anestesia local com lidocaína 2%, incisões curvas com 3 cm de comprimento e trepanações subjacentes com 6 mm de diâmetro nos locais designados no planejamento estereotático (10 a 20 minutos).
- g) Mapeamento fisiológico baseado na inserção de cânula guia e microeletrodo de registro neuronal múltiplo e realização de tarefas manuais voluntárias de controle motor e determinação do alvo para o implante (60 a 90 minutos).

- h) Inserção do eletrodo implantável de estimulação e de sondas de microdialise, coleta de material dialisado e testes com estimulação elétrica e avaliação do exame neurológico intraoperatório para determinação de limiares de estimulação (70 a 80 minutos).
- i) Avaliação de localização dos eletrodos com radioscopia intraoperatória, fixação e sepultamento temporário de sua extremidade extracraniana no tecido subperiosteal (5 a 15 minutos).
- j) Retirada do halo estereotáctico e realização de procedimento de anestesia geral intravenosa (15 a 20 minutos) para o procedimento a seguir.
- k) Assepsia, reabertura de incisões cefálicas, conexão dos eletrodos às extensões e sua tunelização subcutânea do crânio até a loja subcutânea criada na região peitoral após incisão na região infraclavicular onde é conectada ao gerador de pulsos implantável (30 a 40 minutos).
- l). Impedanciometria intraoperatória para teste e certificação de conexões do sistema de estimulação.
- m) Recuperação pós-operatória e internação de dois dias para avaliação neurológica e início da programação da estimulação.

4.5.2 Interrupção do procedimento

- a) Alteração do exame neurológico intraoperatório durante o mapeamento fisiológico ou impossibilidade de comunicação com o paciente.
- b) Complicações da anestesia local ou geral que justifiquem a interrupção do procedimento.
- c) Desejo do paciente.

4.6 Microdialise Intraoperatória e Avaliação dos Níveis de Neurotransmissores e Aminoácidos

Para avaliar os níveis de neurotransmissores e aminoácidos liberados durante o procedimento foram utilizadas sondas de microdialise inseridas através do trajeto habitual da cânula guia e eletrodos de estimulação cerebral profunda. Duas sondas de dialise foram posicionadas no hemisfério cerebral contralateral ao lado do corpo mais sintomático, uma no NST e outra no tálamo quando o alvo cirúrgico era o NST, ou GPi e putâmen nas cirurgias cujo alvo era o GPi. A localização das sondas foi definida durante a programação cirúrgica, baseada nas coordenadas estereotáticas e confirmada através do microregistro intraoperatório.

A sonda de microdialise consiste em uma cânula de aço inoxidável biocompatível com espessura de 500 μm (diâmetro interno de 151 μm) que possui em sua extremidade, uma membrana de diálise de 3 mm e porosidade de 50 kDa. Na extremidade oposta à membrana, existe uma bifurcação, na qual se inserem o tubo de entrada (que se conecta a bomba de infusão e permite a entrada da solução de ringer) e o tubo de saída (por onde o dialisado é coletado). As membranas possibilitam a troca de moléculas entre o tecido nervoso da estrutura desejada e o meio interno da membrana (ocupado por solução de ringer lactato). É importante salientar que a sonda não permite a passagem de volume, mas sim, apenas a troca de moléculas por diferença de concentração.

No momento da coleta do dialisado, os tubos de polietileno da sonda de microdialise foram conectados a um sistema de braços e comutadores, que permitem a conexão desses tubos com uma seringa de microinfusão (entrada da solução de ringer) e um tubo coletor (saída do dialisado) refrigerado a 4°C. A perfusão com ringer (NaCl, 600.0; KCl, 30.0; CaCl₂, 20.0; and C₃H₅NaO₃, 310.0) foi realizada

através de uma bomba de infusão, num fluxo contínuo de 2,0 µL/min. As amostras do dialisado foram coletados a cada 10 minutos. Coletamos sequencialmente três amostras para estabilização, três amostras de linha de base, uma amostra durante a estimulação em alta frequência do alvo e três amostras pós-estimulação.

A quantificação das moléculas contidas no dialisado foi feita em um sistema de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). O sistema de CLAE é integrado a um sistema de aquisição de dados, Chrom-Graph (BAS, EUA). A quantificação dos neurotransmissores foi feita pela comparação da área dos picos em relação a um padrão interno conhecido (DHBA).

4.7 Análise Estatística

A análise estatística foi realizada tendo em vista os preceitos de intenção de tratar. As variáveis quantitativas contínuas foram analisadas descritivamente, com cálculos de média, desvio padrão e mediana.

Foi utilizado o teste T de Student para duas amostras independentes, possibilitando a comparação entre as médias dos grupos em estudo, consideradas gaussianas (normais) pelo Teorema Central do Limite. A comparação dos mesmos indivíduos em dois tempos foi realizada utilizando o teste T de Student pareado.

O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi utilizado para variáveis qualitativas ordinais, possibilitando comparar a mediana entre duas amostras independentes. As amostras dependentes com distribuição anormal foram comparadas com o teste de Wilcoxon.

Os dados obtidos através de microdialise intraoperatória contínuos e semi-contínuos foram inicialmente comparados com a curva de Gauss através do teste de

distância K-S (Kolmogorov-Smirnov) e Shapiro-Wilk e determinados como paramétricos.

Os dados ao longo dos três tempos analisados foram convertidos em variação percentual do basal, para exclusão da heterogeneidade inicial entre os pacientes avaliados.

Os dados paramétricos foram representados através de média e desvio padrão e comparados através do teste T de student não pareado (com a correção de Welch quando indicado pelo teste de Levene), quando da análise de dois grupos (comparação intergrupos).

Quando comparados dois tempos foi utilizado o teste T de Student pareado, quando comparado mais de dois tempos foi utilizado a Análise de Variância para medidas repetidas com pós-teste de Student-Newman-Keuls (comparação intragrupo).

Foi considerado para todo estudo risco $\alpha \leq 0,05$ de cometer erro tipo I ou de 1ª espécie e risco $\beta \leq 0,20$ de cometer erro tipo II ou de 2ª espécie.

Foi utilizado o programa de Estatística SPSS 23.0 da Empresa IBM®.

4.8 Casuística

Os participantes elegíveis eram adultos com 18 anos ou mais com doença de Parkinson há pelo menos 5 anos. Tais pacientes foram triados conforme os critérios de inclusão, exclusão citados e avaliados em diferentes esferas.

O presente estudo avaliou 32 pacientes com diagnóstico clínico de doença de Parkinson em seu estágio intermediário a avançado com indicação de tratamento cirúrgico complementar, nos quais a terapêutica medicamentosa estivesse limitada

pelos efeitos colaterais ou que, mesmo com tratamento clínico otimizado, apresentassem flutuações motoras, discinesia induzida por Levodopa e/ou tremor refratário. Destes, dois pacientes foram excluídos devido a quadro demencial incipiente e alterações no exame de imagem pré-operatório, respectivamente. Logo, 30 pacientes foram aleatoriamente encaminhados para cirurgia de implante de estimuladores cerebrais (Figura 1), na proporção de 1:1, entre os alvos propostos, pareados por idade e grau de acometimento da doença. Sendo que 15 pacientes receberam implantes no núcleo subtalâmico e 15 no globo pálido interno bilateralmente. A sequência de alocação foi definida por uma secretária externa e ocultada em envelopes sequencialmente numerados, opacos, selados e grampeados.

Figura 1 - Pacientes incluídos no estudo

O grupo ECP-NST contava com três pacientes do sexo feminino e 12 pacientes do sexo masculino, o grupo ECP-GPi contava com oito pacientes do sexo feminino e sete pacientes do sexo masculino. Os pacientes apresentavam idade média de $49,8 \pm 9,21$ no grupo NST e $53,4 \pm 7,94$ no grupo GPi ($p=0,26$). A média da duração da doença era de $12,07 \pm 4,82$ anos no grupo NST e $12,27 \pm 3,35$ anos no GPi ($p=0,90$). Os pacientes do grupo NST apresentavam escolaridade média de $7,87 \pm 4,32$ anos, enquanto os pacientes do grupo GPi apresentavam $7,21 \pm 4,41$ anos ($p=0,69$).

A análise comparativa basal entre os grupos demonstrou homogeneidade em relação as escalas de comprometimento motor e não motor, gravidade de doença e atividades de vida diária, além da equivalência a Levodopa, conforme Tabela 1.

Tabela 1 - Características basais dos pacientes, de acordo com o grupo de estudo★

	Avaliação basal		p
	NST	GPI	
Dose equivalente de Levodopa	1338,2 ± 398,73	1355,87 ± 630,98	0,93
UPDRS parte I	3,47 ± 2,2	3,47 ± 2,26	1,0
UPDRS parte II	25,93 ± 5,62	24,13 ± 4,09	0,33
UPDRS parte III - OFFmed	44,2 ± 7,66	42,47 ± 7,45	0,54
UPDRS parte III - ONmed	13 ± 6,46	12,47 ± 7,03	0,83
UPDRS parte IV (32 a 35)	3,07 ± 2,94	3,73 ± 2,76	0,53
Escala Schwab e England	62,67 ± 11	62,00 ± 11,46	0,87
Escala Hoehn & Yahr	3,0 ± 0,87	2,77 ± 0,46	0,78
UDysRS parte histórica	23 ± 15,04	25,14 ± 15,51	0,71
QUIP-S total	0,27 ± 0,59	1,53 ± 2,33	0,23
NMSS	68,87 ± 47,9	66 ± 27,57	0,84
Cardiovascular	0,73 ± 1,16	2,00 ± 2,83	0,31
Sono/fadiga	12,93 ± 11,89	14,40 ± 7,68	0,37
Humor/cognição	19,40 ± 15,22	16,27 ± 13,93	0,56
Percepção/alucinação	0,20 ± 0,41	1,33 ± 3,20	0,62
Atenção/memória	3,33 ± 5,78	4,27 ± 4,38	0,12
Trato gastrointestinal	6,27 ± 6,95	2,93 ± 6,95	0,11
Urinário	7,47 ± 9,49	4,80 ± 5,65	0,46
Função sexual	7,60 ± 11,59	7,53 ± 5,00	0,27
Miscelânea	10,93 ± 10,65	12,47 ± 8,30	0,74

★ Os valores se referem as médias mais ou menos o desvio padrão; p=calculado através do teste t ou U de Mann-Whitney.

GPI=globo pálido interno; NST=núcleo subtalâmico; UPDRS=Unified Parkinson Disease Rating Scale; UDysRS=Unified Dyskinesia Rating Scale; NMSS=Non motor symptoms scale; OFFmed=Períodos nos quais não notam efeito da medicação, com exacerbação da rigidez, bradicinesia e tremor; ONmed=períodos nos quais eles respondem à medicação e apresentam boa mobilidade.

Os grupos também foram homogêneos em relação ao fenótipo clínico, houve predomínio da forma de apresentação da doença com a forma de tremor-dominante com 73,33% dos pacientes, os demais participantes (26,67%) apresentavam características clínicas compatíveis com PIGD.

Na comparação basal entre os grupos em relação a qualidade de vida, houve diferença estatisticamente significativa apenas no subitem cognição da escala PDQ-39 ($p=0,02$) (Tabela 2).

Tabela 2 - Qualidade de vida basal dos pacientes, de acordo com o grupo de estudo★

	Avaliação basal		p
	NST	GPi	
PDQ-39	49,2 ± 11,74	53,06 ± 11,89	0,38
Mobilidade	77,75 ± 17,81	74,33 ± 13,35	0,92
AVD	64,45 ± 22,32	66,96 ± 14,48	0,57
Bem-estar emocional	50,56 ± 23,92	57,78 ± 20,10	0,38
Estigma	50,57 ± 28,45	52,51 ± 32,82	0,86
Suporte social	19,45 ± 22,20	18,61 ± 18,83	0,81
Cognição	29,18 ± 20,01	48,13 ± 19,52	0,02*
Comunicação	39,46 ± 20,03	43,35 ± 15,49	0,56
Desconforto corporal	66,13 ± 27,91	62,79 ± 22,90	0,49

★Os valores se referem as médias mais ou menos o desvio padrão; *= $p<0,5$; p=calculado através do teste t ou U de Mann-Whitney.

GPi=globo pálido interno; NST=núcleo subtalâmico; PDQ-39= Parkinson's Disease Questionnaire.

Contudo a avaliação neuropsicológica objetiva pré-operatória não demonstrou diferença estatisticamente significativa em nenhum dos testes aplicados conforme Tabela 3.

Tabela 3 - Avaliação neuropsicológica basal, de acordo com o grupo de estudo★

	Avaliação basal		
	NST	GPI	p
MEEM	26,87 ± 1,96	25,23 ± 7,01	0,27
MoCA	25,47 ± 2,92	27,46 ± 3,38	0,32
Mattis	136 ± 5,41	135 ± 5,10	0,35
Atenção	35,53 ± 1,25	35,07 ± 2,59	0,98
Iniciação/Perseveração	33,53 ± 3,29	33,50 ± 2,65	0,85
Construção	5,40 ± 1,68	5,50 ± 1,17	0,75
Conceituação	38,13 ± 0,91	36,41 ± 2,96	0,16
Memória	23,60 ± 1,50	24 ± 1,54	0,45
Fluência Fonêmica	11,93 ± 5,75	14,17 ± 5,15	0,18
Fluência Semântica	18,67 ± 3,85	20,08 ± 6,02	0,75
RAVLT total	36,6 ± 5,74	37,25 ± 8,64	0,85

★Os valores se referem as médias mais ou menos o desvio padrão; p=calculado através do teste t ou U de Mann-Whitney.

GPI=globo pálido interno; NST=núcleo subtalâmico; MEEM=Mini-exame do estado mental; MoCA= Montreal Cognitive Assessment; RAVLT=Rey Auditory-Verbal Learning Test.

Realizamos microdiálise intracerebral em seis pacientes consecutivos submetidos a ECP do núcleo subtalâmico e quatro pacientes consecutivos submetidos à implantação de ECP no globo pálido interno. Tendo em vista o planejamento do trajeto para a implantação dos eletrodos de estimulação cerebral, as sondas de microdiálise foram posicionadas no NST e tálamo, nos pacientes cujo alvo era o NST, e GPI e putâmen, nos pacientes cujo alvo era o GPI. As sondas de microdiálise foram inseridas contra-lateralmente ao lado do corpo mais acometido pela doença de Parkinson. Os dialisados foram coletados a cada 10 minutos. Coletamos sequencialmente três amostras para estabilização, três amostras de linha de base, uma amostra durante a estimulação em alta frequência do alvo e três amostras pós-estimulação.

5 Resultados

5.1 Manifestações Não Motoras

5.1.1 Escala de sintomas não motores

Não houve diferença entre os grupos em relação ao impacto global das manifestações não motoras, bem como nos diferentes domínios avaliados pela NMSS (Tabela 4).

Tabela 4 - Manifestações não motoras (análise intergrupos)

Pós-operatório*			Diferença média em relação ao basal*		
	NST	GPI	NST	GPI	p(d)
NMSS					
6 meses	36,27 ± 29,54	35,26 ± 12,83	-32,60 (-58,58 a -6,62)	-30,73 (-45,04 a -16,43)	0,89
12 meses	32,53 ± 25,15	36,80 ± 18,86	-36,33 (-64,08 a -8,59)	-29,20 (-49,28 a -9,12)	0,66
NMSS - Cardiovascular					
6 meses	0,07 ± 0,26	0,33 ± 0,72	- 0,67 (-1,35 a 0,02)	-1,67 (-3,17 a -0,16)	0,44
12 meses	1,20 ± 2,34	0,20 ± 0,41	0,47 (-1,14 a 2,07)	-1,80 (-3,42 a -0,18)	0,16
NMSS - Sono/fadiga					
6 meses	8,07 ± 7,63	7,93 ± 5,18	-4,87 (-11,14 a 1,40)	-6,47 (-10,40 a -2,53)	0,65
12 meses	7,20 ± 6,24	8,53 ± 6,89	-5,73 (-12,15 a 0,69)	-5,87 (-11,11 a -0,62)	0,97
NMSS -Humor/cognição					
6 meses	6,40 ± 10,76	2,80 ± 3,55	-13,00 (-24,03 a -1,97)	-13,47 (-20,65 a -6,28)	0,94
12 meses	7,60 ± 11,17	4,27 ± 6,96	-11,80 (-22,62 a -0,98)	-12,00 (-20,29 a -3,71)	0,96
NMSS -Percepção/alucinação					
6 meses	0,0	0,20 ± 0,56	-0,20 (-0,43 a 0,03)	-1,13 (-2,97 a 0,70)	0,97
12 meses	0,33 ± 0,82	0,33 ± 1,05	0,13 (-0,37 a 0,64)	-1,00 (-2,74 a 0,74)	0,54
NMSS - Atenção/memória					
6 meses	1,80 ± 2,65	3,00 ± 2,45	-1,53 (-3,92 a 0,85)	-1,27 (-3,75 a 1,21)	0,87
12 meses	2,07 ± 2,60	3,07 ± 4,35	-1,27 (-3,78 a 1,25)	-1,20 (-4,56 a 2,16)	0,97
NMSS - Trato gastrointestinal					
6 meses	5,60 ± 8,21	2,53 ± 3,76	-0,67 (-3,29 a 1,95)	-0,40 (-2,29 a 1,49)	0,86
12 meses	4,07 ± 7,05	2,80 ± 3,69	-2,20 (-4,85 a 0,45)	-0,13 (-2,24 a 1,97)	0,20

Continua

	Pós-operatório★		Diferença média em relação ao basal*		Conclusão
	NST	GPI	NST	GPI	p(d)
NMSS - Urinário					
6 meses	3,80 ± 5,23	3,33 ± 4,12	-3,67 (-7,34 a 0,01)	-1,47 (-4,22 a 1,29)	0,31
12 meses	2,40 ± 4,36	4,07 ± 6,51	-5,07 (-9,98 a -0,16)	-0,73 (-4,52 a 3,05)	0,16
NMSS - Função sexual					
6 meses	4,27 ± 6,97	4,80 ± 5,31	-3,33 (-8,02 a 1,35)	-2,73 (-8,02 a 1,35)	0,82
12 meses	1,47 ± 2,42	4,07 ± 4,88	-6,13 (-11,42 a -0,85)	-3,47 (-6,75 a -0,18)	0,37
NMSS - Miscelânea					
6 meses	6,27 ± 7,63	10,33 ± 6,88	-4,67 (-8,42 a -0,91)	-2,13 (-7,20 a 2,93)	0,40
12 meses	6,20 ± 6,84	9,47 ± 7,22	-4,73 (-9,20 a -0,27)	-3,00 (-7,44 a 1,43)	0,56

★Os valores se referem as médias mais ou menos o desvio padrão; ● os valores se referem as médias e IC95%; *=p<0,5; p=calculado através do teste t ou U de Mann-Whitney.

GPI=globo pálido interno; NST=núcleo subtalâmico; NMSS=Escala de sintomas não motores.

Quando analisamos os alvos separadamente, demonstramos que os dois alvos melhoram de maneira global as manifestações não motoras em 6 e 12 meses, bem como o humor e cognição. A função sexual melhorou de maneira significativa com a estimulação apenas aos 12 meses de seguimento. O padrão de melhora nos diferentes domínios difere entre os alvos nos 6 e 12 meses de evolução (Tabela 5).

A ECP-NST melhorou de maneira significativa as manifestações cardiovasculares após 6 meses da cirurgia, mas a melhora não se sustentou nos 12 meses. Houve melhora com a estimulação subtalâmica das manifestações urinarias e da miscelânea, que engloba peso, olfato, dor e sudorese aos 6 e 12 meses de evolução.

A ECP-GPI por sua vez, melhorou de maneira significativa as manifestações cardiovasculares e o sono/fadiga durante todo o seguimento, 6 e 12 meses.

Tabela 5 - Manifestações não motoras (análise intragrupos)

	Pré-operatório*	6 meses	p	12 meses	p
NMSS					
NST	68,87 ± 47,9	36,27 ± 29,54	0,01*	32,53 ± 25,15	0,01*
GPI	66,00 ± 27,57	35,26 ± 12,83	<0,005*	36,80 ± 18,86	0,01*
NMSS - Cardiovascular					
NST	0,73 ± 1,16	0,07 ± 0,26	0,047*	1,20 ± 2,34	0,88
GPI	2,00 ± 2,83	0,33 ± 0,72	0,04*	0,20 ± 0,41	0,02*
NMSS - Sono/fadiga					
NST	12,93 ± 11,89	8,07 ± 7,63	0,12	7,20 ± 6,24	0,08
GPI	14,40 ± 7,68	7,93 ± 5,18	0,003*	8,53 ± 6,89	0,03*
NMSS - Humor/cognição					
NST	19,40 ± 15,22	6,40 ± 10,76	0,02*	7,60 ± 11,17	0,04*
GPI	16,27 ± 13,93	2,80 ± 3,55	<0,005*	4,27 ± 6,96	0,01*
NMSS - Percepção/alucinação					
NST	0,20 ± 0,41	0,0	0,08	0,33 ± 0,82	0,70
GPI	1,33 ± 3,20	0,20 ± 0,56	0,14	0,33 ± 1,05	0,18
NMSS - Atenção/memória					
NST	3,33 ± 5,78	1,80 ± 2,65	0,28	2,07 ± 2,60	0,64
GPI	4,27 ± 4,38	3,00 ± 2,45	0,29	3,07 ± 4,35	0,42
NMSS - Trato gastrointestinal					
NST	6,27 ± 6,95	5,60 ± 8,21	0,19	4,07 ± 7,05	0,09
GPI	2,93 ± 6,95	2,53 ± 3,76	0,75	2,80 ± 3,69	0,89
NMSS - Urinário					
NST	7,47 ± 9,49	3,80 ± 5,23	0,03*	2,40 ± 4,36	0,03*
GPI	4,80 ± 5,65	3,33 ± 4,12	0,33	4,07 ± 6,51	0,72
NMSS - Função sexual					
NST	7,60 ± 11,59	4,27 ± 6,97	0,07	1,47 ± 2,42	0,01*
GPI	7,53 ± 5,00	4,80 ± 5,31	0,08	4,07 ± 4,88	0,05*
NMSS - Miscelânea					
NST	10,93 ± 10,65	6,27 ± 7,63	0,03*	6,20 ± 6,84	0,04*
GPI	12,47 ± 8,30	10,33 ± 6,88	0,38	9,47 ± 7,22	0,17

★Os valores se referem as médias mais ou menos o desvio padrão; *= $p < 0,5$; p=calculado através do teste t pareado ou Wilcoxon.

GPI=globo pálido interno; NST=núcleo subtalâmico; NMSS=Escala de sintomas não motores.

5.1.2 Humor e comportamento - UPDRS parte I

A análise comparativa entre os alvos da UPDRS parte I não demonstrou diferença estatisticamente significativa com 06 ($p=0,73$) ou 12 meses ($p=0,41$) de pós-operatório. Entretanto, apenas com a ECP-GPi houve redução significativa do escore com 6 ($p=0,04$) e 12 meses ($p=0,02$) de seguimento, conforme o Gráfico 1.

Gráfico 1 - UPDRS parte I

NST= núcleo subtalâmico; GPi= Globo pálido interno.

5.1.3 Transtorno de controle de impulso

Os transtornos de controle de impulso foram avaliados através do Questionário para avaliação de distúrbios impulsivo-compulsivos na doença de Parkinson, o qual os pacientes deveriam responder tendo em vista as manifestações apresentadas no último mês. Através do questionário analisamos a prevalência, conforme os Gráficos 2, 3 e 4. Cada resposta sim ao questionário foi convertida em 01 ponto e as respostas não em zero pontos, o que também possibilitou a avaliação da intensidade dos sintomas (Tabelas 6 e 7).

O grupo de pacientes com ECP-GPi apresentou inicialmente seis pacientes com TCI, sendo que houve uma redução sustentada de sua prevalência no seguimento, com três pacientes apresentando manifestações de TCI aos seis meses e quatro pacientes aos 12 meses. Nenhum paciente desenvolveu TCI ao longo do seguimento.

No grupo de pacientes com ECP-NST observamos um pico de incidência de TCI aos seis meses, com prevalência de seis pacientes, sendo que quatro destes desenvolveram os sintomas durante o seguimento. Aos 12 meses, houve uma redução da prevalência de TCI para apenas dois pacientes, número este inferior ao basal.

Em relação a intensidade dos TCI houve diferença estatística entre os grupos aos seis meses de seguimento ($p=0,02$), mas não aos 12 meses ($p=0,12$). Não houve diferença estatística entre os grupos nos subtipos de TCI avaliados aos seis e 12 meses.

Ao se avaliar a intensidade dos TCI em cada alvo houve uma redução significativa com a estimulação do GPi durante o seguimento, o que não ocorreu no grupo do núcleo subtalâmico.

Gráfico 2 - Prevalência de TCI nos grupos

NST= núcleo subtalâmico; GPi= Globo pálido interno.

Gráfico 3 - Prevalência dos subtipos de TCI no grupo ECP-NST

Gráfico 4 - Prevalência dos subtipos de TCI no grupo ECP-GPi **Tabela 6 - Transtorno de controle de impulso (análise intergrupos)**

Pós-operatório*			Diferença média em relação ao basal*		
	NST	GPI	NST	GPI	p(d)
QUIP-S - Jogos de azar					
6 meses	0,07 ± 0,26	0,07 ± 0,26	-0,07 (-0,21 a 0,08)	-0,20 (-0,51 a 0,11)	0,74
12 meses	0,13 ± 0,52	0,27 ± 0,70	0,00 (-0,21 a 0,21)	0,00	1,00
QUIP-S - Comportamento sexual					
6 meses	0,07 ± 0,26	0,00	0,00	-0,07 (-0,21 a 0,08)	0,78
12 meses	0,00	0,00	-0,07 (-0,21 a 0,08)	-0,07 (-0,21 a 0,08)	1,00
QUIP-S - Compras					
6 meses	0,20 ± 0,56	0,07 ± 0,26	0,13 (-0,15 a 0,42)	-0,20 (-0,51 a 0,11)	0,39
12 meses	0,00	0,07 ± 0,26	-0,07 (-0,21 a 0,08)	-0,20 (-0,51 a 0,11)	0,74
QUIP-S - Alimentação					
6 meses	0,13 ± 0,35	0,13 ± 0,35	0,13 (-0,06 a 0,33)	-0,27 (-0,60 a 0,06)	0,16
12 meses	0,07 ± 0,26	0,13 ± 0,35	0,07 (-0,08 a 0,21)	-0,27 (-0,60 a 0,06)	0,25
QUIP-S - Outros					
6 meses	0,07 ± 0,26	0,00	0,07 (-0,08 a 0,21)	-0,27 (-0,66 a 0,12)	0,39
12 meses	0,00	0,00	0,00	-0,27 (-0,66 a 0,12)	0,54
QUIP-S – Uso de medicamentos					
6 meses	0,07 ± 0,26	0,00	0,07 (-0,08 a 0,21)	-0,27 (-0,60 a 0,06)	0,25
12 meses	0,00	0,00	0,00	-0,27 (-0,60 a 0,06)	0,37
QUIP-S total					
6 meses	0,60 ± 0,83	0,27 ± 0,59	0,33 (-0,12 a 0,79)	-1,27 (-2,38 a -0,15)	0,02*
12 meses	0,20 ± 0,56	0,47 ± 0,83	0,07 (-0,32 a 0,19)	-1,07 (-1,99 a -0,14)	0,12

★ Os valores se referem as médias mais ou menos o desvio padrão; ● os valores se referem as médias e IC95%; * = p < 0,5; p = calculado através do teste t ou U de Mann-Whitney.

Gpi=globo pálido interno; NST=núcleo subtalâmico; QUIP-S=questionário para distúrbios impulsivos-compulsivos.

Tabela 7 - Transtorno de controle de impulso (análise intragrupos)

	Pré-operatório*	6 meses	p	12 meses	p
QUIP-S – Jogos de azar					
NST	0,13 ± 0,35	0,07 ± 0,26	0,32	0,13 ± 0,52	1,00
GPI	0,27 ± 0,70	0,07 ± 0,26	0,18	0,27 ± 0,70	1,00
QUIP-S - Comportamento sexual					
NST	0,07 ± 0,26	0,07 ± 0,26	1,00	0,00	0,32
GPI	0,07 ± 0,26	0,00	0,32	0,00	0,32
QUIP-S - Compras					
NST	0,07 ± 0,26	0,20 ± 0,56	0,32	0,00	0,32
GPI	0,07 ± 0,70	0,07 ± 0,26	0,18	0,07 ± 0,26	0,18
QUIP-S - Alimentação					
NST	0,00	0,13 ± 0,35	0,16	0,07 ± 0,26	0,32
GPI	0,40 ± 0,74	0,13 ± 0,35	0,10	0,13 ± 0,35	0,10
QUIP-S - Outros					
NST	0,00	0,07 ± 0,26	0,32	0,00	0,16
GPI	0,27 ± 0,70	0,00	1,00	0,00	0,16
QUIP-S - Uso de medicamentos					
NST	0,00	0,07 ± 0,26	0,32	0,00	1,00
GPI	0,27 ± 0,59	0,00	0,10	0,00	0,10
QUIP-S total					
NST	0,27 ± 0,59	0,60 ± 0,83	0,13	0,20 ± 0,56	0,56
GPI	1,53 ± 2,33	0,27 ± 0,59	0,03*	0,47 ± 0,83	0,03*

★Os valores se referem as médias mais ou menos o desvio padrão; *=p<0,5; p=calculado através do teste t pareado ou Wilcoxon.

GPI=globo pálido interno; NST=núcleo subtalâmico; QUIP-S=questionário para distúrbios impulsivos-compulsivos

5.2 Manifestações Motoras, Qualidade de Vida e Atividades da Vida Diária

5.2.1 Manifestações motoras

A análise comparativa entre os grupos demonstrou superioridade da ECP-NST em relação a ECP-GPI na redução da pontuação da UPDRS parte III, em OFF medicamentoso, durante todo o seguimento, conforme Tabela 8. A comparação dos subitens da escala que avaliam os sinais cardinais da doença de Parkinson evidenciou que o núcleo subtalâmico foi superior na redução dos tremores na avaliação aos 6 meses, bem como na redução da rigidez aos 6 e 12 meses.

Não houve diferença entre os grupos durante o ON medicamentoso. Os pacientes com ECP-NST apresentaram melhora do UPDRS parte III em ONmed e ON estimulação de 80%, em relação a UPDRS parte III basal OFFmed, enquanto os pacientes com ECP-GPi apresentaram melhora de 70% em relação a UPDRS parte III basal OFFmed. No Gráfico 5 demonstramos como a estimulação e a medicação (Levodopa) contribuíram para a melhora da UPDRS em cada alvo.

Tabela 8 - Manifestações motoras (intergrupos)

Pós-operatório*			Diferença média em relação ao basal*		
	NST	GPI	NST	GPI	p(d)
UPDRS parte III - OFF					
6 meses	22,13 ± 9,57	27,67 ± 9,90	-22,07 (-26,46 a -17,67)	-14,80 (-19,84 a -9,76)	0,03*
12 meses	19,20 ± 10,30	25,73 ± 9,11	-25,00 (-30,57 a -19,43)	-16,73 (-22,52 a -10,94)	0,04*
UPDRS parte III axial - OFF					
6 meses	3,67 ± 3,27	5,00 ± 2,24	-4,67 (-6,23 a -3,11)	-3,07 (-5,06 a -1,08)	0,19
12 meses	3,40 ± 2,32	5,27 ± 2,89	-4,93 (-6,71 a -3,15)	-2,80 (-4,77 a -0,83)	0,10
UPDRS parte III tremor - OFF					
6 meses	2,60 ± 3,36	4,40 ± 3,94	-5,40 (-7,12 a -3,68)	-3,00 (-4,88 a -1,12)	0,05*
12 meses	2,27 ± 3,35	3,13 ± 2,80	-5,73 (-8,00 a -3,46)	-4,27 (-6,24 a -2,30)	0,30
UPDRS parte III rigidez - OFF					
6 meses	5,60 ± 2,23	7,40 ± 2,82	-5,00 (-6,22 a -3,78)	-2,20 (-3,80 a -0,60)	0,01*
12 meses	4,67 ± 1,95	7,40 ± 2,32	-5,93 (-7,40 a -4,48)	-2,20 (-3,27 a -1,13)	<0,005*
UPDRS parte III bradicinesia - OFF					
6 meses	7,40 ± 3,52	8,73 ± 4,25	-6,00 (-7,81 a -4,19)	-5,13 (-6,73 a -3,54)	0,45
12 meses	6,93 ± 4,01	8,80 ± 4,02	-6,47 (-8,69 a -4,24)	-5,07 (-7,23 a -2,91)	0,34
UPDRS parte III - ON					
6 meses	11,00 ± 7,05	11,87 ± 5,37	-2,00 (-5,92 a 1,92)	-0,60 (-4,62 a 3,42)	0,60
12 meses	9,07 ± 6,30	12,53 ± 5,49	-3,93 (-7,48 a -0,38)	0,07 (-4,80 a 4,93)	0,17
UPDRS parte III axial - ON					
6 meses	2,20 ± 2,60	2,33 ± 1,50	-0,20 (-1,04 a 0,64)	0,13 (-0,73 a 0,99)	0,56
12 meses	2,00 ± 2,10	2,53 ± 1,60	-0,40 (-1,21 a 0,41)	0,33 (-0,68 a 1,35)	0,24
Hoehn & Yahr					
6 meses	2,57 ± 0,56	2,60 ± 0,43	-0,43 (-0,76 a -0,10)	-0,17 (-0,37 a 0,03)	0,29
12 meses	2,47 ± 0,61	2,50 ± 0,46	-0,53 (-1,06 a -0,01)	-0,29 (-0,66 a 0,08)	0,46

★ Os valores se referem as médias mais ou menos o desvio padrão; ● os valores se referem as médias e intervalo de confiança; *= $p < 0,05$; p=calculado através do teste t ou U de Mann-Whitney.

GPi=globo pálido interno; NST=núcleo subtalâmico; UPDRS=Escala unificada de doença de Parkinson.

Gráfico 5 - Melhora da UPDRS parte III em relação ao basal (Levodopa + Estimulação)

GPi=globo pálido interno; NST=núcleo subtalâmico; ECP=Estimulação cerebral profunda.

A análise de cada grupo demonstrou que ambos são eficazes para o tratamento das manifestações motoras da DP durante o OFF medicamentoso aos 6 e 12 meses, com redução estatisticamente significativa da UPDRS parte III total, axial, tremor, rigidez e bradicinesia. Apenas os pacientes com estimulação do NST apresentaram melhora do Hoehn & Yahr aos 6 e 12 meses e da UPDRS parte III em *ON* medicamentoso aos 12 meses de seguimento (Tabela 9).

Tabela 9 - Manifestações motoras (intragrupos)

	Pré-operatório*	6 meses	p	12 meses	p
UPDRS parte III - OFF					
NST	44,20 ± 7,66	22,13 ± 9,57	<0,005*	19,20 ± 10,30	<0,005*
GPI	42,68 ± 7,45	27,67 ± 9,90	<0,005*	25,73 ± 9,11	<0,005*
UPDRS parte III axial - OFF					
NST	8,33 ± 4,29	3,67 ± 3,27	<0,005*	3,40 ± 2,32	<0,005*
GPI	8,07 ± 3,73	5,00 ± 2,24	0,01*	5,27 ± 2,89	0,01*
UPDRS parte III tremor - OFF					
NST	8,00 ± 4,60	2,60 ± 3,36	<0,005*	2,27 ± 3,35	<0,005*
GPI	7,40 ± 4,24	4,40 ± 3,94	<0,005*	3,13 ± 2,80	<0,005*
UPDRS parte III rigidez - OFF					
NST	10,60 ± 1,84	5,60 ± 2,23	<0,005*	4,67 ± 1,95	<0,005*
GPI	9,60 ± 2,03	7,40 ± 2,82	0,01*	7,40 ± 2,32	<0,005*
UPDRS parte III bradicinesia - OFF					
NST	13,40 ± 3,52	7,40 ± 3,52	<0,005*	6,93 ± 4,01	<0,005*
GPI	13,87 ± 3,76	8,73 ± 4,25	<0,005*	8,80 ± 4,02	<0,005*
UPDRS parte III - ON					
NST	13,00 ± 6,46	11,00 ± 7,05	0,29	9,07 ± 6,30	0,03*
GPI	12,47 ± 7,03	11,87 ± 5,37	0,75	12,53 ± 5,49	0,98
UPDRS parte III axial - ON					
NST	2,40 ± 1,80	2,20 ± 2,60	0,58	2,00 ± 2,10	0,28
GPI	2,20 ± 1,15	2,33 ± 1,50	0,74	2,53 ± 1,60	0,49
Hoehn & Yahr					
NST	3,00 ± 0,87	2,57 ± 0,56	0,02*	2,47 ± 0,61	0,04*
GPI	2,77 ± 0,46	2,60 ± 0,43	0,10	2,50 ± 0,46	0,11

★Os valores se referem as médias mais ou menos o desvio padrão; *=p<0,5; p=calculado através do teste t pareado ou Wilcoxon.

GPI=globo pálido interno; NST=núcleo subtalâmico; UPDRS=Escala unificada de doença de Parkinson.

A avaliação das discinesias não evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, exceto nos itens referentes a distonia de OFFmed da UDysRS no qual a estimulação do NST se mostrou superior (Tabela 10). Quando analisamos cada grupo demonstramos que ambos os alvos são eficazes na redução das discinesias, exceto pela distonia de OFF avaliada pela UDysRS, no qual apenas a estimulação do NST apresentou melhora estatisticamente significativa, conforme Tabela 11.

Tabela 10 - Discinesias (intergrupos)

Pós-operatório*			Diferença média em relação ao basal*		
	NST	GPI	NST	GPI	p(d)
UDysRS - Histórico total					
6 meses	9,60 ± 9,75	7,27 ± 8,42	-13,40 (-21,07 a -5,73)	-16,93 (-25,32 a 8,55)	0,51
12 meses	7,73 ± 12,54	8,00 ± 9,25	-15,27 (-23,60 a -6,93)	-16,20 (-23,94 a -8,46)	0,86
UDysRS - Discinesia de ON					
6 meses	8,13 ± 9,57	5,53 ± 7,08	-8,73 (-14,76 a -2,71)	-15,93 (-23,60 a -8,27)	0,12
12 meses	7,27 ± 12,38	6,07 ± 9,33	-9,60 (-16,22 a -2,99)	-15,40 (-22,54 a -8,26)	0,21
UDysRS - Distonia de OFF					
6 meses	1,47 ± 2,23	1,73 ± 2,71	-4,67 (-7,21 a -2,12)	-1,00 (-3,26 a 1,26)	0,07
12 meses	0,47 ± 1,13	1,93 ± 3,10	-5,67 (-8,38 a -2,96)	-0,80 (-2,69 a 1,09)	<0,005*
UPDRS - parte IV					
6 meses	1,00 ± 1,07	1,27 ± 1,49	-2,07 (-3,82 a -0,31)	-2,47 (-3,87 a -1,06)	0,44
12 meses	0,53 ± 0,83	1,27 ± 1,49	-2,53 (-4,22 a -0,85)	-2,47 (-3,61 a -1,32)	0,74

★Os valores se referem as médias mais ou menos o desvio padrão; ● os valores se referem as médias e IC95%; *=p<0,5; p=calculado através do teste t ou U de Mann-Whitney.

GPI=globo pálido interno; NST=núcleo subtalâmico; UDysRS=Escala unificada de discinesia.

Tabela 11 - Discinesias (intragrupos)

	Pré-operatório*	6 meses	p	12 meses	p
UDysRS - Histórico total					
NST	23,00 ± 15,04	9,60 ± 9,75	<0,005*	7,73 ± 12,54	<0,005*
GPI	24,20 ± 15,39	7,27 ± 8,42	<0,005*	8,00 ± 9,25	<0,005*
UDysRS - Discinesia de ON					
NST	16,87 ± 13,37	8,13 ± 9,57	0,01*	7,27 ± 12,38	0,01*
GPI	21,47 ± 14,12	5,53 ± 7,08	<0,005*	6,07 ± 9,33	<0,005*
UDysRS - Distonia de OFF					
NST	6,13 ± 4,97	1,47 ± 2,23	0,01*	0,47 ± 1,13	<0,005*
GPI	2,73 ± 4,35	1,73 ± 2,71	0,34	1,93 ± 3,10	0,40
UPDRS - parte IV					
NST	3,07 ± 2,94	1,00 ± 1,07	0,01*	0,53 ± 0,83	<0,005*
GPI	3,73 ± 2,76	1,27 ± 1,49	<0,005*	1,27 ± 1,49	<0,005*

★Os valores se referem as médias mais ou menos o desvio padrão; *=p<0,5; p=calculado através do teste t pareado ou Wilcoxon.

GPI=globo pálido interno; NST=núcleo subtalâmico; UDysRS=Escala unificada de discinesia.

5.2.2 Qualidade de vida e atividades da vida diária

A avaliação da qualidade de vida global através da PDQ-39 não evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Tabela 12). A análise dos subitens da escala, entretanto demonstrou diferença estatisticamente significativa da cognição aos 6 meses, sendo observada maior redução com a estimulação do GPi. A estimulação do NST se mostrou superior na redução do desconforto corporal aos 6 meses de seguimento.

Tabela 12 - Qualidade de vida (intergrupos)

Pós-operatório*			Diferença média em relação ao basal*		
	NST	GPI	NST	GPI	p(d)
PDQ-39					
6 meses	28,78 ± 13,85	29,53 ± 14,31	-20,43 (-28,75 a -12,10)	-23,54 (-32,14 a -14,94)	0,58
12 meses	31,28 ± 17,54	32,07 ± 12,89	-17,91 (-26,89 a -8,94)	-20,99 (-29,61 a -12,38)	0,60
PDQ-39 - Mobilidade					
6 meses	39,33 ± 25,57	41,83 ± 23,61	-34,42 (-47,37 a -21,47)	-32,50 (-46,89 a -18,11)	0,83
12 meses	44,00 ± 28,84	47,17 ± 24,82	-29,75 (-45,05 a -14,45)	-27,16 (-41,71 a -12,62)	0,80
PDQ-39 - AVDs					
6 meses	29,72 ± 21,12	33,33 ± 17,32	-34,73 (-47,18 a -22,29)	-33,63 (-47,91 a -19,34)	
12 meses	30,55 ± 20,82	34,42 ± 20,00	-33,89 (-45,39 a -22,40)	-32,54 (-45,45 a -21,63)	
PDQ-39 - Bem-estar emocional					
6 meses	30,82 ± 16,58	28,34 ± 24,30	-19,74 (-32,36 a -7,12)	-29,44 (-41,22 a -17,66)	0,24
12 meses	30,55 ± 19,32	33,34 ± 16,90	-20,01 (-33,53 a -6,50)	-24,44 (-35,94 a -12,94)	0,60
PDQ-39 - Estigma					
6 meses	23,34 ± 25,38	19,57 ± 26,19	-27,23 (-43,08 a -11,38)	-32,94 (-50,72 a -15,16)	0,61
12 meses	21,68 ± 27,03	20,57 ± 18,58	-28,89 (-44,44 a -13,34)	-31,94 (-49,16 a -14,73)	0,78
PDQ-39 - Suporte social					
6 meses	16,67 ± 23,16	16,10 ± 20,27	-2,78 (-9,91 a 4,35)	-2,51 (-8,53 a 3,52)	0,95
12 meses	21,66 ± 23,94	14,43 ± 17,94	2,21 (-2,86 a 7,29)	-4,17 (-13,19 a 4,85)	0,06
PDQ-39 - Cognição					
6 meses	24,18 ± 17,51	27,79 ± 14,39	-5,00 (-14,80 a 4,81)	-20,35 (-29,35 a -11,68)	0,02*
12 meses	27,93 ± 17,97	33,20 ± 21,67	-1,25 (-11,40 a 8,91)	-14,93 (-26,73 a -3,14)	0,07
PDQ-39 - Comunicação					
6 meses	40,55 ± 22,47	29,47 ± 17,79	1,09 (-13,90 a 16,09)	-13,88 (-22,18 a -5,58)	0,07
12 meses	42,22 ± 29,28	31,13 ± 21,47	2,76 (-13,84 a 19,36)	-12,21 (-23,50 a -0,93)	0,12
PDQ-39 - Desconforto corporal					
6 meses	25,55 ± 20,28	39,79 ± 20,72	-40,58 (-53,15 a -28,01)	-22,99 (-33,28 a -12,71)	0,03*
12 meses	31,66 ± 18,69	42,22 ± 18,76	-34,47 (-48,31 a -20,63)	-20,57 (-32,13 a -9,01)	0,11

★ Os valores se referem as médias mais ou menos o desvio padrão; ● os valores se referem as médias e IC95%; *p<0,5; p=calculado através do teste t ou U de Mann-Whitney.

GPi=globo pálido interno; NST=núcleo subtalâmico; PDQ-39=Questionário sobre doença de Parkinson.

Ambos os alvos são eficazes na melhora da qualidade de vida, bem como nos subitens mobilidade, atividades da vida diária, bem-estar emocional, estigma e desconforto corporal. Apenas os pacientes com estimulação no GPi apresentaram melhora estatisticamente significativa nos subitens cognição e comunicação da PDQ-39 (Tabela 13).

Tabela 13 - Qualidade de vida (intragrupos)

	Pré-operatório*	6 meses	p	12 meses	p
PDQ-39					
NST	49,19 ± 0,35	28,78 ± 13,85	<0,005*	31,28 ± 17,54	<0,005*
GPi	53,06 ± 11,88	29,53 ± 14,31	<0,005*	32,07 ± 12,89	<0,005*
PDQ-39 - Mobilidade					
NST	73,75 ± 17,81	39,33 ± 25,57	<0,005*	44,00 ± 28,84	<0,005*
GPi	74,33 ± 13,35	41,83 ± 23,61	<0,005*	47,17 ± 24,82	<0,005*
PDQ-39 - AVDs					
NST	64,47 ± 22,32	29,72 ± 21,12	<0,005*	30,55 ± 20,82	<0,005*
GPi	66,96 ± 14,48	33,33 ± 17,32	<0,005*	34,42 ± 20,00	<0,005*
PDQ-39 - Bem-estar emocional					
NST	50,56 ± 23,92	30,82 ± 16,58	0,01*	30,55 ± 19,32	0,01*
GPi	57,78 ± 20,10	28,34 ± 24,30	<0,005*	33,34 ± 16,90	<0,005*
PDQ-39 - Estigma					
NST	50,57 ± 28,45	23,34 ± 25,38	<0,005*	21,68 ± 27,03	<0,005*
GPi	52,51 ± 32,81	19,57 ± 26,19	<0,005*	20,57 ± 18,58	<0,005*
PDQ-39 - Suporte social					
NST	19,45 ± 22,20	16,67 ± 23,16	0,44	21,66 ± 23,94	0,64
GPi	18,61 ± 18,83	16,10 ± 20,27	0,31	14,43 ± 17,94	0,16
PDQ-39 - Cognição					
NST	29,18 ± 20,01	24,18 ± 17,51	0,29	27,93 ± 17,97	0,80
GPi	48,13 ± 2,33	27,79 ± 14,39	<0,005*	33,20 ± 21,67	0,02*
PDQ-39 - Comunicação					
NST	39,46 ± 20,03	40,55 ± 22,47	0,88	42,22 ± 29,28	0,73
GPi	43,35 ± 15,49	29,47 ± 17,79	<0,005*	31,13 ± 21,47	0,04*
PDQ-39 - Desconforto corporal					
NST	66,13 ± 27,91	25,55 ± 20,28	<0,005*	31,66 ± 18,69	<0,005*
GPi	62,79 ± 22,90	39,79 ± 20,72	<0,005*	42,22 ± 18,76	<0,005*

★Os valores se referem as médias mais ou menos o desvio padrão; *= $p < 0,5$; p=calculado através do teste t pareado ou Wilcoxon.

GPi=globo pálido interno; NST=núcleo subtalâmico; PDQ-39=Questionário sobre doença de Parkinson.

Em relação as atividades da vida diária não houve diferença entre os grupos na análise comparativa da UPDRS parte II, bem como da Schwab e England (Tabela 14). Na análise intragrupo ambos os alvos reduziram de maneira estatística os escores das escalas no OFF medicamentoso, entretanto apenas no grupo DBS-GPi houve melhora da UPDRS parte II no ON medicamentoso, conforme Tabela 15.

Tabela 14 - Atividades de vida diária (intergrupos)

Pós-operatório*			Diferença média em relação ao basal*		
	NST	GPi	NST	GPi	p(d)
UPDRS parte II - OFF					
6 meses	12,47 ± 7,72	13,67 ± 5,81	-13,47 (-16,89 a -10,04)	-10,47 (-14,71 a -6,22)	0,25
12 meses	11,40 ± 7,21	13,80 ± 4,26	-14,53 (-18,83 a -10,23)	-10,33 (-13,65 a -7,01)	0,11
UPDRS parte II - ON					
6 meses	5,73 ± 5,99	3,93 ± 3,35	-2,00 (-4,11 a 0,11)	-4,33 (-7,12 a -1,54)	0,16
12 meses	5,67 ± 6,47	4,27 ± 3,24	-2,07 (-4,29 a 0,15)	-4,00 (-7,21 a -0,79)	0,30
Schwab e England - OFF					
6 meses	82,67 ± 12,80	76,67 ± 10,47	20,00 (12,72 a 26,28)	14,67 (5,82 a 23,51)	0,30
12 meses	85,33 ± 12,46	80,67 ± 10,33	22,67 (15,58 a 29,75)	18,67 (10,60 a 26,74)	0,43

★Os valores se referem as médias mais ou menos o desvio padrão; ● os valores se referem as médias e IC95%; *=p<0,5; p=calculado através do teste t ou U de Mann-Whitney.

GPi=globo pálido interno; NST=núcleo subtalâmico; UPDRS=Escala unificada de doença de Parkinson.

Tabela 15 - Atividades de vida diária (intragrupos)

	Pré-operatório*	6 meses	p	12 meses	p
UPDRS parte II - OFF					
NST	25,93 ± 5,62	12,47 ± 7,72	<0,005*	11,40 ± 7,21	<0,005*
GPi	24,13 ± 4,09	13,67 ± 5,81	<0,005*	13,80 ± 4,26	<0,005*
UPDRS parte II - ON					
NST	7,73 ± 5,40	5,73 ± 5,99	0,06	5,67 ± 6,47	0,07
GPi	8,27 ± 5,38	3,93 ± 3,35	0,01*	4,27 ± 3,24	0,02*
Schwab e England - OFF					
NST	62,67 ± 11,00	82,67 ± 12,80	<0,005*	85,33 ± 12,46	<0,005*
GPi	62,00 ± 11,46	76,67 ± 10,47	<0,005*	80,67 ± 10,33	<0,005*

★Os valores se referem as médias mais ou menos o desvio padrão; *=p<0,5; p=calculado através do teste t pareado ou Wilcoxon.

GPi=globo pálido interno; NST=núcleo subtalâmico; UPDRS=Escala unificada de doença de Parkinson.

5.3 Uso de Medicamentos

A análise comparativa entre os alvos em relação a dose equivalente de Levodopa demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos com 12 meses ($p=0,02$) de pós operatório, conforme Gráfico 6. A análise intragrupo evidenciou redução estatisticamente significativa da dose equivalente de Levodopa apenas no grupo que recebeu implantes no NST, com $p<0,005$ aos 6 e 12 meses de evolução.

Gráfico 6 - Dose equivalente de Levodopa (mg)

ECP=Estimulação cerebral profunda.

Quando analisamos apenas a redução da dose total de Levodopa utilizada, não evidenciamos diferença estatisticamente significativa entre os grupos com 6 ($p=0,63$) e 12 ($p=0,54$) meses de seguimento, conforme Gráfico 7. Ao analisarmos separadamente, houve redução estatisticamente significativa da dose no grupo de ECP-NST e ECP-GPi em todo seguimento.

Gráfico 7 - Dose de Levodopa (mg)

Em relação a dose do Pramipexol, aos 6 meses de seguimento houve redução média de -0,82 (-1,45 a -0,19) em relação ao basal no grupo ECP-NST e 0,05 (-0,54 a 0,64) no grupo ECP-GPi, com $p=0,06$. Com 12 meses de seguimento a análise estatística demonstrou diferença entre os grupos ($p=0,01$), sendo que a estimulação subtalâmica reduziu em média -0,95 (-1,61 a -0,29), enquanto com a estimulação do globo pálido a diferença média em relação a dose basal foi de 0,05 (-0,40 a 0,49). A análise intragrupo demonstrou redução estatisticamente significativa apenas no grupo ECP-NST aos 6 ($p=0,02$) e 12 ($p=0,01$) meses.

5.4 Análises Adicionais

5.4.1 Taxa de resposta da ECP

A taxa de resposta a estimulação cerebral profunda (TRE), que reflete a proporção de benefício da ECP em relação a resposta a Levodopa foi calculada através da relação entre a porcentagem de redução da UPDRS parte III com a ECP e com a Levodopa. No grupo ECP-NST a taxa de resposta a estimulação foi de $0,73 \pm 0,31$ aos 6 meses e $0,81 \pm 0,32$ aos 12 meses de seguimento. No grupo ECP-GPi a taxa foi de $0,52 \pm 0,34$ aos 6 meses e $0,58 \pm 0,45$ aos 12 meses. Quando separamos os indivíduos de cada grupo em resposta satisfatória, nos quais a TRE foi superior a 0,70 e resposta insatisfatória, quando a TRE foi menor ou igual 0,70, encontramos os resultados conforme os Gráficos 8 e 9.

Gráfico 8 - Taxa de resposta a ECP-NST

Gráfico 9 - Taxa de resposta a estimulação - GPi

5.4.1 Taxa de respondedores - Qualidade de vida

Analizamos a taxa de respondedores a cirurgia em relação a qualidade de vida, avaliada através da escala PDQ-39. Dividimos os grupos em respondedores, nos quais a redução da escala de qualidade de vida foi superior a 30% e não respondedores quando a redução foi inferior a 30%.

Aos 6 meses de seguimento houve uma redução média na pontuação total da escala de $40,47 \pm 30,09$ no grupo da estimulação subtalâmica e $42,52 \pm 26,54$ no grupo da estimulação palidal. A taxa de respondedores foi igual nos grupos, 66,67%. Com 12 meses de evolução, a redução média do escore da PDQ-39 foi $37,11 \pm 34,74$ com ECP-NST e $36,71 \pm 27,59$ com ECP-GPi, sendo que a taxa de respondedores permaneceu igual nos grupos, agora com 60% dos indivíduos configurando responsividade a cirurgia.

5.5 Eventos Adversos

Na Tabela 16 compilamos os eventos adversos relatados pelos pacientes ou apresentados por eles durante o seguimento.

Tabela 16 - Eventos adversos

Evento adverso	NST		GPi	
	6 meses	12 meses	6 meses	12 meses
Apraxia de abertura ocular	1/15	1/15		
Disartria	4/15	4/15	1/15	2/15
Crise convulsiva			1/15	
Desequilíbrio	1/15	1/15		1/15
Desconforto no local do implante	1/15		1/15	
Cefaleia			1/15	
Sialorreia			1/15	
Reposicionamento de eletrodo			1/15	
Psicose			1/15	
Impotência sexual			1/15	1/15
Mal funcionamento do aparelho		1/15		1/15

NST = Núcleo subtalâmico; GPi= Globo pálido interno

5.6 Dados da Microdiálise Intraoperatória

As concentrações de GABA e glutamato foram analisadas através de HPLC. Houve um aumento significativo nos níveis de GABA no GPi ($F(1,2)=5,53$, $p=0,04$), NST ($F(1,2)=5,44$, $p=0,02$) e Putâmen ($F(1,2)=6,92$ $p=0,01$) durante a estimulação e pós-estimulação em comparação com os níveis da linha de base (Gráfico 10).

Gráfico 10 - Resultados da dosagem de GABA conforme posicionamento da sonda de microdiálise

*= $p < 0,05$; GABA=ácido gama-aminobutírico; GPI=globo pálido interno; NST=núcleo subtalâmico; Valores médios dosados na linha de base, estimulação e pós estimulação. Realizada comparação entre a estimulação e basal e pós estimulação e basal.

Em relação a dosagem de glutamato não houve diferença estatisticamente significativa dos níveis extracelulares nos alvos avaliados (Gráfico 11).

Gráfico 11 - Resultados da dosagem de glutamato conforme posicionamento da sonda de microdiálise

GPI=globo pálido interno; NST=núcleo subtalâmico; Valores médios dosados na linha de base, estimulação e pós estimulação. Realizada comparação entre a estimulação e basal e pós estimulação e basal.

6 Discussão

O presente estudo avaliou de maneira comparativa, prospectiva e aleatorizada os efeitos da estimulação cerebral profunda dos alvos cerebrais mais utilizados no tratamento da doença de Parkinson, o núcleo subtalâmico e o globo pálido interno. Em nosso estudo demonstramos que a despeito de suas particularidades, ambos os alvos melhoram a qualidade de vida dos pacientes e as atividades da vida diária, não havendo diferença estatística entre os grupos aos 6 e 12 meses de seguimento. A qualidade de vida é uma variável complexa afetada não apenas pelas manifestações motoras da DP, sendo fortemente influenciada pelas manifestações não motoras da doença⁷⁰. A análise comparativa de múltiplas variáveis que comprometem a qualidade de vida dos pacientes com doença de Parkinson permitiu delinear de maneira ampla as diferenças de cada alvo e suas propriedades individuais. O número reduzido da amostra é um fator limitante do presente estudo, entretanto obtivemos resultados genuínos e inovadores que permitem delinear um tratamento individualizado, combinando as características de cada alvo às necessidades de cada paciente.

Os resultados do nosso estudo reafirmam a superioridade do NST na melhoria das manifestações motoras da DP e na redução do uso de medicações²¹. A estimulação do NST foi superior na redução da UPDRS parte III e na rigidez aos 6 e 12 meses, além da redução do tremor aos 6 meses de seguimento. Não observamos diferença entre os grupos nos sintomas axiais e na bradicinesia. Existia dúvida na literatura em relação a diferença na magnitude de melhora motora entre os alvos,

uma vez que os principais estudos comparativos apresentavam dados contraditórios. Recentemente foi publicado um artigo reanalizando os pacientes com ECP-NST no principal estudo comparativo que não demonstrou diferença entre os alvos na redução da UPDRS parte III¹³⁶. A reanálise expôs que 20% dos pacientes incluídos nesse grupo apresentavam melhora no TRD inferior a 33%, e outros 25% dos pacientes apresentavam melhora no TRD entre 33% e 55%. Tal dado justifica a melhora clínica de apenas 25% apresentada pelos pacientes com ECP-NST. Infelizmente não temos disponíveis os dados referentes ao TRD do grupo ECP-GPi do referido estudo.

A resposta a Levodopa no teste de resposta dopaminérgica é considerado um preditor de resposta clínica, com melhores resultados cirúrgicos em pacientes com melhora superior a 50% no TRD¹¹⁷. No presente estudo nenhum paciente com resposta inferior a 50% no TRD foi incluído na amostra. No grupo de pacientes do grupo NST 73% dos pacientes apresentaram benefício superior a 70% com a estimulação em relação ao previsto no teste de resposta dopaminérgica. No grupo de estimulação do GPi por sua vez, apenas 33% dos pacientes apresentaram melhora com a estimulação superior a 70% do TRD. Esse dado questiona a utilização do TRD como preditor de resposta para pacientes que serão submetidos a implantação de eletrodos em GPi ou ressalta a baixa resposta motora obtida com a estimulação do GPi.

Na avaliação comparativa da UPDRS parte III após a cirurgia com o paciente sob efeito da medicação e estimulação ligada não observamos diferença entre os grupos, entretanto a contribuição da ECP para a melhoria motora é variável entre os alvos. Enquanto a estimulação representa 71% da melhora do paciente em relação ao OFF medicamentoso basal no grupo NST, no grupo GPi a estimulação representa

55% da melhora, sendo que os 45% restantes correspondem ao efeito da medicação. Dessa maneira, as medicações têm fundamental importância no benefício dos sintomas motores dos pacientes com estimulação palidal.

Não observamos diferença estatística entre os grupos na melhoria das discinesias, avaliadas através da UPDRS parte IV e UDysRS parte histórica. Enquanto a estimulação do GPi teria efeito direto, bloqueando as discinesias, a melhora da discinesia com a estimulação do NST seria secundária a redução das medicações anti-parkinsonianas^{137,138}. Dessa forma o manejo do paciente com ECP-NST e discinesias seria mais complexo, uma vez que combinaria ajustes na programação com a redução imperativa na dose das medicações. A estimulação do NST teria benefício adicional na discinesia relacionada a falta de efeito da medicação, a chamada distonia de *OFF*.

A ECP dos dois grupos melhorou de maneira significativa o impacto global das MNM, não havendo diferença entre eles na análise comparativa do escore total da NMSS, nem dos diferentes domínios avaliados pela escala. Apesar de ambos os alvos melhorarem as manifestações não motoras, evidenciamos através da análise intragrupo que os padrões de benefício não são homogêneos entre eles. Após 12 meses de seguimento, a ECP-NST melhorou de maneira significativa o humor/cognição, função sexual, manifestações urinárias e miscelânea. A ECP-GPi por sua vez melhorou humor/cognição e função sexual, como o grupo do núcleo subtalâmico, além de manifestações cardiovasculares e o sono/fadiga. Não existem estudos na literatura avaliando o efeito da estimulação bilateral de GPi na NMSS. Em relação a ECP-NST, um estudo no qual participamos avaliando 98 pacientes demonstrou melhora nos domínios sono/fadiga, humor/cognição, problemas de

percepção/alucinação, manifestações urinárias, função sexual e miscelânea¹³⁹. Um outro estudo com 60 pacientes apresentou melhora estatisticamente significativa no sono/fadiga, problemas de percepção/alucinação, manifestações urinárias e miscelânea²⁴. Os resultados dos estudos apresentam intersecção de ao menos dois estudos demonstrando melhora no humor/cognição, função sexual, manifestações urinárias e miscelânea, assim como sono/fadiga e problemas de percepção/alucinação.

Os dois alvos melhoraram o humor e cognição como avaliado através da NMSS. Apesar de não haver diferença estatística entre os grupos na melhora da UPDRS parte I, apenas com a estimulação do GPi houve melhora da mesma, sugerindo benefício superior do GPi em relação as alterações neuropsiquiátricas.

Pela primeira vez, os transtornos de controle de impulso foram analisados comparativamente. Demonstramos que ocorre um pico de incidência de TCI com a estimulação do NST nos primeiros 6 meses após a cirurgia com posterior normalização a despeito da redução estatisticamente significativa da dose de Pramipexol durante todo o seguimento nesse grupo. Aos 12 meses observamos redução da incidência de TCI no grupo NST a patamares inferiores ao basal. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na QUIP-S apenas aos 6 meses, favorecendo o GPi. Dessa maneira, deve-se manter especial vigilância com avaliação específica de sintomas sugestivos de TCI nos pacientes recebendo estimulação subtalâmica dentro dos primeiros meses de pós-operatório.

Em relação aos efeitos adversos, um único paciente do grupo GPi apresentou sangramento sintomático durante o procedimento cirúrgico. O evento adverso mais relatado pelos pacientes foi disartria, com uma maior incidência no grupo NST.

A experiência do grupo com microdialise intraoperatória permitiu analisar a concentração de neurotransmissores em diferentes alvos cerebrais durante estimulação elétrica aguda em alta frequência e auxiliar no entendimento dos mecanismos de ação da ECP.

Demonstramos pela primeira vez em seres humanos que a estimulação cerebral profunda aguda em alta frequência aumenta as concentrações locais de GABA tanto no GPi, quanto no NST. Esses achados corroboram a hipótese de que a estimulação ativa terminais pre-sinápticos aferentes e, nesses alvos específicos, induz inibição através da liberação de GABA³⁰. Observamos aumento das concentrações de GABA também no Putamen durante a estimulação aguda do GPi, reforçando a ideia de que a ECP atua sobre os circuitos cerebrais, com efeitos sobre a atividade neuronal e interações sinápticas em múltiplos núcleos¹²⁷. Apesar de inovadora, pelas restrições do próprio método, a análise foi realizada apenas durante a estimulação aguda, dessa forma os efeitos da estimulação crônica sobre os neurotransmissores cerebrais permanecem desconhecidos.

7 Conclusões

De acordo com os objetivos do presente estudo concluímos que:

O estudo comparativo da eficácia da estimulação cerebral profunda demonstrou superioridade do núcleo subtalâmico em relação ao globo pálido interno quanto as manifestações motoras, conforme o escore da UPDRS parte III e na melhoria da distonia de OFF, um subtipo de discinesia.

A estimulação cerebral melhorou as manifestações não motoras globalmente, porém não houve diferença entre os grupos. Na análise intragrupos, o perfil de melhora apresentado nos domínios da escala NMSS variou entre os alvos. Houve um pico na incidência de transtornos de controle de impulso com a ECP-NST aos 6 meses, com redução aos 12 meses a patamares inferiores ao basal. Além disso apenas a ECP-GPi reduziu estatisticamente a parte I da UPDRS que se refere ao estado mental, comportamento e emoção.

Ambos os alvos melhoraram a qualidade de vida dos pacientes, não havendo diferença entre os grupos.

Houve diferença entre os grupos na redução das medicações, avaliada através da dose equivalente de Levodopa, com superioridade da estimulação do NST.

Demonstramos, pela primeira vez em seres humanos, que a estimulação cerebral terapêutica aumenta as concentrações locais de GABA no GPi e NST. A estimulação do GPi desencadeou aumento do GABA à distância no Putâmen.

Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE No: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: No: APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL:
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):
DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: No: APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Estimulação Cerebral Profunda no Tratamento da Doença de Parkinson: Análise Comparativa do Efeito Clínico da Estimulação do Globo Pálido Interno e do Núcleo Subtalâmico

2. PESQUISADOR: Rubens Gisbert Cury
CARGO/FUNÇÃO: Médico INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL No 131445
UNIDADE DO HCFMUSP: ICHC

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 1 ano e 2 meses (mínima)¹

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1 – Você está sendo convidado a participar deste estudo, pois tem o diagnóstico de doença de Parkinson, sem controle adequado com as medicações que utiliza neste momento. Atualmente, para estas situações em que o tratamento medicamentoso não está sendo efetivo, é disponível um tipo de tratamento cirúrgico, já aprovado e realizado de forma rotineira na prática clínica. O tratamento cirúrgico consiste na estimulação de áreas cerebrais que controlam o movimento e

Rubrica dos pais ou responsável: _____
Rubrica do pesquisador: _____

que estão alteradas por conta da doença de Parkinson. Para² isso é utilizado um tipo de estimulação cerebral implantável como um marca-passo implantado em um dos dois alvos aprovados para o tratamento da doença. O objetivo deste estudo é comparar dois tipos de cirurgias diferentes para este tratamento. O primeiro tipo estimula uma região denominada núcleo subtalâmico, e o outro tipo estimula uma região denominada globo pálido interno, apesar do aparelho ser o mesmo para todos os pacientes. O implante subtalâmico é o mais utilizado, no entanto alguns estudos recentes demonstraram que o implante no globo pálido interno pode ter outros benefícios ou menos efeitos colaterais que a cirurgia subtalâmica. No entanto apenas dois estudos foram feitos comparando os dois tipos cirúrgicos e apenas um estudo demonstrou este resultado. Deste modo, para avaliar qual o melhor tipo de cirurgia, o estudo tem como proposta comparar os dois tipos de alvo de implante do ponto de vista neurológico. Também é propósito desta pesquisa, entender como os neurotransmissores respondem a estimulação cerebral para entender como a estimulação proporciona a melhora dos sintomas da doença.

2 – Descrição e Etapas do Estudo:

1. Avaliação Pré-operatória: Após entender e concordar em participar, serão realizados procedimentos rotineiros para verificar se você atende aos critérios para ser incluído no estudo. As avaliações específicas para esse estudo são:

Consulta com neurologista/neurocirurgião que anotará o histórico de sua doença e aplicará escalas clínicas e realizará um exame clínico e neurológico pormenorizado com e sem a medicação antiparkinsonianas;

Exames de imagem: Ressonância magnética de crânio, Cintilografia cerebral com Trodat , Eletrocardiograma, Rx de torax, Ultrassom transcraniano;

Exames de sangue de rotina (preparatório para qualquer procedimento cirúrgico);

Após a avaliação inicial, se você preencher os critérios de inclusão, você será encaminhado para realização do tratamento cirúrgico.

2. Cirurgia: Você será solicitado a comparecer ao hospital no dia da internação em que será submetido ao procedimento cirúrgico. Deve permanecer internado por cerca de 3 a 4 dias (se não houver intercorrências) e retornar ao Hospital das Clínicas em cerca de 7 a 10 dias para consulta de retorno conforme será orientado por seu médico no dia da alta hospitalar. No momento da cirurgia você será encaminhado ao setor de Radiologia, onde fará um exame de tomografia do crânio após ser colocado o aparelho de estereotaxia (equipamento que acopla a imagem da tomografia e ressonância magnética para guiar a cirurgia. Logo depois será encaminhado ao centro cirúrgico e passará para a mesa cirúrgica com auxílio dos funcionários. A retirada de parte do cabelo e a limpeza detalhada do local da cirurgia serão realizadas para evitar infecção. Depois o Sr(a) será coberto com lençóis e adesivos estéreis. Uma picada para aplicação de anestésico será realizada para evitar maiores desconfortos e dor nos locais da cirurgia. Você deve permanecer consciente durante todo este processo e terá acesso aos membros da equipe médica e de enfermagem, de modo que desconfortos podem e devem ser relatados para que sejam minimizados. Todos os procedimentos que se seguem não devem causar dor. É necessário que duas incisões no couro cabeludo seguidas de dois pequenos orifícios sejam realizados para que os eletrodos responsáveis pela estimulação do alvo cerebral que determina a melhora dos sintomas sejam inseridos. São realizados testes intra-operatórios operatórios e Microdálise (coleta de amostra do fluido cerebral) para conferir se os eletrodos estão no alvo incluindo radiografia intra-operatória. Em um segundo tempo, sob anestesia geral o gerador de estímulos (semelhante a um marcapasso cardíaco) será implantado logo abaixo do osso da clavícula, em um dos lados da região peitoral, sendo necessária uma incisão de cerca de 7 cm. As conexões entre o gerador (marcapasso) e os eletrodos cerebrais são inseridas por baixo da pele com um trajeto por trás da orelha, parte lateral do pescoço sem prejuízos estéticos

3. Acompanhamento Pós-operatório: Você será deverá a retornar para consultas de

Rubrica dos pais ou responsável: _____

Rubrica do pesquisador: _____

acompanhamento no período pós-operatório mensalmente ou conforme a necessidade de cada paciente, segundo a orientação dos médicos assistentes pelo período mínimo de 1 ano. Neste acompanhamento pós-operatórios serão realizadas avaliações neurológicas e clínicas. Com objetivo de quantificar a melhora neurológica serão realizados exames neurológicos com medicação, sem medicação, com estimulação acionada e sem estimulação acionada no Hospital das Clínicas.

3- Riscos Potenciais, Efeitos Colaterais e Desconforto:

1. Desconfortos e riscos comuns a qualquer cirurgia de implante de estimuladores cerebrais: Possibilidade (cerca de 4,5 a 7o/o) de infecção de couro cabeludo ou pele nos locais de manipulação cirúrgica e das membranas de envolvem o cérebro (meningites não contagiosas - risco menor que 1%) que devem ser tratadas com antibiótico e podem prolongar a internação. Possibilidade de complicação durante a anestesia local ou geral relacionadas a alergias não conhecidas ou reações imprevisíveis aos anestésicos de uso rotineiro. Disfunções neurológicas temporárias não relacionadas à hemorragia, como perda de força em um lado do corpo, alterações da fala, confusão mental e desorientação no tempo e espaço no período após a cirurgia podem ocorrer em cerca de 10% dos casos. Inchaço temporário na face ou na fronte relacionados à fixação do aparelho estereotáctico ocorrem em 90% dos casos. Riscos de hemorragia cerebral (1,8 a 2,5o/o) com possível indução de prejuízo parcial ou total de funções cerebrais como movimentação do corpo, fala e movimento dos olhos. O risco de morte relacionados a procedimentos similares é de 0,5 a 1% das operações. Desconforto temporário relacionado à fixação dos pinos (sob anestesia local) do aparelho de localização de regiões-alvo do cérebro (aparelho estereotáctico) à cabeça. Desconforto relacionado à permanência na mesa cirúrgica durante os procedimentos de implante dos eletrodos. Retirada parcial (ou total se for preferido pelo paciente) do cabelo nos locais de incisão cirúrgica. Picada para anestesia local do couro cabeludo nos locais das incisões cirúrgicas. Necessidade de permanecer vigil para interação com a equipe médica durante a cirurgia para testes de estimulação cerebral de rotina.

2. Desconfortos e riscos especificamente relacionados a este estudo: Risco de hemorragia cerebral estim³ado ser semelhante ao procedimento convencional. Riscos desconhecidos que possivelmente podem estar associados a este procedimento, mas não foram ainda observados. No entanto, estudos prévios semelhantes em animais e em humanos não os evidenciaram. Risco de ganho de peso e alteração de glicemia e colesterol no pós-operatório tardio.

4 – Benefícios

Você provavelmente terá maior benefício de melhora dos sintomas da doença de Parkinson (tremor, dificuldade à movimentação dos membros e de caminhar, lentidão de movimentos, alterações de equilíbrio, rigidez muscular e possibilidade de redução de medicação antiparkinsoniana) consequentemente ao implante de estimuladores cerebrais com a mais avançada técnica de cirurgia de Parkinson disponível no mundo. Além disso, terá disponível de forma exclusiva, a técnica de registro de células cerebrais em múltiplos canais que deve proporcionar um aumento da precisão da cirurgia. Além do benefício pessoal, as informações obtidas neste estudo poderão beneficiar, no futuro, outros pacientes com paralisias graves, pois as tarefas de movimentação de suas mãos durante a cirurgia nos fornecerão conhecimento mais aprofundado sobre o controle cerebral dos movimentos do corpo

5 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Rubens Gisbert Cury, que pode ser encontrado no endereço Av Dr Enéias de Carvalho Aguiar, 255 Telefone(s) 11-26617877 Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética

Rubrica dos pais ou responsável: _____
 Rubrica do pesquisador: _____

da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5o andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 – e-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

6 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

7 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

8 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

9 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

10 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo"....."

Eu discuti com o Dr. Rubens Gisbert Cury sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data / /

Assinatura da testemunha Data / /
para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data / /

Anexo B - Parecer consubstanciado

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: COMPARAÇÃO DOS EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA DO NÚCLEO SUBTALÂMICO VERSUS GLOBO PÁLIDO INTERNO SOBRE OS SINTOMAS NÃO MOTORES DA DOENÇA DE PARKINSON E SUA CORRELAÇÃO COM NEUROTRANSMISSORES E AMINOÁCIDOS INTRACEREBRAIS

Pesquisador Responsável: Rubens Gisbert Cury

Versão: 01

Pesquisador Executante: Maria Gabriela dos Santos Ghilardi **CAAE:** 47194415.7.0000.0068

Co-autores: Erich Talamoni Fonoff, Manoel Jacobsen Teixeira, Egberto Reis Barbosa, Daniel Ciampi de Andrade, Edson Borg Shu, Jessie Medeiros de Navarro, Maria da Graça Morais Martin, Raquel Chacon Ruiz Martinez, Fernanda Colucci Fonoff, Debora Arnaut

Finalidade Acadêmica: Doutorado

Orientador: Prof. Dr. Erich Talamoni Fonoff

Instituição: ICHC

Departamento: NEUROLOGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 13716

Número do Parecer: 1.172.993

Data da Relatoria: 05/08/2015

Apresentação do Projeto: Bem apresentado e claro nas suas propostas.

Objetivo da Pesquisa: Avaliar a eficácia da cirurgia de estimulação cerebral profunda bilateral, no núcleo talâmico ou no globo pálido interno, em pacientes com doença de Parkinson em estágio intermediário e que não estejam mais respondendo à medicação convencional; a avaliação dos resultados será sobre os sintomas motores e não motores.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Os riscos são os inerentes às cirurgias estereotáxicas convencionais e reconhecidos na literatura.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: O estudo visa, além de uma proposta terapêutica, deve trazer subsídios à fisiopatologia da doença de Parkinson assim como aos mecanismos relacionados à estimulação cerebral profunda nas regiões alvo a que se propõe.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Adequado.

Recomendações: Sem recomendações particulares

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Sem pendências

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 05 de agosto de 2015

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Ambulatório de Neurocirurgia Funcional - IPQ

Medicações	
Equivalência a L-dopa	

☐ Indicação cirúrgica:

☐ Complicações motoras: data de início _____
início de OFF imprevisível _____

Flutuações motoras (wearing off, fenômeno on-off, on retardado, no-on,...)	
--	--

DISCINESIAS (Obeso et al, 1989)

"ON" Discinesia	Sim []	Não []
Local mais proeminente	Axial [] Apendicular []	Direito [] Esquerdo []
Tipo de movimento	Coréia [] Distonia []	Outros
Discinesia Difásica	Sim []	Não []
Local mais proeminente	Axial [] Apendicular []	Direito [] Esquerdo []
Tipo de movimento	Coréia [] Distonia []	Outros
Distonia de período OFF	Sim []	Não []
Local mais proeminente	Axial [] Apendicular []	Direito [] Esquerdo []
Tipo de movimento	Coréia [] Distonia []	Outros
Discinesia sem benefício	Sim []	Não []
Discinesia-Parkinsonismo	Sim []	Não []
Discinesia Paroxística	Sim []	Não []

Distonia (horas por dia/ %dia)	
--	--

Discinesia (horas por dia/ %dia)	
--	--

☐ UPDRS-III: Parte I _____
 Parte II ON _____ OFF _____
 Parte III ON _____ OFF _____
 * Melhora no Teste de Resposta a L-dopa _____
 Parte IV _____

☐ Escala de Hoehn & Yahr: ON _____ OFF _____

Ambulatório de Neurocirurgia Funcional - IPQ

☐ Escala de atividades cotidianas de Schwab & England: ON _____ OFF _____

☐ UDysRS: Histórico _____ Objetivo _____ Total _____

☐ Escala de avaliação de sintomas não-motores (NMSS): Total _____
1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ 5 _____ 6 _____ 7 _____ 8 _____ 9 _____

☐ Escala para avaliação de distúrbios compulsivos-impulsivos (QUIP-S)

Anexo D - Protocolo de avaliação neurológica pós-operatória

Ambulatório de Neurocirurgia Funcional - IPQ

REAVLIAÇÃO PÓS OPERATORIA - [] 06 MESES [] 12 MESES

Lateralidade da doença: _____ Avaliador: _____
 Data da avaliação: ____/____/_____
 Nome: _____
 Sexo: _____ Registro HC: _____
 Estado civil: _____ Data de nascimento: ____/____/_____
 Naturalidade/Procedência: _____
 Telefone: _____ Escolaridade: _____
 Profissão/Ocupação: _____
 Renda familiar: _____
 Co-morbidades: _____

☐ Medicamentos: data do início da Levodopa _____
 data do início de Agonista dopaminérgico _____
 alucinações relacionadas a Agonista _____

Medicações	
Equivalência a L-dopa	

☐ Data da cirurgia: _____

☐ Complicações motoras: data de início _____
 início de OFF imprevisível _____

Flutuações motoras (wearing off, fenômeno on-off, on retardado, no-on,...)	
--	--

DISCINESIAS (Obeso et al, 1989)

"ON" Discinesia	Sim []	Não []
Local mais proeminente	Axial [] Apendicular []	Direito [] Esquerdo []
Tipo de movimento	Coréia [] Distonia []	Outros
Discinesia Difásica	Sim []	Não []

Ambulatório de Neurocirurgia Funcional - IPQ

Local mais proeminente	Axial [] Apendicular []	Direito [] Esquerdo []
Tipo de movimento	Coréia [] Distonia []	Outros
Distonia de período OFF	Sim []	Não []
Local mais proeminente	Axial [] Apendicular []	Direito [] Esquerdo []
Tipo de movimento	Coréia [] Distonia []	Outros
Discinesia sem benefício	Sim []	Não []
Discinesia-Parkinsonismo	Sim []	Não []
Discinesia Paroxística	Sim []	Não []

Distonia (horas por dia/ %dia)	
--	--

Discinesia (horas por dia/ %dia)	
--	--

☐ UPDRS-III: Parte I _____
 Parte II ON _____ OFF _____
 Parte III ON _____ OFF _____
 * Melhora no Teste de Resposta a L-dopa _____
 Parte IV _____

☐ Escala de Hoehn & Yahr: ON _____ OFF _____

☐ Escala de atividades cotidianas de Schwab & England: ON _____ OFF _____

☐ UDysRS: Histórico _____ Objetivo _____ Total _____

☐ Escala de avaliação de sintomas não-motores (NMSS): Total _____
 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ 5 _____ 6 _____ 7 _____ 8 _____ 9 _____

☐ Escala para avaliação de distúrbios compulsivos-impulsivos (QUIP-S)

☐ Intercorrências

☐ Impressão clínica global

☐ Parametros da ECP

9 Referências

1. de Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006;5(6):525-35.
2. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51(6):745-52.
3. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591-601.
4. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV, National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2006;5(3):235-45.
5. Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;22 Suppl 1:S119-122.
6. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR, NMSS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26(3):399-406.

7. Dickson DW, Braak H, Duda JE, Duyckaerts C, Gasser T, Halliday GM, et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol.* 2009;8(12):1150-7.
8. Berg D, Lang AE, Postuma RB, Maetzler W, Deuschl G, Gasser T, et al. Changing the research criteria for the diagnosis of Parkinson's disease: obstacles and opportunities. *Lancet Neurol.* 2013;12(5):514-24.
9. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24(2):197-211.
10. DeLong MR, Wichmann T. Basal Ganglia Circuits as Targets for Neuromodulation in Parkinson Disease. *JAMA Neurol.* 2015;72(11):1354-60.
11. Todorova A, Jenner P, Ray Chaudhuri K. Non-motor Parkinson's: integral to motor Parkinson's, yet often neglected. *Pract Neurol.* 2014;14(5):310-22.
12. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Perez Lloret S, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov Disord.* 2019;34(2):180-98.
13. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004;351(24):2498-508.
14. Oertel W, Schulz JB. Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. *J Neurochem.* 2016;139 Suppl 1:325-37.

15. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg.* 1992;76(1):53-61.
16. Gildenberg PL. The history of surgery for movement disorders. *Neurosurg Clin N Am.* 1998;9(2):283-94.
17. Lanska DJ. Chapter 33: the history of movement disorders. *Handb Clin Neurol.* 2010;95:501-46.
18. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science.* 1990;249(4975):1436-8.
19. Hariz M. My 25 Stimulating Years with DBS in Parkinson's Disease. *J Park Dis.* 2017;7(s1):S35-43.
20. Fox SH, Katzenschlager R, Lim S-Y, Barton B, de Bie RMA, Seppi K, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018;33(8):1248-66.
21. Odekerken VJJ, van Laar T, Staal MJ, Mosch A, Hoffmann CFE, Nijssen PCG, et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2013;12(1):37-44.

22. Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(22):2077-91.
23. Limousin P, Foltynie T. Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(4):234-42.
24. Dafsari HS, Reddy P, Herchenbach C, Wawro S, Petry-Schmelzer JN, Visser-Vandewalle V, et al. Beneficial Effects of Bilateral Subthalamic Stimulation on Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Brain Stimulat*. 2016;9(1):78-85.
25. Cury RG, Galhardoni R, Fonoff ET, Dos Santos Ghilardi MG, Fonoff F, Arnaut D, et al. Effects of deep brain stimulation on pain and other nonmotor symptoms in Parkinson disease. *Neurology*. 1 2014;83(16):1403-9.
26. Weaver FM, Follett KA, Stern M, Luo P, Harris CL, Hur K, et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. *Neurology*. 2012;79(1):55-65.
27. Odekerken VJJ, Boel JA, Geurtsen GJ, Schmand BA, Dekker IP, de Haan RJ, et al. Neuropsychological outcome after deep brain stimulation for Parkinson disease. *Neurology*. 2015;84(13):1355-61.
28. Odekerken VJJ, Boel JA, Schmand BA, de Haan RJ, Figue M, van den Munckhof P, et al. GPi vs STN deep brain stimulation for Parkinson disease: Three-year follow-up. *Neurology*. 2016;86(8):755-61.

29. Ashkan K, Rogers P, Bergman H, Ughratdar I. Insights into the mechanisms of deep brain stimulation. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(9):548-54.
30. Dostrovsky JO, Levy R, Wu JP, Hutchison WD, Tasker RR, Lozano AM. Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *J Neurophysiol*. 2000;84(1):570-4.
31. Boraud T, Bezard E, Bioulac B, Gross C. High frequency stimulation of the internal Globus Pallidus (GPi) simultaneously improves parkinsonian symptoms and reduces the firing frequency of GPi neurons in the MPTP-treated monkey. *Neurosci Lett*. 1996;215(1):17-20.
32. Stefani A, Fedele E, Pierantozzi M, Galati S, Marzetti F, Peppe A, et al. Reduced GABA Content in the Motor Thalamus during Effective Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus. *Front Syst Neurosci*. 2011;5:17.
33. Stefani A, Fedele E, Galati S, Pepicelli O, Frasca S, Pierantozzi M, et al. Subthalamic stimulation activates internal pallidus: evidence from cGMP microdialysis in PD patients. *Ann Neurol*. 2005;57(3):448-52.
34. Windels F, Bruet N, Poupard A, Urbain N, Chouvet G, Feuerstein C, et al. Effects of high frequency stimulation of subthalamic nucleus on extracellular glutamate and GABA in substantia nigra and globus pallidus in the normal rat. *Eur J Neurosci*. 2000;12(11):4141-6.
35. Martinez RCR, Hamani C, de Carvalho MC, de Oliveira AR, Alho E, Navarro J, et al. Intraoperative dopamine release during globus pallidus internus stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28(14):2027-32.

36. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol.* 2017;16(11):877-97.
37. Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP, Cunningham MCQ, Guerra HL, Lima-Costa MF, et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambuí study). *Mov Disord.* 2006;21(6):800-8.
38. Hirsch L, Jette N, Frolkis A, Steeves T, Pringsheim T. The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology.* 2016;46(4):292-300.
39. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014;29(13):1583-90.
40. Lee A, Gilbert RM. Epidemiology of Parkinson Disease. *Neurol Clin.* 2016;34(4):955-65.
41. Picillo M, Nicoletti A, Fetoni V, Garavaglia B, Barone P, Pellecchia MT. The relevance of gender in Parkinson's disease: a review. *J Neurol.* 2017;264(8):1583-607.
42. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol.* 2016;15(12):1257-72.

43. Schrag A, Hovris A, Morley D, Quinn N, Jahanshahi M. Young- versus older-onset Parkinson's disease: impact of disease and psychosocial consequences. *Mov Disord.* 2003;18(11):1250-6.
44. Macleod AD, Taylor KSM, Counsell CE. Mortality in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014;29(13):1615-22.
45. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science.* 1997;276(5321):2045-7.
46. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature.* 1997;388(6645):839-40.
47. Kalia LV, Kalia SK. α -Synuclein and Lewy pathology in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol.* 2015;28(4):375-81.
48. Vekrellis K, Xilouri M, Emmanouilidou E, Rideout HJ, Stefanis L. Pathological roles of α -synuclein in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2011;10(11):1015-25.
49. Soldner F, Stelzer Y, Shivalila CS, Abraham BJ, Latourelle JC, Barrasa MI, et al. Parkinson-associated risk variant in distal enhancer of α -synuclein modulates target gene expression. *Nature.* 2016;533(7601):95-9.
50. Braak H, Del Tredici K. Neuropathological Staging of Brain Pathology in Sporadic Parkinson's disease: Separating the Wheat from the Chaff. *J Park Dis.* 2017;7(s1):S73-87.

51. McCann H, Cartwright H, Halliday GM. Neuropathology of α -synuclein propagation and braak hypothesis. *Mov Disord.* 2016;31(2):152-60.
52. Brundin P, Melki R, Kopito R. Prion-like transmission of protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 010;11(4):301-7.
53. Postuma RB, Berg D. Advances in markers of prodromal Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(11):622-34.
54. Kopell BH, Rezai AR, Chang JW, Vitek JL. Anatomy and physiology of the basal ganglia: implications for deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21 Suppl 14:S238-246.
55. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci.* 1986;9:357-81.
56. Galvan A, Wichmann T. Pathophysiology of parkinsonism. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2008;119(7):1459-74.
57. Hamani C, Saint-Cyr JA, Fraser J, Kaplitt M, Lozano AM. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain J Neurol.* 2004;127(Pt 1):4-20.
58. Zirh TA, Lenz FA, Reich SG, Dougherty PM. Patterns of bursting occurring in thalamic cells during parkinsonian tremor. *Neuroscience.* 1998;83(1):107-21.

59. Neumann W-J, Staub-Bartelt F, Horn A, Schanda J, Schneider G-H, Brown P, et al. Long term correlation of subthalamic beta band activity with motor impairment in patients with Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2017;128(11):2286-91.
60. Halliday GM, Leverenz JB, Schneider JS, Adler CH. The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014;29(5):634-50.
61. Adler CH, Beach TG. Neuropathological basis of nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2016;31(8):1114-9.
62. Berezcki D. The description of all four cardinal signs of Parkinson's disease in a Hungarian medical text published in 1690. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16(4):290-3.
63. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002;14(2):223-36.
64. Parent M, Parent A. Substantia nigra and Parkinson's disease: a brief history of their long and intimate relationship. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 2010;37(3):313-9.
65. Garcia-Ruiz PJ, Chaudhuri KR, Martinez-Martin P. Non-motor symptoms of Parkinson's disease A review...from the past. *J Neurol Sci*. 2014;338(1-2):30-3.

66. Berg D, Postuma RB, Bloem B, Chan P, Dubois B, Gasser T, et al. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014;29(4):454-62.
67. Stern MB, Lang A, Poewe W. Toward a redefinition of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012;27(1):54-60.
68. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology*. 2009;72(21 Suppl 4):S1-136.
69. Riederer P, Jellinger KA, Kolber P, Hipp G, Sian-Hülsmann J, Krüger R. Lateralisation in Parkinson disease. *Cell Tissue Res*. 2018;373(1):297-312.
70. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(11):1641-9.
71. Prakash KM, Nadkarni NV, Lye W-K, Yong M-H, Tan E-K. The impact of non-motor symptoms on the quality of life of Parkinson's disease patients: a longitudinal study. *Eur J Neurol*. 2016;23(5):854-60.
72. Erro R, Picillo M, Vitale C, Amboni M, Moccia M, Santangelo G, et al. The non-motor side of the honeymoon period of Parkinson's disease and its relationship with quality of life: a 4-year longitudinal study. *Eur J Neurol*. 2016;23(11):1673-9.

73. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord.* 2007;22(13):1901-11.
74. Titova N, Chaudhuri KR. Nonmotor Parkinson's and Future Directions. *Int Rev Neurobiol.* 2017;134:1493-505.
75. Cutsforth-Gregory JK, Low PA. Neurogenic Orthostatic Hypotension in Parkinson Disease: A Primer. *Neurol Ther.* dezembro de 2019;8(2):307-24.
76. Hiorth YH, Pedersen KF, Dalen I, Tysnes O-B, Alves G. Orthostatic hypotension in Parkinson disease: A 7-year prospective population-based study. *Neurology.* 2019;93(16):e1526-34.
77. McDonald C, Newton JL, Burn DJ. Orthostatic hypotension and cognitive impairment in Parkinson's disease: Causation or association? *Mov Disord.* 2016;31(7):937-46.
78. Maestri M, Romigi A, Schirru A, Fabbrini M, Gori S, Bonuccelli U, et al. Excessive daytime sleepiness and fatigue in neurological disorders. *Sleep Breath Schlaf Atm.* [published online ahead of print, 2019 Aug 23]. *Sleep Breath.* 2019;10.1007/s11325-019-01921-4. doi:10.1007/s11325-019-01921-4.
79. Sobreira-Neto MA, Pena-Pereira MA, Sobreira EST, Chagas MHN, de Almeida CMO, Fernandes RMF, et al. Chronic Insomnia in Patients With Parkinson Disease: Which Associated Factors Are Relevant? *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2019;891988719856687.

80. Alonso-Navarro H, García-Martín E, Agúndez JAG, Jiménez-Jiménez FJ. Association between restless legs syndrome and other movement disorders. *Neurology*. 2019;92(20):948-64.
81. Siciliano M, Trojano L, Santangelo G, De Micco R, Tedeschi G, Tessitore A. Fatigue in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2018;33(11):1712-23.
82. Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, Poewe W, Lang AE, Weintraub D, et al. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord*. 2017;32(9):1264-310.
83. Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain J Neurol*. 2005;128(Pt 6):1314-22.
84. Weiss HD, Pontone GM. "Pseudo-syndromes" associated with Parkinson disease, dementia, apathy, anxiety, and depression. *Neurol Clin Pract*. 2019;9(4):354-9.
85. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain J Neurol*. 2000;123 (Pt 4):733-45.
86. Bodis-Wollner I. Retinopathy in Parkinson Disease. *J Neural Transm Vienna Austria 1996*. 2009;116(11):1493-501.

87. Nebe A, Ebersbach G. Selective diplopia in Parkinson's disease: a special subtype of visual hallucination? *Mov Disord.* 2007;22(8):1175-8.
88. Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J Neurol Sci.* 2010;289(1-2):18-22.
89. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci.* 2017;18(7):435-50.
90. Fasano A, Visanji NP, Liu LWC, Lang AE, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2015;14(6):625-39.
91. Bhattacharyya KB, Rosa-Grilo M. Sexual Dysfunctions in Parkinson's Disease: An Underrated Problem in a Much Discussed Disorder. *Int Rev Neurobiol.* 2017;134:859-76.
92. Sage JI, Mark MH. Drenching sweats as an off phenomenon in Parkinson's disease: treatment and relation to plasma levodopa profile. *Ann Neurol.* 1995;37(1):120-2.
93. Olanow CW, Stocchi F. Levodopa: A new look at an old friend. *Mov Disord.* 2018;33(6):859-66.
94. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primer.* 2017;3:17013.
95. Jankovic J. Levodopa strengths and weaknesses. *Neurology.* 2002;58(4 Suppl 1):S19-32.

96. Voon V, Fernagut P-O, Wickens J, Baunez C, Rodriguez M, Pavon N, et al. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol.* 2009;8(12):1140-9.
97. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord.* 2001;16(3):448-58.
98. Warren Olanow C, Kieburtz K, Rascol O, Poewe W, Schapira AH, Emre M, et al. Factors predictive of the development of Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013;28(8):1064-71.
99. Adler CH. Relevance of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology.* 2002;58(4 Suppl 1):S51-56.
100. Rascol O, Perez-Lloret S, Ferreira JJ. New treatments for levodopa-induced motor complications. *Mov Disord.* 2015;30(11):1451-60.
101. Kim A, Kim H-J, Shin CW, Kim A, Kim Y, Jang M, et al. Emergence of non-motor fluctuations with reference to motor fluctuations in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;54:79-83.
102. Freitas ME, Fox SH. Nondopaminergic treatments for Parkinson's disease: current and future prospects. *Neurodegener Dis Manag.* 2016;6(3):249-68.
103. Fasano A, Daniele A, Albanese A. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *Lancet Neurol.* 2012;11(5):429-42.

104. Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AJ. Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain. *Science*. 1947;106(2754):349-50.
105. Gildenberg PL. Evolution of basal ganglia surgery for movement disorders. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2006;84(4):131-5.
106. Hariz MI. From functional neurosurgery to “interventional” neurology: survey of publications on thalamotomy, pallidotomy, and deep brain stimulation for Parkinson’s disease from 1966 to 2001. *Mov Disord*. 2003;18(8):845-53.
107. Hariz MI, Blomstedt P, Zrinzo L. Deep brain stimulation between 1947 and 1987: the untold story. *Neurosurg Focus*. 2010;29(2):E1.
108. Cooper IS, Upton AR, Amin I. Reversibility of chronic neurologic deficits. Some effects of electrical stimulation of the thalamus and internal capsule in man. *Appl Neurophysiol*. 1980;43(3-5):244-58.
109. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol*. 1987;50(1-6):344-6.
110. Pollak P, Benabid AL, Gross C, Gao DM, Laurent A, Benazzouz A, et al. Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease. *Rev Neurol (Paris)*. 1993;149(3):175-6.
111. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet Lond Engl*. 1995;345(8942):91-5.

112. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ, 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.
113. Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, 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):581-91.
114. Moro E, Lozano AM, Pollak P, Agid Y, Rehncrona S, Volkmann J, et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(5):578-86.
115. Fox SH, Katzenschlager R, Lim S-Y, Ravina B, Seppi K, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26 Suppl 3:S2-41.
116. Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, Lozano AM, Volkmann J, Stefani A, et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. *Arch Neurol*. 2011;68(2):165.
117. Charles PD, Van Blercom N, Krack P, Lee SL, Xie J, Besson G, et al. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology*. de 2002;59(6):932-4.

118. Merello M, Nouzeilles MI, Arce GP, Leiguarda R. Accuracy of acute levodopa challenge for clinical prediction of sustained long-term levodopa response as a major criterion for idiopathic Parkinson's disease diagnosis. *Mov Disord.* 2002;17(4):795-8.
119. Mavridis I, Boviatsis E, Anagnostopoulou S. Anatomy of the human subthalamic nucleus: a combined morphometric study. *Anat Res Int.* 2013;2013:319710.
120. Hamani C, Florence G, Heinsen H, Plantinga BR, Temel Y, Uludag K, et al. Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation: Basic Concepts and Novel Perspectives. *eNeuro.* 2017;4(5).
121. Difiglia M, Rafols JA. Synaptic organization of the globus pallidus. *J Electron Microscop Tech.* 1988;10(3):247-63.
122. Logie C, Bagetta V, Bracci E. Presynaptic control of corticostriatal synapses by endogenous GABA. *J Neurosci.* 2013;33(39):15425-31.
123. Cif L, Hariz M. Seventy years of pallidotomy for movement disorders. *Mov Disord.* 2017;32(7):972-82.
124. Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, Favre J, Hammerstad JP. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2005;62(4):554-60.

125. Zahodne LB, Okun MS, Foote KD, Fernandez HH, Rodriguez RL, Wu SS, et al. Greater improvement in quality of life following unilateral deep brain stimulation surgery in the globus pallidus as compared to the subthalamic nucleus. *J Neurol*. 2009;256(8):1321-9.
126. Kurtis MM, Rajah T, Delgado LF, Dafsari HS. The effect of deep brain stimulation on the non-motor symptoms of Parkinson's disease: a critical review of the current evidence. *NPJ Park Dis*. 2017;3:16024.
127. McIntyre CC, Anderson RW. Deep brain stimulation mechanisms: the control of network activity via neurochemistry modulation. *J Neurochem*. 2016;139 Suppl 1:338-45.
128. Herrington TM, Cheng JJ, Eskandar EN. Mechanisms of deep brain stimulation. *J Neurophysiol*. 2016;115(1):19-38.
129. Rosa M, Giannicola G, Marceglia S, Fumagalli M, Barbieri S, Priori A. Neurophysiology of deep brain stimulation. *Int Rev Neurobiol*. 2012;107:23-55.
130. Lopez WOC, Fonoff ET, Hamani C, Tierney TS, Alho E, Ghilardi MG dos S, et al. *Optimizing microdialysis for deep brain stimulation*. Front Biosci Elite Ed. 2016;8:299-310.
131. Galati S, Mazzone P, Fedele E, Pisani A, Peppe A, Pierantozzi M, et al. Biochemical and electrophysiological changes of substantia nigra pars reticulata driven by subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*. 2006;23(11):2923-8.

132. Filali M, Hutchison WD, Palter VN, Lozano AM, Dostrovsky JO. Stimulation-induced inhibition of neuronal firing in human subthalamic nucleus. *Exp Brain Res*. 2004;156(3):274-81.
133. Hamani C, Temel Y. Deep brain stimulation for psychiatric disease: contributions and validity of animal models. *Sci Transl Med*. 2012;4(142):142rv8.
134. Tinkhauser G, Pogosyan A, Tan H, Herz DM, Kühn AA, Brown P. Beta burst dynamics in Parkinson's disease OFF and ON dopaminergic medication. *Brain J Neurol*. 2017;140(11):2968-81.
135. Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*. 2013;368(7):610-22.
136. Deuschl G, Follett KA, Luo P, Rau J, Weaver FM, Paschen S, et al. Comparing two randomized deep brain stimulation trials for Parkinson's disease. *J Neurosurg*. 2019 5:1-9. [Epub ahead of print]
137. Stanzione P, Mazzone P, Peppe A, Pierantozzi M, Stefani A, Bassi A, et al. Antiparkinsonian and anti-levodopa-induced dyskinesia effects obtained by stimulating the same site within the GPi in PD. *Neurology*. 1998;51(6):1776-7.

- 138 Russmann H, Ghika J, Combremont P, Villemure JG, Bogousslavsky J, Burkhard PR, Vingerhoets FJ. L-dopa-induced dyskinesia improvement after STN-DBS depends upon medication reduction. *Neurology*. 2004;63(1):153-5.
- 139 Dafsari HS, Martinez-Martin P, Rizos A, Trost M, Dos Santos Ghilardi MG, Reddy P, et al. EuroInf 2: Subthalamic stimulation, apomorphine, and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2019;34(3):353-65.