PAULA RICCI ARANTES

**Imagens de ressonância magnética funcional
em pacientes com doença de Parkinson
submetidos à estimulação cerebral profunda**

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

Área de concentração: Radiologia

Orientador: Dr. Edson Amaro Júnior

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Claudia da Costa Leite

São Paulo

2005

À minha mãe, Maria Cláudia,
sempre comigo, com saudades ...
pelo exemplo de mulher perfeita
(se perfeição existisse).

Ao meu pai, Claudio,
meu eterno professor,
pelo estímulo ao esforço contínuo
à busca pelo conhecimento.

Ao Marcio,
meu companheiro de todas as horas,
pela compreensão da minha ausência
e ajuda no parto deste primeiro filho.

Ao meu irmão Flávio e
à minha família,
pelo apoio incondicional.

AGRADECIMENTOS

Aos colegas de trabalho e amigos, que provaram a eficiência da integração multidisciplinar:

Ao Dr. Edson Amaro Jr., pela amizade nestes 11 anos, pelo exemplo de genialidade, dedicação e transmissão de conhecimentos, e pela orientação neste trabalho e na vida.

À Prof^a. Dr^a. Claudia Leite, pelo exemplo de sensatez, pelo incentivo à pesquisa no Setor de Ressonância Magnética (RM) e por exercer a chefia sempre preocupada com o aspecto humano.

Ao Prof. Giovanni Guido Cerri, pela oportunidade para realização de pesquisa no Instituto de Radiologia.

À Maria Ângela Barreiros e Dr. Ellison Fernando Cardoso, pelas madrugadas e domingos que nos reuniram para a aquisição dos exames e análise dos dados.

Ao Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira e sua equipe da Neurocirurgia Funcional, pela dedicação na elaboração do projeto e comprometimento com a sua execução.

À Dr^a. Márcia Rúbia Gonçalves pela avaliação clínica e acompanhamento de todos os pacientes desta tese.

Ao Prof. Dr. Egberto Reis Barbosa, pela oportunidade de produtivas discussões neurofisiológicas.

Ao Antônio Cesário da Cruz, pela criatividade na elaboração do equipamento e suporte, sem restrição de horários.

Ao Prof. Dr. Mick Brammer por disponibilizar o programa de análise dos dados de RM funcional e ao Fábio Duran, pela elaboração de programa para contagem de voxels.

Ao Prof. Dr. Júlio César Rodrigues Pereira, pelas conversas estatísticas sobre dados qualitativos.

Às amigas Dr^a. Susan Chien e Dr^a. Gisele Warmbrand pela ajuda preciosa, em momentos decisivos.

Às secretárias da pós-graduação Elizângela e Sandra, pela solicitude e disponibilidade, pelos esforços acima de seus limites.

À equipe da Biblioteca do Instituto de Radiologia, Denise, André e Eliane, pela simpatia e eficiência.

Aos revisores do periódico *Movement Disorders* e aos membros da banca de qualificação pelas sugestões que valorizaram este trabalho.

Às agências de fomento FAPESP e CAPES, pelo financiamento, respectivamente, de estação de trabalho e auxílio-pesquisador.

À equipe de enfermagem e demais funcionários do Setor de RM, pelo carinho aos pacientes e empenho na busca aos voluntários para exame.

À família Bouer, pelo socorro em momentos de urgência e por proporcionar a recarga das baterias, através da convivência com André, Alexandre e Amanda.

Aos colegas de trabalho, pelas inúmeras substituições de última hora, em momentos que precisei dedicar-me a esta tese.

Aos demais integrantes do grupo de RM funcional (NIF), pela acolhida e espírito de família, principalmente Maria da Graça Moraes Martin, Fabio Garcia Barros e Marcelo de Maria Félix.

Aos pacientes com Doença de Parkinson e voluntários normais que participaram desta tese, pela paciência e confiança depositada nos pesquisadores desta instituição.

Esta tese está de acordo com:

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de teses, dissertações 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. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

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

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas
Lista de siglas
Lista de símbolos
Lista de figuras
Lista de tabelas
Lista de gráficos
Glossário
Resumo
Summary

1	INTRODUÇÃO	001
2	OBJETIVOS	006
3	REVISÃO DA LITERATURA	008
3.1	Anatomia e neurofisiologia sensitivo-motora	009
3.2	Doença de Parkinson	023
3.3	Estimulação Cerebral Profunda	031
3.4	Ressonância Magnética funcional	039
4	MÉTODOS	052
4.1	Casuística	053
4.1.1	Grupo de pacientes	053
4.1.2	Grupo controle	055
4.2	Ressonância Magnética	057
4.2.1	Equipamento	057
4.2.2	Posicionamento dos participantes	057
4.2.3	Parâmetros de aquisição de imagens	058
4.2.4	Ressonância Magnética funcional	061
4.2.4.1	Segurança	061
4.2.4.2	Qualidade de imagem	062
4.2.4.3	Paradigma	064
4.2.4.4	Detecção da atividade cerebral	069
4.2.4.5	Avaliação comportamental	076
4.3	Estimulação Cerebral Profunda	079
4.3.1	Equipamento	079
4.3.2	Estereotaxia e determinação das coordenadas	080

4.3.3	Procedimento cirúrgico	082
4.4	Análise estatística	085
5	RESULTADOS	087
5.1	Segurança	087
5.2	Qualidade de imagem	087
5.3	Paradigma	094
5.4	Detecção da atividade cerebral	096
5.5	Avaliação comportamental	105
6	DISCUSSÃO	112
6.1	Segurança	113
6.2	Qualidade de imagem	117
6.3	Paradigma	121
6.4	Detecção da atividade cerebral	129
6.5	Avaliação comportamental	139
6.6	Considerações gerais	148
7	CONCLUSÕES	153
8	ANEXOS	155
9	REFERÊNCIAS	163
10	APÊNDICES	181

LISTA DE ABREVIATURAS

ASM	área suplementar motora
BA	<i>Brodman areas</i> , áreas de Brodmann
BL	desenho em bloco
BOLD	<i>Blood Oxygen Level Dependent</i> , dependente do nível de oxigenação sanguíneo
Cd	núcleo caudado
Cga	cíngulo anterior
Cgp	cíngulo posterior
CPFDL	córtex pré-frontal dorsolateral
DP	doença de Parkinson
ECP	estimulação cerebral profunda
EPI	<i>echo planar imaging</i> , imagem em eco planar
<i>et al.</i>	e outros
FA	<i>flip angle</i> , ângulo de inclinação
FOV	<i>field of view</i> , campo de visão
FSE	<i>fast spin echo</i>
GP	globo pálido
GPe	globo pálido externo
GPI	globo pálido interno
GRE	<i>gradiente echo</i> , eco de gradiente
M1	área primária motora
MD	núcleo medio-dorsal do tálamo
mes	mesencéfalo
mov	movimento
MPTP	metil-fenil-tetraidro-pirina
NEX	<i>number of excitations</i> , número de excitações
nl	voluntários normais
NST	núcleo subtalâmico
PET	<i>Positron Emission Tomography</i> , tomografia por emissão de pósitron
pF	área pré-frontal
pM	área pré-motora
pre	pré-operatório
psc	pós-operatório com estímulo elétrico
pss	pós-operatório sem estímulo elétrico
put	putamen
RE	desenho relacionado a evento
RM	ressonância magnética
RMf	ressonância magnética funcional
Rot	rotação
S1	área primária sensitiva
SE	<i>spin echo</i>
SM1	área primária sensitivo-motora
SN	substância negra
SNc	substância negra parte compacta
SNr	substância negra parte reticulada

SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i> , tomografia computadorizada por emissão de fóton único
SPGR	<i>spoiled gradient echo</i>
tal	tálamo
TC	tomografia computadorizada
TE	tempo de eco
TR	tempo de repetição
trans	translação
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> , escala unificada para estadiamento da doença de Parkinson
VA	núcleo ventral-anterior do tálamo
Vc	núcleo sensitivo ventral caudal do tálamo
Vim	núcleo ventral-intermédio do tálamo lateral posterior
VL	núcleo ventral-lateral do tálamo
VLa	núcleo ventral-lateral anterior do tálamo
VLp	núcleo ventral-lateral posterior do tálamo
VOA	núcleo ventral-oral anterior do tálamo lateral anterior
VOP	núcleo ventral-oral posterior do tálamo lateral anterior
VP	núcleo ventral-posterior do tálamo
XBAM	<i>X Brain Activation Mapping</i> , mapeamento de ativações cerebrais
ZICF	região entre a zona incerta e o campo de Forel

LISTA DE SIGLAS

EUA	Estados Unidos da América
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HC	Hospital das Clínicas

LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem
<	menor que
>	maior que
µs	microsegundo
cm	centímetro
h	hora
Hz	Hertz
Kg	quilograma
KHz	quilohertz
MHz	megahertz
mm	milímetro
ms	milissegundo
°C	grau centígrado
pF	pico Faraday
s	segundo
T	Tesla
W	Watt

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Áreas primárias, secundárias e de associação motoras e sensitivas _____	011
Figura 2 – NST e estruturas subcorticais _____	014
Figura 3 – Núcleos talâmicos e suas projeções corticais _____	017
Figura 4 – Circuitos motores dos núcleos da base: vias direta e indireta _____	021
Figura 5 – Fisiopatologia da DP _____	026
Figura 6 – Redução da janela terapêutica com a progressão da DP _____	028
Figura 7 – Sistema da ECP: eletrodo intracraniano, extensão, conector e gerador _____	035
Figura 8 – Curva BOLD: função da resposta hemodinâmica _____	041
Figura 9 – Estímulos e modelo hemodinâmico do desenho em bloco _____	045
Figura 10 – RMf no plano coronal _____	060
Figura 11 – Aposição dedos-polegar _____	065
Figura 12 – Evolução temporal do sinal BOLD _____	070
Figura 13 – Regiões de interesse no córtex cerebral _____	073
Figura 14 – Extremidade do eletrodo e conector da extensão do eletrodo ao neuroestimulador _____	079
Figura 15 – Neuroestimulador externo _____	080
Figura 16 – Paciente 6 após a colocação do aro estereotáxico _____	081
Figura 17 – TC do paciente 6 com aro metálico de estereotaxia e fiduciais _____	081
Figura 18 – Registro das imagens de TC e RM do paciente 6 _____	082
Figura 19 – Registro de imagens de TC e RM com sobreposição do atlas anatômico _____	082
Figura 20 – Cirurgia para implante do eletrodo do paciente 6 _____	083
Figura 21 – Verificação do posicionamento do eletrodo _____	084
Figura 22 – Medida da relação sinal-ruído no <i>phantom</i> _____	088
Figura 23 – Radiografias pós-operatórias do paciente piloto _____	090
Figura 24 – RMf pós-operatória do paciente-piloto _____	090
Figura 25 – RMf do paciente 1 com artefato posterior _____	091
Figura 26 – RMf do paciente 2 com artefato frontal _____	091
Figura 27 – Perda de sinal no leito cirúrgico do eletrodo _____	093
Figura 28 – Perda de sinal determinada pelo conector _____	093
Figura 29 – EPI do paciente 4 com artefatos interemisféricos _____	093
Figura 30 – Áreas de ativação cerebral _____	097
Figura 31 – Artefatos de perda de sinal, determinados pelos componentes da ECP, reproduzidos da literatura _____	118

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos dos pacientes _____	054
Tabela 2 - Dados demográficos dos voluntários normais _____	056
Tabela 3 - Parâmetros de aquisição do teste no <i>phantom</i> _____	062
Tabela 4 - Influência dos parâmetros de aquisição na qualidade das imagens _____	089
Tabela 5 - Porcentagens mais significativas de ativação nas áreas de interesse _____	104
Tabela 6 - Somatória das notas do UPDRS partes II, III e IV de todos os pacientes _____	107
Tabela 7 - Movimentação da cabeça nas seqüências BL e RE _____	110
Tabela 8 - Movimentação da cabeça nas tarefas: simples e complexas, de movimento e de repouso _____	110
Tabela 9 - Movimentação da cabeça nas condições pré e pós-operatórias, com eletrodo ligado e desligado _____	111

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Ativação durante movimentos simples e complexos _____	098
Gráfico 2 - Ativação cerebral motora no pré-operatório: BL e RE _____	100
Gráfico 3 - Ativação cerebral motora no pós-operatório com o estímulo desligado: BL e RE _____	100
Gráfico 4 - Ativação cerebral motora no pós-operatório com o estímulo ligado: BL e RE _____	101
Gráfico 5 - Ativação motora nos controles: BL e RE _____	103
Gráfico 6 - Ativação motora nos pacientes e controles: BL e RE _____	103

GLOSSÁRIO

Nesta tese os termos listados abaixo e seus derivativos foram usados com os respectivos sentidos:

Amostragem redundante: cada sessão foi realizada três vezes, para possibilitar estudo de teste e re-teste, visando maior representatividade das variáveis mensuradas.

Atividade cerebral: respostas BOLD positivas correlacionadas ao paradigma.

Aquisição: processo de obtenção de imagens de ressonância magnética.

Condição: momento do exame dos pacientes: pré-operatório, pós-operatório com o estímulo elétrico desligado e pós-operatório com o estímulo elétrico ligado.

Experimentos: cada uma das tarefas a serem realizadas. No paradigma definitivo, cada experimento foi realizado três vezes, em diferentes sessões. Um experimento pode significar uma sequência RE ou BL.

Fase: período clínico em que o paciente fica com ou sem o efeito da medicação. Representada pelos anglicismos *ON* (durante a ação plena da L-dopa) e *OFF* (ausência de L-dopa por 12 h).

Paradigma: conjunto de atividades, passivas ou ativas, realizadas pelo paciente durante o exame de RMf e controladas pelo experimentador.

Phantom: esfera plástica com conteúdo (solução de $\text{NiCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, H_2O) utilizada para aferir medidas de sinal e distorções espaciais em imagens de ressonância magnética.

Sessão: conjunto de experimentos realizados em uma só oportunidade, onde o participante permaneceu no equipamento de ressonância. Um conjunto de três sessões foi realizado em cada condição dos pacientes, em dias diferentes.

Seqüências: cada série temporal de aquisição de imagem de RMf, durante a execução de um paradigma (relacionado a eventos ou em bloco)

Voxel: unidade espacial tridimensional, onde o sinal de RM foi medido, abreviação de *volume element*, elemento volumétrico.

RESUMO

Arantes PR. *Imagens de ressonância magnética funcional em pacientes com Doença de Parkinson submetidos à estimulação cerebral profunda* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 180p.

INTRODUÇÃO: A estimulação cerebral profunda (ECP) é usada para tratar a doença de Parkinson (DP) avançada. A estimulação do núcleo subtalâmico (NST) melhora os sintomas de parkinsonismo, mas seu mecanismo de ação permanece pouco compreendido. A ressonância magnética funcional (RMf) pode auxiliar no estudo de áreas cerebrais motoras de forma a melhorar o entendimento dos mecanismos de ação da ECP. O objetivo desta tese foi de desenvolver e testar técnicas de RMf para estudo de pacientes com DP tratados com ECP. **MÉTODOS:** Foram realizados testes para verificar interferência do sistema de ECP nas imagens de RMf e realizadas adaptações de modo a diminuir os artefatos na imagem. A seguir foram examinados pacientes com DP em quatro condições: durante a movimentação da mão direita (antes do implante dos eletrodos para ECP, depois da cirurgia sem estímulo elétrico e depois da cirurgia com estímulo elétrico no NST) e durante o repouso com a estimulação elétrica ligada e desligada. No total foram examinados dez pacientes, dos quais oito foram comparados a voluntários normais. Foram realizadas três sessões de RMf em cada condição, utilizando dois tipos de seqüências: em bloco (BL) e relacionada a eventos (RE). As imagens foram analisadas calculando-se a frequência de atividade cerebral detectada em 19 áreas sensitivo-motoras. Dados comportamentais durante o exame e a evolução clínica foram analisados. **RESULTADOS:** Os pacientes não apresentaram complicações decorrentes dos exames de RMf. Após modificações na técnica de implante do eletrodo e ajustes do intervalo pós-cirúrgico para o exame, os artefatos nas imagens foram reduzidos. Nos controles, as sequencias RE mostraram mais atividade que BL nas áreas: área suplementar motora, área pré-motora (pM) direita, cíngulo anterior (Cga), cíngulo posterior (Cgp), tálamo bilateral e putamen direito. Durante a movimentação da mão dominante, comparando as seqüências BL e RE dos pacientes com DP, não houve diferença significativa considerando todos experimentos pré-operatórios e pós-operatórios sem o estímulo elétrico. Com o estímulo elétrico ligado, nas seqüências BL houve maior atividade em relação às RE, na área sensitivo-motora primária (SM1) esquerda. Durante o repouso, quando a estimulação elétrica foi ligada houve maior atividade das seguintes áreas: cerebelo direito, SM1 esquerda, Cgp, pM bilateral, mesencéfalo esquerdo e Cga. Houve melhora clínica dos pacientes e tanto a avaliação motora na primeira semana pós-operatória, na fase sem medicação, bem como a avaliação global em seis meses estiveram correlacionadas com os parâmetros motores aferidos durante os exames de RMf. **CONCLUSÕES:** Foi desenvolvido método para a aplicação da RMf em pacientes com DP submetidos à ECP que permitiu as seguintes observações: as seqüências BL mostraram maior frequência de atividade na SM1 nos pacientes com DP

e ECP ligada, enquanto as seqüências RE mostraram maior freqüência de atividade nos voluntários normais nas áreas motoras primárias e secundárias; e o estímulo elétrico no repouso produziu atividade detectada no cerebelo e nas regiões motoras primárias e secundárias.

Descritores: 1. IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA / métodos 2. MAPEAMENTO CEREBRAL / métodos 3. DESENHO DE PROGRAMA DE COMPUTADOR 4. DOENÇA DE PARKINSON / fisiopatologia 5. DOENÇA DE PARKINSON / reabilitação 6. TERAPIA POR ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA / métodos 7. NÚCLEO SUBTALÂMICO / fisiopatologia 8. CÓRTEX MOTOR / fisiopatologia 9. CÓRTEX MOTOR / anatomia & histologia 10. CÓRTEX SOMATOSSENSORIAL / fisiopatologia 11. CÓRTEX SOMATOSSENSORIAL / anatomia & histologia

SUMMARY

Arantes PR. *Functional Magnetic Resonance Imaging in patients with Parkinson's disease with deep brain stimulation* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2005. 180p.

INTRODUCTION: Deep brain stimulation (DBS) is used to treat advanced Parkinson's disease (PD). Stimulation of the subthalamic nucleus (STN) is effective to improve the symptoms related to parkinsonism, but its mechanism of action remains poorly understood. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) can be applied to study brain areas involved in motor activity, as a mean to better understand the effects of DBS. In this work we aimed to develop and test fMRI techniques to study DP patients treated with DBS. **METHODS:** We have initially performed tests to check the interference of the DBS in image quality and made adaptations that minimized the artifacts. After this initial phase PD patients were examined by fMRI in four different phases: during right hand movement (before surgery to implant DBS electrodes, after the surgery with the electrical stimulation turned off, and after the surgery with the electrical stimulation turned on the STN) and at rest with electrical stimulation turned on. In total, ten patients were examined, eight of them paired to matched normal volunteers. All tasks were performed in three independent sessions for each condition, using two types of runs: blocked (BK) and event-related (ER). The images were analyzed calculating the frequency of activation detected in 19 sensory-motor areas. Behavioral data during fMRI exams and clinical data were also recorded. **RESULTS:** There were no clinical complications due to fMRI exams. The modifications in the DBS procedure and post-surgical time to fMRI examination resulted in a reduction of the image artifacts. In the controls the ER runs showed more activity than BK in: supplementary motor area, right pre-motor area (pM), anterior cingulated gyrus (aCg), posterior cingulated gyrus (pCg), bilateral thalamus, and right putamen. During the dominant hand movements, when comparing ER and BK runs in PD patients there was no significant difference considering pre and post operative phases without electrical stimulation. When the electrical stimulation was turned on, BK runs showed more activation in the left primary sensory-motor cortex (SM1) compared to ER runs. In the rest state, when the electrical stimulation was turned on, there was more activation in the following areas: right cerebellum, left SM1, pCg, bilateral pM, left mesencephalus and aCg. There was clinical improvement in the patients, and the motor performance in the first post operative week, in the drug withdrawn phase as well as in the global evaluation after six months were correlated with the motor parameters recorded during the fMRI exams. **CONCLUSIONS:** we have developed a method for fMRI in PD patients with DBS, which enabled the following observations: BK runs showed increased frequency of activity in SM1 in PD patients with electrical stimulation turned on, while the ER runs showed more frequency of activation in normal volunteers in primary and secondary motor regions; the electrical stimulations in rest state produced activity detected in cerebellum, primary and secondary motor regions.

Keywords: 1. FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING / methods 2. BRAIN MAPPING / methods 3. COMPUTER SOFTWARE DESIGN 4.

PARKINSON'S DISEASE / physiopathology 5. PARKINSON'S DISEASE / rehabilitation 6. ELETRIC STIMULATION THERAPY / methods 7. SUBTHALÂMIC NÚCLEUS / physiopathology 8. MOTOR CORTEX / physiopathology 9. MOTOR CORTEX / anatomy & histology 10. SOMATOSENSITIVE CORTEX / physiopathology 11. SOMATOSENSITIVE CORTEX / anatomia & histologia

1 Introdução

A Doença de Parkinson (DP) é uma entidade degenerativa que atinge cerca de uma em cada mil pessoas com idade acima de 50 anos (Jack Jr. *et al.*, 2002). Sua etiologia é considerada multifatorial e caracteriza-se por sintomas motores e cognitivos, sendo uma das condições neurológicas degenerativas que produz maior limitação à vida dos pacientes e determina um grande desgaste familiar.

Não existe cura definitiva. A doença responde à terapia dopaminérgica apenas em uma parcela dos casos. Alguns pacientes passam a apresentar resistência aos tratamentos usuais, mesmo que adequadamente conduzidos, com grave prejuízo motor e discinesias. Nestas situações, a neurocirurgia pode ser indicada. Existem algumas técnicas cirúrgicas disponíveis, como palidotomia, talamotomia, subtalamotomia e lesão em vias de conexão. A lesão palidal ou no núcleo subtalâmico (NST) pode ser realizada através de diferentes técnicas: ablação cirúrgica, radiocirurgia ou estimulação cerebral profunda (ECP) (Hamani e Lozano, 2003).

A ECP consiste na implantação de eletrodos e estímulo elétrico a partir de um gerador. As taxas de eventos adversos e complicações são relativamente baixas, sendo raramente descritas alterações neuropsicológicas (Ashby e Rothwell, 2000). Houve recente aprimoramento nas técnicas neurocirúrgicas dos transtornos motores (Bronte-Stewart, 2003), tornando-as mais eficazes e seguras, o que reduz a chance de efeitos não desejáveis, trazendo alívio substancial aos pacientes com DP.

Os mecanismos de ação da estimulação intracraniana não estão elucidados, apesar da comprovada eficácia clínica (Chen *et al.*, 2003). Existe

difficuldade técnica para estudos que mostrem *in vivo* e em seres humanos os efeitos da presença do eletrodo, de diferentes ajustes da corrente elétrica aplicada ao tecido e de seus efeitos comportamentais no repouso e à movimentação. A possibilidade de estimular diretamente o tecido cerebral constitui chance única para estudos neurofisiológicos que podem ajudar a estabelecer bases para ajustes nos tratamentos atuais, ou mesmo a possibilidade de elaborar diferentes formas de intervenção nos mecanismos de gênese dos sintomas da DP.

Há várias referências de estudos de neuroimagem em modelos com estimulação elétrica encefálica. Destes métodos, a ressonância magnética funcional (RMf) apresenta vantagens, por possuir relativa baixa invasibilidade, boa resolução espacial e amplo parque de equipamentos instalados quando comparada a outras técnicas de neuroimagem (Antonini *et al.*, 2003; Benabid *et al.*, 2000). Entretanto, apresenta também limitações devido ao ambiente eletromagnético, que pode interferir ou sofrer a interferência dos eletrodos e equipamentos eletrônicos utilizados na ECP (Rezai *et al.*, 1999).

A RMf recebeu grande influência de experimentos de técnicas com radiofármacos intravenosos, como a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e a tomografia por emissão de pósitron (PET), que possuem limitações intrínsecas. Porém, a RMf é bastante flexível e tem sido beneficiada pela constante evolução técnica e pelo seu caráter multidisciplinar. Seu potencial tem sido ampliado através de aplicações de procedimentos de aquisição de dados e análise que a desvencilharam de uma limitação antiga: a necessidade do indivíduo realizar atividades repetitivas e

prolongadas para que a máquina obtenha quantidade suficiente de dados – experimentos conhecidos como “desenho em bloco” (BL). Atualmente podemos detectar alterações cerebrais resultantes de atividades breves, que não precisam acontecer sucessivamente – os chamados experimentos com desenho “relacionado a eventos” (RE).

A aplicação desta técnica no estudo de pacientes com DP e ECP adaptada aos procedimentos realizados durante o implante dos eletrodos pode fornecer novas informações a respeito de modificações dos circuitos cerebrais relacionados ao seu efeito terapêutico.

O objetivo geral deste estudo foi possibilitar meios para avaliação da ativação cerebral em pacientes com DP com eletrodos profundos através de neuroimagem, ou seja, desenvolver metodologia própria para responder as perguntas relacionadas à fisiopatologia da DP.

Este estudo propôs a elaboração de técnicas e procedimentos que permitissem, em nosso meio, investigar mecanismos de modulação da atividade neuronal relacionadas ao efeito da ECP através de técnicas de RMf. Foi estudado um grupo de pacientes com DP e palidotomia, antes e após o procedimento de implante de eletrodo para estimulação elétrica no NST, assim como um grupo de controles normais. Foram investigadas atividades cerebrais detectadas à RMf, durante a movimentação da mão dominante e no repouso.

Os objetivos específicos deste estudo foram: investigar o papel modulador da ECP na ativação cerebral das áreas motoras primárias e secundárias dos pacientes com DP e comparar as técnicas de desenho em

bloco e desenho relacionado a eventos quanto à frequência de ativação detectada nas áreas cerebrais que participam do sistema de controle motor.

A principal hipótese testada neste trabalho foi a capacidade da RMf em fornecer dados que permitam testar modelos neurofisiológicos envolvidos no distúrbio motor da DP. As seguintes hipóteses específicas foram feitas, baseadas em informações obtidas por pesquisadores que realizaram estudos com aquisições semelhantes:

As adaptações feitas para as seqüências adquiridas com o desenho RE reproduzirão os resultados da literatura em voluntários normais.

Devido ao maior efeito de habituação nas seqüências adquiridas com o desenho BL (Loubinoux *et al.*, 1999), a frequência de detecção de atividade cerebral nas áreas motoras secundárias deverá ser maior nas seqüências adquiridas com o desenho RE.

As seqüências adquiridas com o desenho BL, por outro lado, têm maior poder estatístico (Friston *et al.*, 1999), portanto, deverão mostrar maior frequência de ativação nas áreas motoras primárias, que não sofrem influência da habituação.

As seqüências adquiridas com o desenho RE serão menos sensíveis a artefatos de movimento, devido às características temporais da resposta hemodinâmica (Birn *et al.*, 1999).

O efeito isolado da ECP deve determinar aumento da atividade cerebral nas imediações do estímulo elétrico (Jech *et al.*, 2001), no nosso caso no NST, e redução da atividade talâmica.

2 Objetivos

Esta tese tem como objetivos:

- a) Desenvolver metodologia para a realização do exame de RMf na presença de ECP.
- b) Comparar as aquisições de RMf em bloco e relacionadas a evento, na detecção de ativação cerebral, durante a movimentação da mão dominante de: indivíduos normais; pacientes com DP e palidotomia ipsilateral ao movimento; pacientes com DP e palidotomia ipsilateral ao movimento, após a cirurgia de implante do eletrodo de ECP contralateral, sem estímulo elétrico; e pacientes com DP palidotomia ipsilateral e ECP contralateral, com estímulo elétrico.
- c) Descrever áreas de ativação cerebral dos pacientes com DP, palidotomia e ECP contralateral, durante o estímulo elétrico do NST, sem movimentação voluntária.

3 *Revisão da Literatura*

3.1 Anatomia e neurofisiologia sensitivo-motora

A organização anátomo-funcional das vias motoras e somato-sensitivas tem sido estudada extensamente. Grande parte das comunicações científicas ainda mantém nomenclatura baseada nos estudos de citoarquitetura cortical de Brodmann (Brodmann, 1909). Von Economo descreve uma divisão cortical com distintas áreas (áreas de Brodman – BA), segundo a qual o córtex motor é formado por três tipos principais: 1 - heterotípico agranular (BA 4, 6, 8, 24, 44 e 45), 2 - homotípico frontal (BA 9, 10, 11, BA 46, 47) e 3 - homotípico polar (BA 10) (Amunts e Zilles, 2001).

A partir de estudos com primatas, outra classificação tem sido utilizada, baseada na hierarquia de processamento da informação, com áreas primárias recebendo sufixo numérico 1 e a seguir números crescentes de acordo com as especialização funcional. Com esta denominação área motora primária recebe a identificação M1, áreas suplementares M2, cíngulo rostral M3 e cíngulo dorsal M4 (Morecraft *et al.*, 2001). Segue descrição detalhada das subdivisões das áreas corticais motoras.

Quando é considerada a atuação em um paciente com fins terapêuticos ou diagnósticos, outros sistemas de localização são utilizados. A necessidade prática de orientar procedimentos estereotáxicos fez com que fossem desenvolvidos sistemas alternativos, não baseados diretamente em limites anatômicos, mas em um sistema de coordenadas relativo a um “cérebro padrão”, com distâncias a partir de determinado referencial para obter probabilidade da presença de estruturas anatômicas comuns à

espécie. Assim foram desenvolvidos sistemas de coordenadas amplamente utilizados, porém cada sistema para aplicações específicas, como o atlas de Shaltenbrand para orientar procedimentos em núcleos da base (Schaltenbrand e Wahren, 1977), além de outros (Levy *et al.*, 1997). Estes procedimentos estereotáxicos hoje são utilizados em conjunto com imagens individuais de alta resolução espacial para facilitar a adaptação individual a sistema de coordenadas utilizado (Hirabayashi *et al.*, 2002).

Os sistemas de coordenadas espaciais são também úteis para comunicação científica relativa à função de estruturas anatômicas detectadas em estudos funcionais de neuroimagem. Para tal, utiliza-se um sistema de coordenadas internacional baseado no trabalho de dois pesquisadores franceses (Talairach e Tournoux, 1988), para localização espacial cortical e das estruturas subcorticais. Este sistema é baseado na determinação individual da comissura anterior e posterior, a partir das quais é traçado um plano perpendicular à orientação da foice cerebral. Este plano é o marco zero para o eixo crânio-caudal (convencionado com eixo z), sendo o limite ântero-superior da comissura anterior a referência para o eixo ântero-posterior (eixo y) e a linha intercomissural representa o parâmetro látero-lateral (eixo x).

Córtex sensitivo-motor

As principais áreas cerebrais envolvidas nas atividades motoras são os córtex motores primário e secundário, este último constituído pelas áreas suplementar motora e pré-motora. Tais áreas são representadas na Figura 1A e descritas conforme a literatura (Damasio, 1995; Naidich *et al.*, 2001).

Figura 1 – Áreas primárias, secundárias e de associação motoras (A) e sensitivas (B). Desenho baseado em Martin, 1998

A área primária motora (M1, BA 4) na face lateral do giro pré-central, tem organização topográfica funcional (Penfield e Boldrey, 1938). Sua principal função é a execução de movimentos voluntários pela musculatura da extremidade contralateral (maior parte dos neurônios) e musculatura proximal ipsilateral (Naidich *et al.*, 2001).

A área suplementar motora (ASM, BA 6 α / medial) localiza-se na face medial do hemisfério, no lóbulo paracentral anterior e giro frontal superior posterior. A somatotopia da ASM é grosseira, com orientação

antero-posterior de cabeça, tronco, membros superiores e inferiores. A ASM está envolvida em processos de início da ação (gatilho mais precoce que M1), seleção da lateralidade da tarefa, conexão com motoneurônios cervicais, correção postural suporte para outra ação, aprendizado e geração de seqüências de ações não-repetitivas (Naidich *et al.*, 2001).

A área pré-motora (pM, BA 6), localizada no giro pré-central anterior (BA6 $\alpha\alpha$ / lateral), nos giros frontais superior e médio posteriores (BA 6 $\alpha\beta$) e na fissura sylviana superior (BA 6 b), tem somatotopia semelhante à M1, mais grosseira. A pM está relacionada à preparação mental que antecede a tarefa motora: determinação do uso das extremidades, decisões de lateralidade, ajuste temporal de tarefas seqüenciais e modificação de ação a partir de estímulo.

Estudos de vias anatômicas mostram uma organização hierárquica: o córtex pré-frontal dorso-lateral (CPFDL) comanda a intenção do movimento; a pM realiza ajustes semelhantes menos estruturados; a ASM e o cíngulo são intermediários com programação interna e a M1 executa a ação (Xiong *et al.*, 1999). O cerebelo também é responsável pelo ajuste temporal e posicional do membro. A função motora é modulada por variáveis como complexidade da tarefa, frequência do movimento, força na tarefa, intensidade e precisão dos movimentos (Yousry *et al.*, 2001).

As vias efetoras somáticas são divididas em sistema piramidal e extrapiramidal. O sistema piramidal conecta diretamente o córtex ao neurônio motor efector através dos tractos córtico-espinhais (motoneurônio na medula) e córtico-bulbares (motoneurônio no tronco) e é responsável pelos

movimentos voluntários. O sistema extrapiramidal conecta o córtex de todos os lobos (principalmente pM) ao neurônio motor através de alguns relês intermediários: cerebelo, corpo estriado, alguns núcleos do tálamo, NST, núcleos do tronco (rubro, olivar inferior, vestibulares, substância negra, formação reticular e tecto mesencefálico) e regula o tônus, a postura e os movimentos automáticos, coordenando-os (Machado, 1988).

As tarefas utilizadas para os exames de RMf neste trabalho envolvem componentes somato-sensitivos, de maneira que estas áreas também devem estar presentes nas imagens de ativação cerebral analisadas. As áreas sensitivas são localizadas posteriormente (Figura 1B): córtex somatosensitivo primário (S1, BA 3a/b, BA 1 e BA 2) no giro pós-central anterior e no lóbulo paracentral, córtex somatosensitivo de associação intramodal (BA 7 anterior) no lóbulo parietal superior e córtex somatosensitivo de associação de alto grau / multimodal (BA 7 posterior) no pré-cúneus.

Alguns estudos com baixa resolução espacial referem-se às áreas primárias motora e sensitiva de forma conjunta, utilizando o termo área primária sensitivo-motora (SM1).

O putamen é mais superior e lateral ao globo pálido (GP) e juntos formam o núcleo lentiforme. O globo pálido é dividido em segmento interno (GPi) e externo (GPe) pela comissura anterior. O caudado e o putamen são agrupados como núcleo estriado (ou neoestriado). Os três juntos formam o corpo estriado (Greenstein e Greenstein, 2000). Também existe organização somatotópica motora nos núcleos da base, com representação da mão no meio do putamen, estendendo-se ao GP no mesmo nível horizontal, assim como aos núcleos talâmicos ventro-laterais (Young e Penney, 2002).

A substância negra (SN) está localizada no mesencéfalo, separada do GPi pelo braço posterior da cápsula interna. Pode ser dividida em duas zonas: a parte compacta (SNc), mais posterior e escura pela neuromelanina, e a parte reticulada (SNr), mais anterior e clara (Martin, 1998).

O núcleo subtalâmico (NST) é a estrutura-alvo da ECP empregada neste trabalho, fundamental nos circuitos neuronais envolvidos na movimentação e cuja função na DP tem sido debatida extensamente. O NST é uma estrutura ovóide com cerca de 1 cm, localizada na porção basal do diencefalo, ventral à SNr, na transição entre o tálamo e o mesencéfalo (Figura 2). É possível sua visualização direta na RM (Vilela Filho e da Silva, 2002). Este núcleo é dividido em territórios sensitivo-motor (dorsolateral, recebe aferência do GPe, M1 e pM e projeta-se para o GPe e putamen), límbico, de associação e oculomotor. Tem organização somatotópica, ou seja, os membros superiores com representação lateral e os inferiores, medial (Vilela Filho e da Silva, 2002).

O campo de Forel (Figura 2) e a região superior denominada zona incerta destacam-se entre as vias motoras que conectam as estruturas subcorticais. O campo de Forel integra as informações dos núcleos da base e do cerebelo, localiza-se na região ventro-medial do campo H1 de Forel e continua-se com o tegmento mesencefálico. O campo H1 de Forel ou fascículo talâmico é formado logo abaixo do tálamo pela confluência do trato cerebelo-talâmico, da alça lenticular (trato que margeia a cápsula interna) e do fascículo lenticular (que atravessa a cápsula interna). O fascículo lenticular também é denominado campo H2 de Forel e reúne as principais eferências do GPi para o tálamo (Martin, 1998). Assim, esta região engloba uma via importante de comunicação entre os núcleos da base, o que a torna alvo para procedimentos de intervenção na DP.

O tálamo é uma das estruturas de maior importância na integração entre os sistemas piramidal e extrapiramidal. Os neurônios talâmicos organizam-se em grupos e têm projeções apenas ipsilaterais, que podem ser do tipo relê ou de projeção difusa. As lâminas medulares internas dividem-no em núcleos talâmicos (Figura 3). Os núcleos anterior, lateral-dorsal e medial-dorsal estão relacionados à cognição, aprendizado, memória e emoção. Os núcleos geniculados medial e lateral estão relacionados respectivamente à audição e à visão. Os núcleos intralaminares centromediano e parafascicular são reguladores das atividades corticais através de aferências do tronco e medula, e de eferência por projeções difusas, com destaque para o estriado (Martin, 1998).

Figura 3 - Núcleos talâmicos e suas projeções corticais
 nn.: núcleos; n.: núcleo; nn. anteriores: anterior e lateral-dorsal; n. medial: medial-posterior; nn. laterais: ventral-anterior, ventral-lateral, ventral-posterior, lateral-posterior, pulvinar, geniculado lateral e geniculado medial; nn. intralaminares: central-mediano, central-lateral, parafascicular. Desenho baseado em Martin, 1998

Os neurônios talâmicos mediadores da sensibilidade e movimento localizam-se na porção lateral. Destaque para o núcleo ventral-lateral (VL), que planeja e controla o movimento voluntário, transmitindo sinais do cerebelo a pM e a M1, que origina o tracto córtico-espinal. O núcleo ventral-anterior (VA) tem papel no planejamento ao integrar os núcleos da base à ASM. O núcleo ventral-posterior (VP) tem papel sensitivo (Martin, 1998). O atlas de estereotaxia mais usado (Schaltenbrand e Wahren, 1977) adota a nomenclatura de Hassler (Ilinsky e Kultas-Ilinsky, 2002) em que o núcleo ventral-lateral (VL) é dividido em anterior (VL_a) e posterior (VL_p). O VL_a recebe aferências do GPi e é ainda subdividido em ventral-oral anterior (VOA) e posterior (VOP). O VL_p recebe aferências do cerebelo e é denominado ventral-intermédio (Vim) (Elble, 2002). Desta forma, o tálamo é uma

importante estrutura para a atividade motora e sensitiva (entre outras funções moduladoras da atividade cortical de outros sistemas). Por isso, é fundamental a compreensão de suas conexões e mecanismos de integração de informação durante a execução de atividades motoras.

O tegmento pontino é composto por estruturas semelhantes: o núcleo pedúnculo pontino, a área mesencefálica extrapiramidal e os campos tegmentares ventral e dorsal, que correspondem aos núcleos da rafe (Elble, 2002). Estas estruturas são importantes na manutenção do tônus muscular, vistas juntamente com as demais a seguir.

Cerebelo

O cerebelo localiza-se na fossa posterior e tem segmentos envolvidos em tarefas motoras, somato-sensitivas e cognitivas (Roland, 1993). Pode ser dividido em três segmentos funcionais (Martin, 1998). O espinal abrange o verme e o hemisfério intermediário (córtex adjacente), recebe principal aferência da medula e é responsável pela postura. O cortical engloba os hemisférios laterais dos lobos anterior e posterior, retransmite a informação cortical aos núcleos pontinos e tem também papel no planejamento do movimento. O vestibular constitui a parte mais inferior, com o nódulo (central) e os flóculos, mantém o equilíbrio e o controle da cabeça e do movimento ocular, conectando o labirinto vestibular aos núcleos vestibulares.

O cerebelo participa do processamento da informação sensorial, recebendo projeções parietais, temporais e frontais. Tanto o verme quanto os hemisférios estavam relacionados a tarefas motoras com estimativas de

diferença temporal, sem ativação específica nos núcleos da base. No entanto, estudos recentes detectaram a ativação do cerebelo para discernimento temporal de longos intervalos e dos núcleos da base para curtos intervalos (Jueptner e Krukenberg, 2001). O cerebelo participa tanto na movimentação ativa quanto na passiva (Weiller *et al.*, 1996), (Jueptner *et al.*, 1997), em intensidade muito semelhante (Jueptner e Weiller, 1998). Assim sendo, é o sensor comparador das eferências do CPFDL (intenção) e da medula (execução), corrigindo e otimizando os movimentos.

As regiões laterais do lobo anterior do cerebelo são ativadas com movimentos voluntários das mãos ou dos dedos e tarefas sensitivas (Fox *et al.*, 1985). Foi também constatada inalteração da ativação após dobrar a frequência de movimentação dos dedos (Roland, 1993). A ativação no verme anterior do cerebelo foi evidenciada com a flexão isolada do ombro, tipo de movimentação mais axial (Colebatch *et al.*, 1991).

O cerebelo é parte do sistema de armazenamento do programa motor, juntamente com ASM e pM (Ito *et al.*, 1999), ou seja, sua função depende de comparações constantes com o modelo interno do ato motor e as informações que o compõem, disponíveis localmente, dispensando a necessidade da participação constante da ASM e pM, o que otimiza a atividade motora.

Durante a realização de movimentação voluntária dos membros, o cerebelo é o responsável pelo controle de tempo de estímulo dos neurônios do corno anterior da medula, agonistas e antagonistas do movimento. Metade dos neurônios do núcleo denteado, o maior núcleo cerebelar, descarregam antes do início do movimento voluntário (Roland, 1993). Além do controle

temporal, o cerebelo também está relacionado ao controle do aprendizado motor e faz parte do sistema de armazenamento do programa motor, juntamente com ASM e pM (Ito *et al.*, 1999).

Neurofisiologia das vias motoras

Apesar de amplas pesquisas nos últimos 25 anos e descoberta de muitas correlações entre as estruturas, ainda existem questões não explicadas sobre o funcionamento do circuito motor (Young e Penney, 2002).

Os núcleos da base não recebem aferência sensitiva, nem mesmo têm projeções espinais diretas (Elble, 2002), mas são sede de pelo menos cinco circuitos paralelos de informação. O circuito pré-frontal executa tarefas novas e o circuito motor, as tarefas repetitivas. Quando a tarefa torna-se automática, a área pré-frontal fica livre para determinar tarefas secundárias (Jueptner e Krukenberg, 2001).

As principais aferências aos núcleos da base, via neostriado, são do córtex cerebral, dos núcleos intralaminares do tálamo e das vias dopaminérgicas mesencefálicas, estas últimas relacionadas à patogenia da DP. As vias sensitivas projetam-se no putamen e o CPFDL no caudado (Young e Penney, 2002).

As conexões no sistema extrapiramidal são complexas e podem ser organizadas em dois circuitos motores paralelos (Figura 4), segundo (Alexander *et al.*, 1990): a via direta (estriado – GPi / SNr), que facilita a disseminação dos impulsos talâmicos, e a via indireta (intermediação do GPe e NST), que os inibe (Jueptner e Krukenberg, 2001).

Na via direta, fibras excitatórias corticais projetam-se no estriado. Dele partem fibras inibitórias para o GPi e SNr. Destes dois núcleos, partem fibras inibitórias para o tálamo, que tem projeções excitatórias para o córtex. O efeito final é excitação cortical por desinibição talâmica (Figura 4).

Na via indireta, fibras corticais excitatórias projetam-se no NST e no estriado. Dele partem fibras inibitórias para o GPe. O GPe passa então a deixar de inibir o NST (anteriormente excitado). Deste núcleo partem fibras excitatórias para o GPi, que tem projeções inibitórias para o tálamo. O efeito final é inibição cortical por inibição talâmica (Figura 4).

Figura 4 - Circuitos motores dos núcleos da base: vias direta e indireta
 ASM: área suplementar motora, GPe: globo pálido externo, GPi: globo pálido interno, M1: área primária sensitivo-motora, pM: área pré-motora, seta preta: via inibitória (GABA), seta verde: via excitatória (glutamato), seta limão: via dopaminérgica excitatória, seta roxa: via dopaminérgica inibitória, SNc: substância negra – parte compacta, SNr: substância negra – parte reticulada, T: estímulo tônico, VA: núcleos ventrais anteriores do tálamo, VL: núcleos ventrais laterais do tálamo. Esquema baseado em Greenstein e Greenstein, 2000

Existe relação entre a topografia das representações dos processos motores nos diversos níveis. As áreas de associação projetam-se no putamen anterior e caudado, de lá para o pálido posterior, prosseguindo ao tálamo (VA e MD). As áreas sensorimotoras projetam-se para o putamen posterior e para a cabeça do caudado dorsolateral, em seguida para o pálido ventro lateral e finalmente para o tálamo VL e VA (Elble, 2002).

3.2 Doença de Parkinson

O primeiro relato conhecido sobre esta doença foi em 1817, em Londres, quando James Parkinson publicou “Um ensaio sobre a paralisia agitante” (Parkinson, 1817 *apud* Teive, 1998). A mudança do nome da enfermidade para doença de Parkinson foi sugerida por Jean-Martin Charcot (1825-1893), que aperfeiçoou a descrição do quadro clínico, definindo quatro sinais cardinais para a doença (tremor, bradicinesia, rigidez e alteração de equilíbrio), critérios de diagnóstico diferencial e tratamento com droga anticolinérgica (Teive, 1998).

Em 1895, Brissaud apontou a SN como afetada na DP, mas foi Tretiakoff, em 1919, quem comprovou sua degeneração. Lewy, em 1914, descobriu a presença de inclusões citoplasmáticas na DP, marcadores patológicos da doença (Fahn, 2003). Em 1927, Spatz estabeleceu a existência do sistema motor extra-piramidal, mudando o foco de atenção para os núcleos da base (Gebarski, 1998). Em 1957, Carlsson e colaboradores descobriram que a L-dopa revertia os sintomas parkinsonianos em coelhos e mapeou a dopamina cerebral em animais e humanos (Fahn, 2003). Ehringer e Hornykiewicz descreveram o papel da dopamina na DP, demonstrando seu efeito terapêutico (Birkmayer e Hornykiewicz, 1962; Ehringer e Hornykiewicz, 1960).

Na década de 80, utilizando lesão do NST de macacos por metil-fenil-tetraidropirina, o MPTP, pesquisadores (Burns *et al.*, 1983; Francois *et al.*, 2000; Kolata, 1983; Langston *et al.*, 1983) mostraram que este núcleo é fundamental na fisiopatologia da DP, uma das bases para o modelo adotado neste trabalho.

Etiopatogenia

A doença atinge os dois gêneros em igual proporção. A idade de início na maioria dos estudos varia entre 50 e 60 anos, mas pode acometer mais jovens, até adolescentes (Jack Jr. *et al.*, 2002). Considerando-se apenas a população com mais de 50 anos, existe um caso novo por ano a cada mil habitantes, com expectativa que 2 a 3 % da população desenvolva a doença (Jack Jr. *et al.*, 2002). Estudos *pos-mortem* estimam que para cada paciente deve haver entre 10 a 15 casos subclínicos na comunidade, não computados nas pesquisas de prevalência. O maior fator de risco para o desenvolvimento da DP é ser parente de um paciente (Brooks, 2002). Um estudo brasileiro (Cardoso *et al.*, 1998), em uma mostra de quase 340 pacientes com parkinsonismo, mostrou 70 % de DP idiopática, 13% de sintomas induzidos por drogas, 5 % de causa vascular, 2 % de paralisia supranuclear progressiva e 1,8 % de atrofia de múltiplos sistemas. Destaca-se na etiologia secundária as intoxicações exógenas (Leiros da Costa *et al.*, 2003).

A etiologia da DP é considerada multifatorial, com fatores ambientais e genéticos. As neurotoxinas são os principais agentes ambientais e podem ser endógenas ou exógenas. Os fatores genéticos estão relacionados à maior susceptibilidade da SNc às neurotoxinas, com um fenótipo de metabolismo lento. Foram descritas as heranças autossômicas: dominante com mutação no cromossomo que codifica a proteína alfa-sinucleína, abundante nos corpúsculos de Lewy (Golbe *et al.*, 1990) e recessiva juvenil, com mutação no gene que codifica a proteína parkina (Brust, 2000). Dentre os vários genes relacionados a mutações, os mais importantes são: *park 1* (alfa-sinucleína dos corpos de Lewy),

park 2 (parkina), *park 5* (ubiquitina carboxihidrolase) e *park 7* (proteína nuclear de função desconhecida).

O mecanismo de morte celular ocorre por defeito na resposta citoprotetora da célula dopaminérgica. A hipótese mais aceita atualmente é do estresse oxidativo com formação de radicais livres, como a dopamina-quinona, que reagem com a alfa-sinucleína formando protofibrilas, as quais não são degradadas pela via ubiquitina-proteasomal, acumulando-se e formando inclusões citoplasmáticas eosinofílicas, os corpúsculos de Lewy, levando à morte celular (Fahn, 2003).

A perda neuronal progressiva ocorre na porção ventrolateral da SNc do mesencéfalo, com redução de dopamina nos receptores estriatais levando a disfunção nigro-estriatal e dos núcleos da base (Young e Penney, 2002). Também ocorre degeneração em outros núcleos mesencefálicos, como da rafe, loco cerúleo e SNr (Brust, 2000). Desta maneira, existe redução da atividade dopaminérgica por depressão da produção.

Fisiopatologia e clínica

Pouco se sabe com certeza a respeito dos mecanismos da doença. A sintomatologia da DP parece ser causada pela redução na ativação de M1, pM e ASM, que deixa de receber estímulo excitatório talâmico, decorrente da hiperatividade inibitória do GPi e SNr, que por sua vez é resultado da descarga excitatória excessiva do NST (Nasser *et al.*, 2002). Os modelos neurofisiológicos mais completos com animais (DeLong, 1990) auxiliaram na postulação dos distúrbios do circuito motor baso-tálamo cortical, conforme na Figura 5.

Figura 5 - Fisiopatologia da DP

ASM: área suplementar motora, GPe: globo pálido externo, GPi: globo pálido interno, M1: área primária sensitivo-motora, pM: área pré-motora, seta preta: via inibitória (GABA), seta verde: via excitatória (glutamato), seta limão: via dopaminérgica excitatória, seta roxa: via dopaminérgica inibitória, SNc: substância negra – parte compacta, SNr: substância negra – parte reticulada, T: estímulo tônico, VA: núcleos ventrais anteriores do tálamo, VL: núcleos ventrais laterais do tálamo. Esquema baseado em Greenstein e Greenstein, 2000

Os sintomas só aparecem com a perda de 80 a 90 % da dopamina nos terminais estriatais (Bao *et al.*, 2000). O quadro clínico de um paciente com a DP varia com a fase da doença, a utilização de medicamentos e particularidades individuais que devem ser levados em conta para o tratamento (Bhatia *et al.*, 2001).

Entre os principais conjuntos de sinais e sintomas, podem ser caracterizados por tremores em repouso, rigidez muscular com resistência à movimentação passiva, movimentos em roda denteada, acinesia, bradicinesia, distúrbios oculomotores (dificuldade para piscar), perda dos

reflexos de postura (Berardelli *et al.*, 2001). Os sintomas cognitivos mais freqüentes são: depressão, ansiedade e perda de memória (Ebmeier *et al.*, 1990). A bradifrenia, retardo de pensamento, é sintoma cognitivo com conseqüências motoras, pois interfere no planejamento do movimento e aumenta o tempo de reação (Berardelli *et al.*, 2001). Existem também sintomas sensitivos, em cerca de 40% dos pacientes, como dores, parestesias, câibras e latejamento (Fahn, 2003).

A terapia dopaminérgica por longo tempo induz movimentos involuntários (hipercinéticos / coréias), discinesias e acentua flutuações motoras, alterando períodos de boa mobilidade (períodos *ON*) com condições acinético-rígidas (períodos *OFF*) (Lang e Lozano, 1998).

A classificação dos estágios da doença em leve, moderada e grave é grosseira e pode ser melhor caracterizada pelas escalas clínicas de acometimento. Destas, a mais usual em nosso meio é a Escala Unificada para Estadiamento da Doença de Parkinson (UPDRS - *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*), detalhada no Anexo 1.

O diagnóstico desta doença é basicamente clínico. Os métodos de imagem ocupam papel secundário. A RM, técnica mais indicada para a pesquisa das alterações estruturais na DP, raramente mostra alterações, como a redução na espessura da SNc, de lateral para medial e de anterior para posterior (Hutchinson e Raff, 2000). A maior aplicação destes exames é nos casos de dúvida etiológica da síndrome parkinsoniana (Leiros da Costa *et al.*, 2003). Há sobreposição dos achados de redução na espessura da SNc, com tendência a ser mais evidente na paralisia supranuclear

progressiva e na degeneração estriatonigral, com diagnóstico diferencial difícil (Ghaemi *et al.*, 2002; Righini *et al.*, 2004).

Tratamento

Não existe cura para degeneração da DP, apenas tratamento para a sintomatologia. São muitos os esquemas, na maioria com múltiplas drogas, sendo a principal a L-dopa. Porém, determinam muitos efeitos colaterais, como as discinesias e em menor frequência: alucinações, psicose, demência e perda de função. As opções cirúrgicas são consideradas após a ineficácia da medicação.

Com a progressão da doença e o uso prolongado de L-dopa, os pacientes tornam-se menos responsivos. O organismo desenvolve tolerância, necessitando de doses maiores para os mesmos efeitos, aumentando as discinesias, conforme na Figura 6. Em resposta, reduz a expressão dos receptores dopaminérgicos nas membranas celulares e em estágios avançados, não há controle sobre a biodisponibilidade da droga, com grande flutuação clínica (Hamani e Lozano, 2003).

Figura 6 - Redução da janela terapêutica com a progressão da DP. Esquema adaptado de Metman e Mouradian, 2000

A principal estratégia cirúrgica para o tratamento da DP é a supressão da atividade neural anômala nos circuitos dos núcleos da base, sem alterar o curso da doença. Isto pode ser alcançado através da lesão definitiva da estrutura envolvida ou pela aplicação de estimulação elétrica constante, chamada de estimulação cerebral profunda (ECP), do original *deep-brain stimulation* (DBS), para bloquear a atividade patológica. Essas intervenções podem ocorrer no tálamo, no GP ou no NST (Hamani e Lozano, 2003)

Os sintomas que melhor respondem à cirurgia são as discinesias induzidas pela L-dopa (até 90 %), os tremores (até 80 %) e a rigidez e a acinesia (até 60 %). Os distúrbios de marcha e posturais são menos responsíveis. Procedimentos bilaterais estão relacionados a maior eficácia, porém, maior risco de efeitos colaterais, principalmente distúrbios de fala, deglutição e efeitos cognitivos. Apesar de todos estes avanços cirúrgicos, ainda há casos que não respondem à L-dopa e nem mesmo ao tratamento cirúrgico (Hamani e Lozano, 2003). A mortalidade está associada a sangramento no leito cirúrgico (Olanow *et al.*, 2000).

A intervenção no GPi melhora rigidez e bradicinesia pelo controle do ruído neural, pois sem a aferência desordenada do pálido ao tálamo, há facilitação dos movimentos voluntários pelas áreas motoras (Krack *et al.*, 1998). Porém, tem efeito limitado na redução dos sintomas cardinais da DP e da dose de L-dopa, o que pode estar relacionado ao efeito unilateral, com impacto assimétrico na restauração da função motora (Obeso *et al.*, 2000b).

A vantagem do NST sobre o GPi é a possibilidade de diminuição dos medicamentos e sutil melhor desempenho motor (Nasser *et al.*, 2002).

Podem ser utilizados também outros procedimentos como talamotomia e a ECP no VOP ou Vim (Elble, 2002), a campotomia de Forel (Matsumoto *et al.*, 1984) e a subthalamotomia (Su *et al.*, 2002).

A ECP é superior à ablação no NST, mas o seu alto custo e maior risco de infecção podem favorecer a utilização da subthalamotomia (Vilela Filho e da Silva, 2002).

3.3 Estimulação Cerebral Profunda

O uso primordial da ECP foi na década de 70 (Bechtereva *et al.*, 1975; Hosobuchi *et al.*, 1975; Mazars *et al.*, 1980). A primeira instituição a usar ECP em pacientes com DP foi em Grenoble, na França, com alvo talâmico (Vim). O mesmo grupo conseguiu controle do tremor duas décadas depois (Benabid *et al.*, 1991).

Em 1993, foi publicado estudo comprovando a eficácia da ECP no NST e no GPi em macacos com lesão parkinsoniana provocada pelo MPTP (Benazzouz *et al.*, 1993). A partir dele, estes alvos foram também estimulados em pacientes (Benabid *et al.*, 2001; Benabid *et al.*, 1994; Lozano, 2001; Pollak *et al.*, 1993).

Desde 1995, a ECP vem sendo usada clinicamente, no Canadá, Europa e Austrália. Em 1997, o sistema foi aprovado pelo Departamento Federal de Alimentação e Medicamentos dos Estados Unidos, FDA, para uso unilateral em tremores (Medtronic / Mineapolis, EUA). Em janeiro de 2002, foi aprovado pelo mesmo órgão como opção ao tratamento de pacientes com DP irresponsíveis à medicação (Bronte-Stewart, 2003).

Até o início de 2002, a estimativa do fabricante era de 15 mil usuários do sistema de ECP, em âmbito mundial. O custo total do procedimento de implante da estimulação elétrica em um paciente foi estimado naquele ano, em cerca de 25 mil dólares americanos (Medtronic / Mineapolis, EUA).

Bases fisiológicas

O mecanismo de ação da ECP ainda não foi bem caracterizado. Não está comprovado se a ECP age por excitação ou inibição (Benabid *et al.*, 2002; Dostrovsky e Lozano, 2002; Vitek, 2002).

Os possíveis mecanismos são: bloqueio por despolarização, produção de neurotransmissor inibitório de ação local, ativação antidrômica de neurônios inibitórios, obstrução de deflagração neuronal anormal. Seja qual for o mecanismo, a estimulação simula o efeito da lesão destrutiva (DBS-PD-Study-Group, 2001).

Estudo inicial relacionou a ECP do GPi a uma variação entre excitação e inibição da atividade muscular existente com o registro por eletroneuromiografia. A resposta excitatória provavelmente esteve relacionada à ativação de fibras largas do trato córtico-espinal. A ECP no tálamo causa uma inibição da musculatura, mostrando que a variação do alvo repercute de forma diferente e o mecanismo de ação da ECP é heterogêneo. A estimulação crônica, no NST e GPi, produziu melhores efeitos na preparação do movimento do que na execução, com melhores resultados com o alvo no NST (Ashby e Rothwell, 2000).

A ECP produz efeitos terapêuticos semelhantes à lesão da estrutura, ou mesmo do bloqueio com a injeção local de lidocaína, o que favorece a possibilidade da depressão da atividade neuronal na região estimulada. Além disso, estudos com animais mostraram menor taxa de despolarização dos neurônios do GPi e do NST com a estimulação. Existem várias hipóteses para justificar o bloqueio através de estímulo elétrico, o

mecanismo pode ser único ou uma combinação dos fatores: bloqueio da alça de *feedback* para os tremores, ativação de estruturas inibidoras que fazem parte de uma rede mais complexa, bloqueio dos canais iônicos de membrana, bloqueio da despolarização, exaustão sináptica, indução precoce de genes, alteração de fluxo sanguíneo local, neuroplasticidade, dentre outros. Alguns devem estar mais relacionados aos efeitos agudo e outros à plasticidade (Benabid *et al.*, 2002).

No entanto, existem hipóteses contrárias, como a embasada nos estudos com microdiálise no GPi, que mostraram aumento de glutamato durante a ECP no NST, sugerindo a ativação da eferência glutamatérgica do NST para o GPi (Windels *et al.*, 2000). Estudos em primatas mostraram aumento na taxa média de despolarização dos neurônios no GPi durante ECP no NST. ECP no GPi em humanos foi associada à redução da atividade no tálamo. O efeito da estimulação na atividade celular local depende do neurotransmissor na fibra aferente que se projeta para esta estrutura. Por outro lado, o axônio da estrutura estimulada, ativado tonicamente, também determina descargas independentes do corpo neuronal, aumentando a ativação eferente. Esta explicação justifica o achado de padrões alternados de atividade neuronal nos modelos das síndromes hipocinéticas (Vitek, 2002).

Anteriormente, estudo com ECP no GPi aventou a hipótese de duas vias palidais diferentes: a) a mais ventral com maior efeito antidiscinético, melhorando a rigidez, porém podendo bloquear o efeito benéfico da L-dopa, aumentando a discinesia; b) a mais dorsal com maior efeito

antiparkinsoniano, mas podendo induzir discinesias, por transmissão ao GPe (limitação infrequente) (Kumar *et al.*, 2000).

Muitas variáveis envolvem a ECP. Quanto à localização do eletrodo, a estimulação do tálamo, do GPi ou do NST pode potencialmente ativar diferentes elementos neurais. A intensidade da corrente elétrica diminui com a distância ao ponto do eletrodo, determinando intensidades diferentes em regiões diferentes em um mesmo estímulo. Os axônios mais mielinizados são mais excitáveis que os corpos celulares; assim, os efeitos clínicos podem ser justificados por ação em axônios aferentes ou eferentes. A frequência de estimulação também constitui mais uma variável: seu aumento determina maiores efeitos na estrutura alvo, acima de um limite, pois os efeitos benéficos ocorrem apenas com altas frequências (maiores que 100 Hz) e frequências baixas podem ocasionar efeitos opostos (Dostrovsky e Lozano, 2002).

Técnica cirúrgica

O primeiro estudo de ECP propôs estimulação crônica conectando um eletrodo em um alvo específico do cérebro a um gerador programável, conforme exemplificado na Figura 7. Os parâmetros de estimulação poderiam ser variados: dipolos de contato, voltagem, amplitude do pulso e frequência (Benabid *et al.*, 1987).

Figura 7 – Sistema da ECP:
eletrodo intracraniano, extensão, conector e gerador.
Adaptado do manual de ECP para pacientes (Medtronic/EUA)

O procedimento envolve a localização anatômica do alvo, confirmação neurofisiológica, o implante do eletrodo, confirmação da eficácia de sua localização (clínica e por imagem), ajuste dos parâmetros da estimulação elétrica e implante do neuroestimulador definitivo. A técnica cirúrgica empregada é descrita em detalhes pelo Grupo de Neurocirurgia Funcional do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) (Teixeira e Fonoff, 2004).

Limitações aos pacientes

Após o implante do neuroestimulador, o paciente fica sujeito a restrições, de acordo com o manual de ECP (Medtronic / Mineapolis, EUA):

- a) Devem ser evitados: o tratamento com diatermia, que facilita a cicatrização de tecidos; o exame de RM, pelo ambiente magnético; o uso de eletrochoque e a estimulação magnética transcraniana.
- b) Constitui situação de risco: a presença de coagulopatias.
- c) Na necessidade de realização de radioterapia ou litotripsia, o neuroestimulador não deve ser incluído no seu campo de ação.
- d) Existe interferência com desfibriladores e marca-passo cardíacos, além de magnetos como autofalantes e refrigeradores, exigindo monitoração constante.

Resultados clínicos

As grandes vantagens da ECP em relação aos demais tratamentos cirúrgicos são: a) reversibilidade dos seus efeitos; b) capacidade de adaptação para otimizar o índice terapêutico às necessidades de cada paciente; c) possibilidade de cirurgia bilateral em apenas um procedimento, para os casos avançados; d) menor dano a estruturas adjacentes ao alvo, evitando os efeitos colaterais e complicações (Obeso *et al.*, 2000a; Olanow *et al.*, 2000).

Em termos de alvo da estimulação, assim como na lesão definitiva, o tálamo (Vim) é o que melhor controla os tremores, mas não age na bradicinesia. O GPi é o melhor alvo para o controle das distonias e

discinesias induzidas pela L-dopa, mas melhora pouco a bradicinesia. O NST é o mais adequado para o controle da bradicinesia, permite a redução de dosagem da L-dopa, reduzindo as discinesias (Fahn, 2003).

A ECP do NST e GPi permite o controle de maior quantidade de sintomas da DP, por agir nas estruturas hiperestimuladas, segundo o modelo fisiopatológico. Muitas vezes, para o controle clínico satisfatório, é necessária intervenção bilateral, o que no caso da palidotomia, torna-se uma limitação (Olanow *et al.*, 2000).

A ECP no NST, alvo preferido devido às suas projeções para SNr, GPe, GPi, SNc e tegmento pontino, determina melhora na função motora, além de melhora no tremor, distonia dolorosa e flutuações motoras (Kumar *et al.*, 1998; Limousin *et al.*, 1998; Limousin *et al.*, 1995). Um estudo multicêntrico mostrou que a estimulação tem melhores efeitos no estado *OFF* que no estado *ON* para o sintomas cardinais, aumento do período *ON* sem discinesias, redução da dose de L-dopa e das discinesias iniciais (DBS-PD-Study-Group, 2001; Olanow *et al.*, 2000).

As complicações relacionadas à ECP podem estar relacionadas ao procedimento, associadas ao equipamento ou causadas pela estimulação. As complicações comuns a todos os procedimentos estereotáxicos incluem hemorragia, lesão isquêmica, crises convulsivas e infecção. Os problemas relacionados ao equipamento podem ser: deslocamento do eletrodo, infecção ou erosão da pele, descarga precoce do gerador e defeitos mecânicos no sistema elétrico. Quanto à estimulação, ocorrem complicações apenas com a corrente ligada, como parestesias e contração muscular

contralateral à estimulação, dor, movimentos oculares anormais, disartria - devido a estimulação da cápsula interna, fotopsia, náusea - por proximidade ao tracto óptico (Kumar *et al.*, 2000; Olanow *et al.*, 2000).

A ECP tem como desvantagens: a) o custo elevado, b) a necessidade de ajustes periódicos nos parâmetros do gerador, c) a necessidade de cirurgia em dois tempos, um para o eletrodo e outro para o gerador subcutâneo, d) o risco constante de infecção, por colonização do gerador, e) o risco de pane técnica e f) a vida média do gerador de dois a cinco anos (Fahn, 2003; Kumar *et al.*, 2000; Olanow *et al.*, 2000).

Estudo recente estabelece como condição para realização da ECP uma melhora clínica pré-operatória de pelo menos 30 % pós L-dopa. Indica como tempo certo de tratamento o início das discinesias e flutuações *ON / OFF* na vigência de dose plena da droga e contra-indica para casos avançados da doença, devido à presença de demência e declínio cognitivo (Bronte-Stewart, 2003).

3.4 Ressonância Magnética funcional

A RMf é um exame voltado para a localização dos processos cerebrais, baseado na modulação da função cerebral de interesse, com comparação de momentos diferentes de atividade neuronal. O indivíduo é instruído a desempenhar tarefa relacionada ao foco do interesse, enquanto são adquiridas imagens consecutivas do cérebro.

A reprodutibilidade dos exames de RMf é facilitada por ser um exame não-invasivo, pois utiliza contraste endógeno. Outras vantagens em relação aos demais métodos de mapeamento cerebral são: resolução espacial de 2 a 3 mm (enquanto a do PET é 5 a 10 mm e do SPECT 10 a 15 mm) e resolução temporal de 1 a 2 s (enquanto a do SPECT é de 1 min) (Maudgil, 2003).

Bases físicas e fisiológicas

Em 1936, Linus Pauling descreveu as mudanças nas propriedades magnéticas da hemoglobina (Hb) de acordo com o seu estado de oxigenação (Pauling e Coryell, 1936 *apud* Williams *et al.*, 1997). A forma sem oxigênio, deoxi-hemoglobina (deoxiHb) tem quatro dos seus seis elétrons de superfície, não pareados, o que a torna paramagnética, causando inomogeneidade do campo magnético adjacente, o que reduz o sinal local. Na forma oxigenada, a oxi-hemoglobina (oxiHb) os elétrons não pareados são transferidos ao oxigênio, tornando-a diamagnética, resultando em aumento de sinal (Thulborn *et al.*, 1982).

Este princípio foi a base para o estabelecimento da relação entre a oxiHb e a deoxiHb nas arteríolas e capilares próximos à atividade cerebral. Esta diferença de sinal foi chamada de efeito BOLD, *blood oxygen level dependent* (Ogawa *et al.*, 1990).

No local da atividade cerebral e nas despolarizações de condução do impulso nervoso existe consumo de metabólitos e oxigênio. Neste momento, a relação oxiHb / deoxiHb é baixa, com queda inicial do sinal local na RM, representados pelo *dip* precoce ou resposta negativa inicial, mais facilmente detectada em campos de 3 T ou mais (Menon *et al.*, 1995 *apud* Yacoub e Hu, 1999). Em resposta ao aumento da demanda, o astrócito produz óxido nítrico, um potente vasodilatador (Weikert *et al.*, 1997) e outras substâncias, entre as quais taquicininas, com participação da glutamina neste processo (Buxton *et al.*, 2004). A vasodilatação induzida permite aporte de fluxo sanguíneo maior que o necessário (Buxton e Frank, 1997), havendo aumento da relação oxiHb / deoxiHb, que gera aumento de sinal na RM, até o pico da curva. Porém, este efeito é fugaz, dura cerca de três segundos após o fim do estímulo. O maior volume sanguíneo continua no local, sendo drenado lentamente pelas veias de calibre normal, reduzido em relação ao volume sanguíneo. Como a extração de oxigênio permanece, a relação oxiHb / deoxiHb volta a cair, com consequente queda do sinal de RM. O sinal chega a níveis mais baixos que a linha de base pelo efeito rebote de acúmulo de deoxiHb secundário à esta estase sanguínea. Tal comportamento do sinal de RM (Figura 8) foi denominado de “modelo do balão” (Buxton *et al.*, 1998). Portanto, o efeito BOLD é influenciado pelo fluxo

e volume sanguíneos cerebrais regionais e pela fração de extração de oxigênio (Buxton *et al.*, 2004).

Figura 8 – Curva BOLD: função da resposta hemodinâmica
Esquema adaptado de Amaro Jr., 2000

RMf é um método baseado na aquisição rápida de imagens, que pode ser ecoplanar (Stehling *et al.*, 1991), utilizada com maior frequência, ou espiral (Meyer *et al.*, 1992). Este efeito paramagnético da deoxiHb pode ser medido por técnicas convencionais de imagem pesadas em T2 e T2* que mostram um discreto aumento de sinal de RM na região, cerca de 3 % em aparelhos de 1,5 T (Kwong *et al.*, 1992). Devido à baixa amplitude da variação, é necessário um processamento estatístico das imagens (Brammer *et al.*, 1997; Friston *et al.*, 1995), com análise temporal individual do comportamento do sinal de cada unidade da imagem, *voxel*.

Em termos de resolução temporal, o aumento de sinal ocorre dois segundos após a atividade neural, no caso de estímulos longos, e após sete segundos o sinal atinge um platô. Depois do final do estímulo, o sinal demora cerca de oito a onze segundos para retornar à linha de base (Bandettini e Ungerleider, 2001).

Não se sabe ainda a exata magnitude da correlação entre o sinal BOLD e a atividade neuronal. Vários pesquisadores (Kim *et al.*, 2004; Ugurbil *et al.*, 2003) realizaram estudos que correlacionam o sinal BOLD e a atividade neuronal através de RMf e registro com microeletrodo implantado na mesma área cortical e sugeriram relação linear entre as respostas BOLD e neuronal se considerados um grande número de áreas de registro.

Porém, um estudo com registro simultâneo de atividade neural (com microeletrodo intracortical) e resposta BOLD no córtex visual de macacos, concluiu que o mecanismo de contraste BOLD reflete diretamente a resposta neural desencadeada por um estímulo (Logothetis *et al.*, 2001). Neste estudo, a resposta hemodinâmica está mais correlacionada com a aferência (potenciais de campo local) que com a eferências (espículas, potencial de ação). Os sinais neurais têm uma relação sinal-ruído muito maior que a resposta hemodinâmica, sugerindo que a extensão da área de ativação em estudos de RMf é geralmente subestimada em relação à atividade neural.

Tal fato é fundamental na interpretação da ausência de ativação à RMf, que pode corresponder a processamento de informação não detectada. Numa primeira análise, as respostas neural e BOLD parecem ter uma relação linear para estímulos de curta duração, mas com pouco contraste, tanto a resposta neural, quanto a hemodinâmica tornam-se não-lineares. Dentre as possíveis causas da não-linearidade, Logothetis e colaboradores destacam maior atividade neuronal nos primeiros três segundos de estímulo. Estudos mais recentes confirmam que esta relação não é linear (Jones *et al.*, 2004).

A glicólise parece ter papel principal como fonte de energia, pois apesar de corresponder a apenas 2 % da massa corporal, o cérebro necessita de 20 % do oxigênio do organismo. O aumento do fluxo sanguíneo e de glicose no local da atividade neural supera em muito o consumo de oxigênio, sugerindo mecanismo anaeróbico de glicólise para a conversão do glutamato (principal neurotransmissor excitatório) em glutamina. Uma vez que o aumento de oxigênio é o substrato do efeito BOLD, a RMf se caracteriza como método mais sensível às atividades excitatórias. Portanto, o autor considera incerta a correlação entre a atividade inibitória e a detecção BOLD (Raichle, 2001).

Tal ponto torna-se bastante relevante, uma vez que o objetivo final desta pesquisa inclui a interpretação da atividade cerebral nos núcleos da base. Como o tálamo tem aferência inibitória, pelo ácido gama-amino-butírico (GABA), conforme na Figura 4, a comparação do comportamento do tálamo estimulado pela ECP na RMf (sensível às variações de oxigênio) e no PET ou SPECT (sensíveis a fluxo), poderia contribuir para esta questão.

Paradigmas

Paradigma é o termo utilizado para designar o conjunto de atividades, passivas ou ativas, realizadas pelo paciente e controladas pelo experimentador (Moonen e Bandettini, 2000). A formulação mais simples de um exame de RMf prevê a existência de pelo menos dois tipos de estados cognitivos diferentes, durante a aquisição das imagens. Por estado cognitivo entendam-se sentidos, motricidade e cognição propriamente dita.

Estes estados devem variar apenas quanto à função em estudo, todos os outros componentes cognitivos devem ser semelhantes em ambos estados. Este desenho se baseia no “princípio da inserção pura” e não é perfeito, entretanto é bastante robusto e tem sido reproduzido para diversas funções cerebrais investigadas por RMf, além de mais prático (Amaro Jr., 2000).

Os paradigmas utilizados para estudo das áreas primárias (visuais, auditivas e sensitivo-motoras) são mais simples, onde a presença de projeção no campo visual, sons ou ordens de movimentação podem ser comparadas com o estado de “repouso”. A pesquisa de áreas associativas necessita de mecanismos que permitam a dissecção de componentes de integração multimodal, o que requer tarefas de controle que também envolvam as mesmas modalidades. Por exemplo, a pesquisa de áreas relacionadas à linguagem ou memória pode ser realizada através de estímulos visuais ou auditivos, idealmente idênticos para a tarefa de interesse e para o controle, à exceção dos componentes cognitivos que se queira estudar. A necessidade deste controle restrito é justificada para que áreas occipitais (córtex visual primário) ou temporo-parietais (integração visuo-espacial) não sejam erroneamente interpretadas como sede (e não parte) de circuitos de linguagem ou de memória.

A avaliação destes processos cognitivos mais elaborados também é possível através da RMf, porém a complexidade dos paradigmas, a variação de resposta comportamental do paciente e a menor reprodutibilidade dificulta as aplicações clínicas (Fernandez *et al.*, 2003).

Desenhos de aquisição

Quanto à forma de apresentação dos estímulos, existem desenhos diferentes de estudo. A aquisição mais simples agrupa os estímulos em bloco (BL), o que leva a uma adição temporal do efeito BOLD, como exemplificado na Figura 9. Os blocos podem ser simples, chamado AB, com apenas duas condições: atividade e repouso; mais complexos, como ABC onde mais condições são comparadas; ou ainda paramétricos, onde se mantém a natureza do estímulo e variam características da tarefa, como frequência e amplitude do movimento.

Figura 9 – Estímulos e modelo hemodinâmico do desenho em bloco

Quando os estímulos são apresentados de forma individual, o desenho da aquisição é denominado relacionado a eventos (RE). Tem a vantagem de permitir maiores correlações temporais e de conectividade entre as áreas, assim como minimizar a interferência do movimento associado à tarefa na detecção da ativação cerebral. Os estímulos podem ser apresentados com intervalos fixos ou variáveis, o último dificultando a habituação.

Existem também desenhos mistos, que envolvem eventos dentro ou fora de blocos de estímulos. Porém tais desenhos são mais úteis em tarefas cognitivas de maior complexidade (Donaldson *et al.*, 2001).

A quantidade de artefatos de movimento nas aquisições RE é menor que nas aquisições BL (Birn *et al.*, 1999). Isto porque a alteração de sinal da ativação neuronal sofre um atraso devido à resposta hemodinâmica, o que não ocorre com a alteração de sinal relativa à movimentação. Adquirindo uma média de respostas a um estímulo único, as alterações de sinal pela movimentação ocorrem antes das alterações induzidas pela atividade neuronal, podendo ser identificadas separadamente. Os autores sugerem a utilização do desenho relacionado a evento único para tarefas que envolvam o movimento no segmento cefálico, como fala, movimento da língua ou da mandíbula e deglutição.

As tarefas que envolvam movimentação devem excluir o segmento cefálico, pois movimentos excessivos da cabeça dificultam o processamento das imagens e por não permitirem a comparação dos mesmos pontos ao longo do tempo, podem levar a resultados imprecisos, a ativação artefactual (Hajnal *et al.*, 1994). Mesmo a movimentação fora do campo de exame, determina alteração de sinal na periferia do segmento cefálico e com sinal maior que o efeito BOLD verdadeiro (Yetkin *et al.*, 1996). Atualmente existem duas formas de evitá-los, a primeira é a precaução no momento do exame, por medidas de restrição direta do segmento cefálico ou realinhamento durante a aquisição pelo sistema navegador (Ramsey *et al.*, 1998). A segunda reduz o efeito da movimentação no pós-processamento, utilizando programas específicos (Kim *et al.*, 1999).

Ressonância Magnética funcional na Doença de Parkinson

Visando caracterizar o córtex motor de associação na DP, pacientes com acometimento leve, moderado e grave, assim como voluntários normais, foram estudados durante a movimentação das mãos. Os resultados confirmaram estudos anteriores com SPECT e PET, com ativação nas áreas: SM1, ASM e de associação parietal, porém, na DP a ASM estava menos ativada que nos controles (Tada, 1998).

Para investigação do planejamento motor, pacientes com DP leve e moderada foram submetidos a blocos de repetições complexas de movimentação da mão, alternados com blocos de repouso. Em comparação com os controle normais, os pacientes com DP exibiram menor ativação na ASM anterior e no CPFDL direito, confirmando achados do PET. Houve também aumento de sinal bilateral em S1, pM lateral, córtex parietal inferior, porção posterior da ASM e Cga (Sabatini *et al.*, 2000).

Em estudo de RMf com desenho relacionado a eventos, pacientes com DP apresentaram ativação menor na ASM anterior e aumento da ativação em M1 e pM lateral, bilaterais, quando comparados ao grupo controle (Haslinger *et al.*, 2001).

Existem poucos estudos de RMf em pacientes com DP, devido ao desafio de manter estes pacientes dentro do equipamento por dificuldades posturais, rigidez e movimentação. Além de fatores intrínsecos como medicação (vista a seguir) e homogeneidade de amostra, desafios que enfrentamos neste trabalho.

Ressonância Magnética funcional e tratamento dopaminérgico

O primeiro estudo de RMf para avaliação da resposta terapêutica dopaminérgica foi realizado em macacos com lesão da SNc por MTPT e caracterizou aumento da atividade neuronal na área de lesão (Chen *et al.*, 1999). Após a administração da L-dopa, houve também ativação no putamen lateral, cabeça do caudado, áreas septais e amígdala médio-lateral do hemisfério lesado. Notou-se também ativação das mesmas áreas no hemisfério não lesado, com menor extensão e magnitude, sugerindo acometimento contralateral subclínico e/ou adaptações funcionais dos sistemas dopaminérgicos contralaterais. O aumento da atividade pós L-dopa teve relação temporal com o aumento da dopamina estriatal, enquanto o uso crônico da droga reduziu a responsividade motora à L-dopa, sem determinar ativação na RMf.

O desempenho motor foi comparado à ativação cerebral através de RMf relacionada a eventos, em pacientes com DP leve, antes e após a L-dopa e voluntários normais (Haslinger *et al.*, 2001). Os pacientes, tanto antes como após a dopa, apresentaram ativação menor, em relação ao grupo controle, na porção anterior da ASM e aumento da ativação em M1 e pM bilaterais. Com a L-dopa, houve normalização da ativação na ASM e redução da ativação em M1, pM e córtex parietal. Este estudo sugere que a L-dopa normaliza a ativação da ASM, melhorando a iniciação do movimento e reduz a hiperativação pM e M1. Outros autores justificam a falta de aumento da ativação de M1 obtida neste estudo pelo efeito persistente da droga, no tratamento crônico (Buhmann *et al.*, 2003).

Estudando o desempenho motor em dose plena e abstinência de L-dopa nos pacientes com DP leve e moderada, houve aumento da ativação em M1, ASM e córtex parietal durante a dose plena da droga, além de correlação com a melhora clínica (Mattay *et al.*, 2002).

Para elucidar o papel de M1, pacientes com DP unilateral e voluntários normais foram estudados com RMf em bloco, durante a aposição dos dedos ao polegar de cada mão de forma alternada (Buhmann *et al.*, 2003). A tarefa foi realizada antes da L-dopa e cinco vezes após, com aferições do nível sérico da droga. A dose sérica máxima e melhor desempenho motor ocorreram por volta de 45 min, seguidos por platô, caracterizando resposta linear à L-dopa, típica do início da patologia. Houve aumento de ativação após a L-dopa na M1 contralateral ao lado afetado e ASM e em menor grau na M1 ipsilateral ao movimento. Estas áreas estavam hipoativas antes da L-dopa, na comparação com indivíduos normais. A sobreposição entre as áreas que aumentam a ativação após a L-dopa nos pacientes e as que têm menor ativação em pacientes do que em voluntários normais indica que a L-dopa “normaliza” o padrão de ativação cerebral nos pacientes com DP. Este resultado foi contrário à literatura anterior com radiofármacos, que mostraram hiperativação de M1 por reorganização cortical, mas não totalmente invalidando-a, pois é possível que nos estágios leves da DP, ainda não tenha ocorrido a reorganização cortical em M1 e o resultado seja apenas a aferência subcortical deficitária, que determina sua hipoativação, revertida com a L-dopa. A diferença de ativação entre ASM antes e após a L-dopa não foi tão marcante quanto nos estudos anteriores,

provavelmente devido ao paradigma mais simples, o que também explica a não constatação de ativação no CPFDL e Cga (Buhmann *et al.*, 2003).

Ressonância Magnética funcional e Estimulação Cerebral Profunda

O primeiro estudo de RMf com ECP, lançou bases para determinar normas de segurança para realização deste procedimento. Foi realizada estimulação em pacientes com dor crônica e tremor, em diferentes alvos: substância cinzenta periventricular e núcleos talâmicos (Vim e Vc). A estimulação de Vc provocou parestesia e ativação em na área somato-sensitiva primária contralateral e em menor intensidade no tálamo, na área somato-sensitiva secundária e ínsula. O estímulo periventricular provocou sensação de calor e ativação no cíngulo e no tálamo medial. Estímulo no Vim mostrou melhora nos tremores e ativação na na área somato-sensitiva primária , tálamo e núcleos da base (Rezai *et al.*, 1999).

Um grupo de pesquisadores tchecos investigou com RMf pacientes com DP submetidos à ECP no NST (três pacientes) e no Vim (um paciente) e todos mostraram no repouso, aumento da ativação subcortical ipsilateral à estimulação (Jech *et al.*, 2001). Eles questionaram a teoria de funcionamento da ECP por bloqueio de despolarização, justificando seus resultados através de hiperestimulação do núcleo alvo, causando supressão de sua atividade espontânea. Este mesmo grupo apresentou em congresso os resultados preliminares de estudo com oito pacientes com ECP no NST e três no Vim, em que realizaram RMf em bloco em repouso e durante a movimentação da mão contralateral (Jech *et al.*, 2003). Durante o repouso a

estimulação do NST ativou o tálamo e o GPi ipsilaterais e a do Vim ativou o tálamo. Com estímulo no NST, houve aumento da ativação na ASM contralateral e SM1 ipsilateral, redução na ínsula bilateral, putame rostral / pM bilateral. Com estímulo no Vim, houve aumento de ativação apenas na SM1 bilateral.

Entretanto, os resultados não são convergentes, o que pode ser devido à casuísta pela baixa amostragem ou pelos diferentes graus de acometimento da DP. Ainda, os dois estudos foram realizados com desenho em bloco, mais susceptível às movimentações involuntárias e portanto mais propensos a artefatos.

4 Métodos

Este estudo segue desenho prospectivo, controlado, realizado em estágios pré e pós-intervenção. Permite comparações intra e entre grupos e possui um grupo controle com orientação para emparelhamento individual. Apresenta amostragem múltipla do tipo teste-reteste.

O projeto tem aprovação pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq / HC - FMUSP e da Comissão de Ensino e Pesquisa do Departamento de Radiologia, sob a referência: 831/00.

A coleta dos dados estendeu-se de fevereiro de 2001 a fevereiro de 2003.

4.1 Casuística

Todos os participantes assinaram termo de consentimento pós-informado e não houve gratificação para a participação no estudo.

Os participantes foram classificados quanto à lateralidade de suas funções motoras, segundo o questionário de lateralidade de Edinburgo (Oldfield, 1971).

4.1.1 Grupo de pacientes

Foram estudados pacientes com DP avançada, segundo os critérios de inclusão e exclusão abaixo descritos, provenientes do ambulatório de Distúrbios do Movimento do Departamento de Neurologia do HC - FMUSP. A seleção foi feita de maneira prospectiva de acordo com a ordem de procura do serviço.

Critérios de inclusão:

- DP com difícil controle da sintomatologia apesar da medicação: presença de bradicinesia refratária ou movimentos involuntários secundários à L-dopa e
- cirurgia de palidotomia do lado mais comprometido.

Critérios de exclusão:

- contra-indicações à RM: presença de marca-passo, gerador subcutâneo, prótese auricular, claustrofobia;
- incapacidade de compreensão das instruções do paradigma do estudo de RMf.

Foram selecionados dez pacientes, seis homens e quatro mulheres, com idade variando entre 36 e 79 anos. Seus dados estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1 - Dados demográficos dos pacientes

PACIENTE	Iniciais	Sexo	IL	Idade (anos)	Comorbidades
Piloto	MPG	M	100	66	HAS
0	LCGD	F	100	58	HAS
1	JSF	M	66,7	54	ndn
2	MFS	M	83,3	51	RCU
3	AC	M	83,3	50	etilismo
4	VCA	F	100	79	ndn
5	JAIV	M	81,0	64	HAS, DM, AVCI
6	JAS	M	28,6	68	DM
7	SMAS	F	100	58	HAS
8	ERSN	F	81,8	37	ndn

NOTA: AVCI: acidente vascular cerebral isquêmico, DM: diabetes melito, HAS: hipertensão arterial sistêmica, IL: índice de lateralidade, ndn: nada digno de nota, RCU: retocolite ulcerativa.

Foram detectadas as comorbidades: hipertensão arterial sistêmica (quatro pacientes), diabetes melito (dois pacientes), retocolite ulcerativa (um paciente), rigidez cervical (dois pacientes). Quanto aos antecedentes neurológicos: apenas um paciente tinha história prévia de acidente vascular cerebral isquêmico, que determinou o início dos sintomas parkinsonianos.

4.1.2 Grupo controle

Foram selecionados voluntários, a partir de contatos pessoais com membros das famílias dos pacientes, dos pesquisadores e da comunidade local, de acordo com os critérios abaixo. Não foram utilizados meios de divulgação em mídia pública.

Critérios de inclusão:

- ausência de antecedentes pessoais de doenças neurológicas ou psiquiátricas referidas em entrevista.
- idade e sexo emparelhados individualmente com os pacientes.

Critérios de exclusão:

- contra-indicações à RM: presença de marca-passo, gerador subcutâneo, prótese auricular, claustrofobia.
- incapacidade de compreensão das instruções do paradigma do estudo de RMf.

Foram avaliados oito voluntários normais, cinco homens e três mulheres, entre 36 e 75 anos. Seus dados estão resumidos na Tabela 2

Tabela 2 - Dados demográficos dos voluntários normais

CONTROLE	Iniciais	Sexo	IL	Idade (anos)	Comorbidades
1	AJD	M	18,2	55	ndn
2	CNSA	M	88,9	55	TEP
3	JBC	M	100	57	HAS
4	MVMB	F	100	67	DM
5	RZ	M	84,6	66	HAS, HPB
6	ACBB	M	91,7	71	HAS
7	MDO	F	100	58	HAS
8	AEABA	F	100	36	ndn

NOTA: DM: diabetes melito, HAS: hipertensão arterial sistêmica, HPB: hiperplasia prostática benigna, IL: índice de lateralidade, ndn: nada digno de nota, TEP: trombo-embolismo pulmonar.

Foram caracterizadas as seguintes comorbidades associadas: hipertensão arterial sistêmica (quatro voluntários), diabetes melito (um voluntário), hiperplasia prostática benigna (um voluntário) e antecedente de tromboembolismo pulmonar (um voluntário). Não houve voluntários com antecedentes neurológicos referidos.

4.2 Ressonância Magnética

4.2.1 Equipamento

Todos os estudos foram realizados no mesmo aparelho de RM GE (Milkwalkee, USA) 1,5 T, gradiente de 23 mT/m, do Serviço de RM do HC da FMUSP, com a mesma versão do programa de operação (LX v.8.3), utilizando-se a bobina de crânio de quadratura.

Esta máquina teve o seu comportamento aferido ao longo do período da pesquisa, através de controle de qualidade diário. Este procedimento, específico para RMf foi baseado em protocolo validado (Simmons *et al.*, 1999), com a medida do artefato de sobreposição periférica (amostragem insuficiente de Nyquist) e da relação sinal-ruído.

4.2.2 Posicionamento dos participantes

Para o exame de RM, foram adotadas medidas de contenção leve de movimentos, desde a fase inicial (estrutural) até o final dos experimentos.

Tais medidas constavam de duas fitas adesivas na frente, com o objetivo de fornecer parâmetros para que o próprio paciente evitasse movimentação da cabeça, e coxins de espuma nas laterais, propiciando boa imobilização do segmento cefálico, sem causar desconforto.

Aos participantes foi solicitado que permanecessem imóveis, principalmente no segmento cefálico, durante a aquisição das imagens.

Quanto às limitações de posicionamento, no desconforto por lombalgia (dois pacientes e um controle), foi colocado coxim de espuma na

região poplíteia, com flexão da perna sobre a coxa de 45 graus. No caso de cifose acentuada (um paciente), foi colocado coxim de espuma dentro da bobina, para permitir o re-alinhamento entre a coluna cervical e o crânio. Os pacientes suportaram bem o exame na nova posição.

Todos os pacientes e voluntários normais foram treinados para as tarefas motoras por período variável entre 5 e 20 min, fora da sala de exame.

Nos exames pós-operatórios, todos os cabos foram conectados logo no início do exame, antes das primeiras aquisições estruturais.

4.2.3 Parâmetros de aquisição de imagens

O exame estrutural foi composto por:

- a) Localização 1: seqüência de localização em três planos, com 5 cortes em cada um, campo de visão (FOV) = 24 cm, espessura = 5,0 mm, espaçamento = 1,0 mm, matriz = 256 x 128, número de excitações (NEX) = 1, tempo da seqüência (t) = 0:19 s. Repetida com reposicionamento do paciente caso fosse identificada assimetria de posição da cabeça.
- b) Localização 2: seqüência sagital FSE pesada em T2, TE = 90 ms, FOV = 24 cm, espessura = 5,0 mm, espaçamento = 1,5 mm, matriz = 320 x 256, NEX = 1, espessura da banda = 31,25, t = 0:30 s. Aquisição de 10 níveis incluindo apenas as porções medianas e paramedianas até o limite lateral dos núcleos da base. Foi orientada pelo localizador (coronal ou axial), de maior desvio em relação ao posicionamento ideal, no intuito de corrigí-lo.

Seqüência realizada para identificação das comissuras anterior e posterior, no corte mediano.

c) Seqüência volumétrica SPGR no plano axial, TE mínimo, TR = 20 ms, ângulo de inclinação (FA) = 20°, espessura de banda = 15,63, FOV = 22 cm, espessura = 1,5 cm, matriz = 256 x 192, NEX = 1, 124 níveis incluindo todo o segmento cefálico, t = 6:20 s.

d) Seqüência axial FLAIR, TE = 140 ms, TR = 11000 ms, tempo de inversão (TI) = 2400 ms, matriz = 256 x 160, NEX = 1, espessura da banda = 31,25, FOV = 24 cm, espessura = 5,0 mm, espaçamento = 2,5 mm, 20 níveis, t = 4:40 s.

O estudo funcional foi composto por:

e) Experimentos em bloco (BL): seqüências eco-planares (EPI), pesadas em T2*, TE = 40 ms, TR = 3 s, matriz de 64 x 64, espessura = 7,0 mm, espaçamento = 0,7 mm, FOV = 20, fase do FOV = 1, FA = 90 °, 15 imagens no plano axial, orientadas pela linha bicomissural, envolvendo o encéfalo supratentorial e cerca de dois terços superiores do cerebelo, 101 volumes, t = 5:15 s.

f) Experimentos relacionados a eventos (RE): seqüências EPI, pesadas em T2*, TR = 2 s, TE = 40 ms, matriz de 64 x 64, FOV = 20, fase do FOV = 1, FA = 90 °, 15 imagens no plano axial, bicomissural, 101 volumes, com a mesma extensão de cobertura do encéfalo dos experimentos em bloco, sendo mantida a mesma programação, t = 3:28 s.

Com os parâmetros acima, de FOV, matriz e espessura do corte, cada *voxel* mede 3,15 x 3,15 x 7,0 mm.

O plano axial foi escolhido para aquisição das imagens após testes anteriores suscintos em voluntários normais e em um paciente. Os cortes axiais cobriram um volume maior de cérebro, da transição fronto-parietal superior (exceto o vértice) ao nível do IV ventrículo, ou cerebelo superior.

Nos cortes coronais a identificação é mais direta da direção e posicionamento do eletrodo no seu eixo longitudinal, como uma área de perda de sinal linear, com trajeto oblíquo infero-medial para supero-lateral (Figura 10). Mas a aquisição no plano coronal não examinou os pólos frontal e occipital.

Figura 10 – RMf no plano coronal

4.2.4 Ressonância Magnética funcional

4.2.4.1 Segurança

Para a utilização de materiais metálicos e corrente elétrica em ambiente magnético, são necessários cuidados especiais com a segurança dos pacientes.

Foi desenvolvido especialmente para este projeto, sistema de acoplamento dos cabos para estimulação elétrica, compatível com exigências do ambiente magnético da sala de RM. Este projeto foi realizado pela empresa Zurc & Zurc (São Paulo – SP). O estímulo elétrico foi transmitido até o eletrodo implantado no cérebro do paciente através de cabos co-axiais blindados e três conexões com filtros de radiofrequência, para evitar a interferência com o ambiente magnético externo e manter a proteção eletromagnética. O neuroestimulador ficou fora do campo magnético, na sala de comandos, junto ao operador.

A estimulação utilizada neste protocolo foi baseada em modelo que comprovou a segurança do procedimento de estímulo elétrico no cérebro humano em ambiente magnético, sem reações indesejáveis (Rezai *et al.*, 1999).

Foram também respeitadas as orientações do fabricante do eletrodo cerebral (Medtronic / Mineapolis, EUA) para uso em ambiente magnético, como por exemplo não usar bobina de corpo e observação contínua do paciente durante o exame (Anexo 2).

O posicionamento do eletrodo foi monitorizado constantemente durante os exames, através das imagens estruturais.

4.2.4.2 Qualidade de imagem

Phantom

O material metálico e o estímulo elétrico também interferem no resultado da aquisição, determinando a necessidade de cuidados com a qualidade da imagem.

Para testar diferentes parâmetros da aquisição BOLD e a influência das conexões do eletrodo na qualidade da imagem, realizamos testes em um *phantom*. Este consiste de uma esfera plástica oca com 15 cm de diâmetro, preenchida com solução de $\text{NiCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, H_2O fornecido pelo fabricante do equipamento de RM (GE, Milwaukee - EUA). O gerador de frequência externo estava localizado fora da sala do magneto, conectado a um cabo coaxial através de um filtro de radiofrequência (1000 pF).

As imagens BOLD foram adquiridas em EPI, GRE pesadas em T2 com tempo de eco (TE) 50 ms e campo de visão (FOV) de 20 cm, adquiridas utilizando três ajustes diferentes de espessura do corte, dois de espessura de banda e dois de matriz, conforme na Tabela 3.

Tabela 3 – Parâmetros de aquisição do teste no *phantom*

COMBINAÇÃO	Banda (KHz)	Espessura (mm)	Matriz
1	64	3	64 x 64
2	64	5	64 x 64
3	64	7	64 x 64
4	100	3	64 x 64
5	100	5	64 x 64
6	100	7	64 x 64
7	64	3	128 x 128
8	64	5	128 x 128
9	64	7	128 x 128

As imagens foram analisadas para verificação da relação sinal-ruído. A presença de artefato de susceptibilidade magnética foi quantificada medindo-se a queda do sinal de RM ao longo de uma linha perpendicular desde a poção central da conexão entre os dois fios (que representa a maior parte metálica do sistema). Uma função exponencial quadrática simples foi modelada ao decaimento de sinal ao longo desta linha, e um coeficiente (K) foi determinado de acordo com a fórmula:

$$Y = K + e^{1/x}$$

onde:

Y: sinal de RM ao longo da extensão “x”,

x: distância em cm do centro da origem do artefato e a inflexão da função,

e: logaritmo neperiano e

K: representa a constante de decaimento exponencial, que reflete o sinal máximo do artefato.

Pacientes

Um paciente piloto foi submetido ao exame de RMf, após a cirurgia de implante do eletrodo profundo para avaliação da repercussão do mesmo nas imagens.

As repercussões dos componentes da ECP e do procedimento cirúrgico nas imagens de todos os pacientes foram analisadas de maneira descritiva, principalmente em relação à extensão do artefato.

4.2.4.3 Paradigma

Paradigma piloto

A exequibilidade deste estudo foi testada de maneira exaustiva.

Inicialmente, foram examinadas as principais fontes de déficits do parkinsoniano: na movimentação fina - mãos, na marcha - pés e nos distúrbios motores da linguagem - língua, visando a correlação do grau de dificuldade do movimento com a performance motora e as áreas de ativação.

Desta forma foram realizados experimentos baseados em tarefas motoras simples e complexas, das mãos, pés e língua, com experimentos em bloco e relacionados a eventos para cada uma das condições.

Nos experimentos com desenho em bloco (AB), os pacientes alternaram 30 s de movimentação com 30 s de repouso, sob o comando visual, ou seja, quando a luz da sala acendia o paciente movimentava-se até que a luz se apagasse. Nos experimentos relacionados a eventos, o indivíduo foi instruído apenas a realizar o movimento uma vez, logo após o comando verbal. O intervalo entre os mesmos foi fixo, de 20 s. Nos períodos de repouso, os pacientes foram instruídos a não movimentar nenhum segmento do corpo, tão pouco pensar na movimentação, apenas se concentrar na imagem de um céu totalmente azul.

As tarefas motoras das mãos consistiram na aposição entre o polegar e os demais dedos, *finger tapping*. A articulação do punho foi mantida com mínima extensão do punho, sem movimentação do cotovelo. Os movimentos simples eram apenas a aposição sequencial (5º, 4º, 3º, 2º dedos – Figura 11

A) enquanto nos complexos, o paciente tinha que executar a movimentação em uma ordem pré-definida (4º, 2º, 5º, 3º dedos – Figura 11 B).

Figura 11 – Aposição dedos-polegar: movimentação da mão direita em repetições simples (A) e complexa (B)

As tarefas simples dos pés consistiram na flexão e extensão dos pés em relação às pernas e as complexas na rotação dos pés com a maior amplitude possível.

As tarefas simples da língua consistiram na extrusão da língua além dos lábios, sem a movimentação da cabeça, enquanto que nas complexas era pedido para que o paciente movimentasse a língua de um lado para o outro, dentro da boca, de forma a impressionar as bochechas, também sem movimentar a cabeça.

No exame pós-operatório, todos os experimentos acima descritos foram realizados sem estímulo elétrico e repetidos com o gerador ligado.

Além disso, após o término dos experimentos motores, foram realizadas aquisições em repouso absoluto, onde a única variação era a presença do estímulo elétrico, no núcleo subtalâmico (NST), entre a zona incerta e o campo de Forel (ZICF) e nos núcleos posteriores do tálamo (VOP), também na forma de BL e RE. Totalizando 46 experimentos.

Paradigma definitivo

As tarefas motoras das mãos consistiram na aposição entre o polegar e os demais dedos de forma sequencial *finger tapping* (Figura 11 A), com a maior amplitude e da forma mais rápida possível. Realizada mínima flexão do punho sobre o braço no início do movimento, sem flexão do cotovelo.

Apesar da tendência a acompanhar a cadência do ruído do aparelho de RM, não foi possível determinar um ritmo constante a ser seguido pelos pacientes devido à heterogeneidade clínica. Assim sendo, a frequência da movimentação foi determinada pelos próprios pacientes.

Nos períodos de repouso, os pacientes eram instruídos a não movimentar nenhum segmento do corpo, evitar o planejamento da ação, sendo orientados a imaginar a imagem de um céu totalmente azul.

Foram examinadas as duas mãos, segundo as aquisições em BL e RE. Nos experimentos com desenho BL (AB), os pacientes alternavam 30 s de movimentação com 30 s de repouso, sob o comando visual, ou seja, quando a luz da sala acendia o paciente mexia até que a luz se apagasse. Nos experimentos RE, o indivíduo era instruído a realizar o movimento apenas

uma vez, logo após o comando verbal. O intervalo entre os mesmos era fixo, de 20 s.

Após o fim das aquisições sem estímulos, o gerador era preparado e a voltagem ideal de estímulo foi caracterizada individualmente a cada exame, de forma a propiciar a movimentação de maior amplitude, sem rigidez axial proximal associada. Com a voltagem definida, o estímulo era deixado constante para realização de todas as aquisições, agora com estímulo.

Nas aquisições seguintes, o paciente ficava em repouso, com variação do estímulo: presente e ausente. O primeiro alvo testado era o NST, de acordo com os procedimentos de rotina adotados pela equipe de Neurocirurgia Funcional HC-FMUSP. Nas seqüências com desenho BL, o gerador era ligado e desligado, com tal alternância de 30 em 30 s. Nas seqüências com desenho RE, o gerador era ligado na voltagem estabelecida, por apenas 1 s e desligado, com repetição deste procedimento a cada 20 s.

O alvo foi alterado para o dipolo entre ZICF, com novo estabelecimento da voltagem a partir dos movimentos do paciente. Com esta fixa, realizadas as aquisições com desenhos BL e RE. O mesmo procedimento acontecia com o dipolo de estímulo no tálamo (VOP).

Assim sendo, o exame funcional completo pré-operatório dos pacientes, denominado resumidamente como “pre”, e o exame dos voluntários normais, denominado como “nl”, foram compostos por:

Experimento 1: mão direita, simples, BL

Experimento 2: mão esquerda, simples, BL

Experimento 3: mão direita, simples, RE

Experimento 4: mão esquerda, simples, RE

No exame pós-operatório, além destas mesmas seqüências, que passaram a ser identificadas como “pss” (pós-operatório sem estímulo), também foram realizadas as seguintes aquisições, demoninadas “psc” (pós-operatório com estímulo):

Experimento 5: mão direita, simples, BL, estímulo no NST

Experimento 6: mão esquerda, simples, BL, estímulo no NST

Experimento 7: mão direita, simples, RE, estímulo no NST

Experimento 8: mão esquerda, simples, RE, estímulo no NST

Em seguida, as seqüências sem movimentação voluntária:

Experimento 9: repouso, estímulo no NST, BL

Experimento10: repouso, estímulo no NST, RE

Experimento11: repouso, estímulo no ZICF, BL

Experimento12: repouso, estímulo no ZICF, RE

Experimento13: repouso, estímulo no VOP, BL

Experimento14: repouso, estímulo no VOP, RE

Os voluntários normais realizaram as mesmas seqüências relatadas no exame pré-operatório dos pacientes, experimentos 1 a 4. Cada participante realizou os experimentos em três sessões, sendo que os pacientes realizaram três sessões antes e três depois da cirurgia para implante da ECP. A ordem de realização dos experimentos foi contrabalanceada entre as sessões e entre os participantes.

Nesta tese são apresentados resultados relativos aos experimentos relativos à tarefa motora da mão direita e estimulação elétrica no NST.

4.2.4.4 Detecção da atividade cerebral

Processamento de imagem

A análise individual dos dados para a formação da imagem de ativação cerebral envolve diferentes etapas, como pré-processamento, registro e correção de movimento, convolução do modelo hemodinâmico e inferência estatística.

Os dados de imagem referentes às aquisições funcionais foram armazenados em arquivos ainda no espaço K nativo. No pré-processamento, através do programa *epirecon* (GE / Milwaukee, EUA) foi feita a transformada bidimensional de Fourier, para a qual foram utilizadas informações de velocidade de leitura dos gradientes durante a fase de preparação de cada aquisição. Desta maneira, os 101 volumes de imagens cerebrais foram armazenados em 1515 arquivos (cada 15 arquivos representando imagens no plano axial que formam um volume cerebral, o qual foi amostrado 101 vezes durante o experimento de RMf).

A seguir foi realizada conversão para o formato *analyze* (Mayo Clinic, Rochester, EUA), necessária para a utilização dos programas de processamento de imagem. Foram utilizados cerca de 100 Gb para armazenamento destes dados.

Para o registro das imagens e correção de movimento, o programa XBAM (Brammer, IOP / Londres / Inglaterra) (Brammer *et al.*, 1997) foi utilizado. Realinhou as fatias de cada volume, de forma a reduzir os artefatos de movimentação, com algoritmo de registro de 9 graus (Bullmore *et al.*,

1999). As variações de posicionamento da cabeça dos participantes entre a primeira e as demais imagens de volumes cerebrais nos eixos x, y e z foram armazenadas, antes que o algoritmo de registro fosse aplicado.

As imagens registradas foram submetidas a um filtro gaussiano (FWHM = 7,2 mm), sem a utilização de filtros temporais.

A convolução do modelo de resposta hemodinâmica, também foi realizada pelo mesmo programa (XBAM). O desenho experimental (BL ou RE) foi representado por um arquivo texto denominado *infile.dat*, onde o estímulo foi designado por “1” e o controle designado por “0” (Figura 12). Tal arquivo foi multiplicado por uma função descritora da resposta hemodinâmica do efeito BOLD (curva de depressão inicial, pico e queda final). Para tal utilizou-se uma função gama variável com pico de resposta com 4 e 8 s, os quais foram independentemente ajustados ao sinal (*best-fit*) através da utilização de séries de Volterra, para cada voxel. O primeiro volume foi eliminado por não conter informação útil. O paradigma teve início apenas após esta imagem ser adquirida, de maneira a manter 100 imagens úteis e sincronizadas com as tarefas.

Figura 12 – Evolução temporal do sinal BOLD: paradigma em bloco (A) e relacionado a eventos (B)

A inferência estatística, realizada pelo XBAM, baseia-se nos modelos, para obter a razão entre a soma dos quadrados dos desvios do modelo a partir do valor de intensidade média e a soma dos quadrados dos resíduos (série temporal original subtraída da série temporal do modelo), chamada de quociente da soma dos quadrados, ou SSQ (do inglês *sum of squares quotient*).

A porcentagem da variação de sinal BOLD de cada *voxel* foi calculada a partir dos valores máximo e mínimo da resposta à série temporal do experimento em questão, de acordo com a fórmula:

$$[(\text{valor máximo} - \text{valor mínimo}) / \text{intensidade média de sinal}] \times 100$$

Para testar a hipótese nula de distribuição das SSQ, ou seja, que os valores obtidos não teriam sido determinados pelo desenho experimental, a sequência temporal de sinal de cada *voxel* teve seus valores permutados. Para isso, foi utilizado método de reamostragem, baseado na utilização de *wavelets*, para manter o ruído "marrom" ($1/F$, onde F é a frequência do estímulo) e autocorrelação nestas séries permutadas (Bullmore *et al.*, 2003). Os dados foram combinados com todos os *voxels*, gerando dez mapas de SSQ permutados, para cada plano e cada condição testada.

Assim, combinando os dados randomizados de todos os *voxels*, foi possível obter a chance do *voxel* estar ativado, considerando o erro tipo I, através do valor crítico da SSQ a partir dos valores obtidos na permutação realizada.

O *voxel* que sobrevive ao limiar estatístico escolhido recebe codificação nas imagens em uma escala de cores, onde valores de menor SSQ são mostrados em cor vermelha e valores maiores deste parâmetro aparecem em cor amarela.

Análise por regiões de interesse

Não foi possível a análise dos dados em espaço comum de maneira a permitir a comparação “*voxel a voxel*” em relação aos grupos, uma vez que artefatos de susceptibilidade magnética poderiam incorrer em erros secundários ao processamento automático de registro entre cada imagem cerebral de cada sessão e um “modelo padrão” (*template*) que representasse as coordenadas Talairach (Talairach e Tournoux, 1988).

A estratégia adotada para obtenção das comparações dos dados entre e intra grupos, foi a pré-determinação de áreas de interesse e cálculo do número de *voxels* por região (estudos iniciais) e da frequência de ativação encontrada em relação ao total de experimentos realizados pelo indivíduo.

A definição das regiões corticais de interesse (Figura 13) foi baseada nos mapas cito-arquitetônicos de Brodmann e Zilles, além dos estudos de Damasio (Damasio, 1995) e Naidich (Naidich *et al.*, 2001), já discutidos anteriormente (3.1.a.)

SM1 - Área primária sensitivo-motora: BA 4, BA 3, BA 1, BA 2; no lóbulo paracentral, porção posterior do giro pré-central (motor) e anterior do giro pós-central (sensitivo). Consideradas nos hemisférios direito e esquerdo, como ipsilateral (SM1i) e contralateral (SM1c), em relação à movimentação da mão. Para aposição dos dedos da mão: segmento intermediário, para movimento dos pés: segmento súpero-medial e para movimento da língua: segmento ínfero-lateral. Cérebro supra-tentorial ao longo do sulco central, fatias 1 (vértex) a 5.

ASM - Área suplementar motora: BA 6 medial; localizada na face medial da porção posterior do giro frontal superior. Cérebro supraventricular anterior, fatias 2 a 4.

pM - Área pré-motora: BA 6 lateral, BA 44; na borda anterior do giro pré-central, regiões posteriores dos giros frontais superior, médio e inferior. Consideradas nos hemisférios direito e esquerdo, como ipsilateral (pMi) e contralateral (pMc), em relação à movimentação da mão. Cérebro anterior ao longo do sulco pré-central, fatias 2 a 7.

Cga - Cíngulo anterior: BA 24, BA 32 posterior; giro do cíngulo anterior ao plano coronal da comissura anterior. Cérebro central, ao longo das bordas do sulco do cíngulo, fatias 5 a 8.

Cgp - Cíngulo posterior: BA 23, BA 31; segmento posterior do giro do cíngulo, entre os planos coronais das comissuras anterior e posterior. Cérebro central, ao longo da margem do sulco do cíngulo, fatias 5 a 8.

Figura 13 – Regiões de interesse no córtex cerebral
ASM: área suplementar motora, Cga: cíngulo anterior, Cgp: cíngulo posterior, M1: área primária motora, pM: área pré-motora, S1: área primária sensitiva, SM1: área primária sensitivo-motora

Além destas regiões, também foram consideradas como foco de interesse, em se tratando de tarefa motora, o cerebelo e as estruturas subcorticais, conforme abaixo:

Cer - Hemisférios cerebelares: compartimento infratentorial posterior. Considerados os hemisférios direito e esquerdo, como ipsilateral (ceri) e contralateral (cerc), em relação à movimentação da mão. Fatias 9 a 14.

Cd - Núcleo caudado: parte do corpo estriado. Sua cabeça é a margem superolateral dos cornos anteriores dos ventrículos laterais. Consideradas nos hemisférios direito e esquerdo, como ipsilateral (cdi) e contralateral (cdc), em relação à movimentação da mão. Fatias 6 a 8.

Put - Putamen: parte inferior do corpo estriado, medial à ínsula. Consideradas nos hemisférios direito e esquerdo, como ipsilateral (puti) e contralateral (putc), em relação à movimentação da mão. Fatias 7 a 9.

GP - Globo pálido: massa central. Consideradas nos hemisférios direito e esquerdo, como ipsilateral (GPi) e contralateral (GPc), em relação à movimentação da mão. Fatias 7 a 9.

Tal - Tálamo: grupo de núcleos com citoarquitetura diferente, aspecto posterior da massa central. Consideradas nos hemisférios direito e esquerdo, como ipsilateral (tali) e contralateral (talc) à movimentação da mão. Fatias 6 a 9.

Mes - Mesencéfalo: aspecto superior do tronco cerebral. Consideradas nos hemisférios direito e esquerdo, como ipsilateral (mesi) e contralateral (mesc), em relação à movimentação da mão. Fatias 8 a 10.

A ativação cerebral foi considerada presente ou ausente em cada uma das 19 regiões de interesse definidas acima, para avaliação da frequência de ativação. Não foi levada em consideração a variação de sinal BOLD.

Nos estudos iniciais, para o cálculo do número de *voxels* ativados em cada região de interesse, foi utilizado um algoritmo desenvolvido para este projeto (F.D. - LIM 21 - HC FMUSP). Tal programa permitiu o delineamento manual das áreas de interesse, onde os *voxels* foram analisados. Aqueles que ultrapassassem o valor estatístico selecionado durante a execução do programa XBAM foram contados.

4.4.4.5 Avaliação comportamental

Influência da medicação dopaminérgica

Cada paciente foi estudado individualmente quanto à adequação da prescrição medicamentosa aos horários de exame no período de melhor desempenho motor.

Os pacientes treinaram a movimentação fora do aparelho, da mesma forma a ser realizada durante o exame. A frequência e amplitude da movimentação foram avaliadas a cada 30 min aproximadamente. O tempo entre a administração da L-dopa e o início do exame variou entre 15 min até 3 h.

A opção de homogenização da amostra foi baseada no desempenho motor e não em unidades de medicação, pois a predição do efeito da dose a partir do tempo de administração em pacientes com DP, sabidamente não é linear (Jankovic, 2000).

Desempenho motor no exame

Todos os experimentos foram realizados com a monitorização de um dos membros da equipe dentro da sala de exame. Assim, caso houvesse erro na execução do paradigma, o experimento era abortado e repetido.

Após os estudos iniciais, foi adotada a monitorização do desempenho motor dos sujeitos em todas as seqüências. Nos experimentos com desenho BL, foi medida a frequência da movimentação dos dedos, ou seja, o número de movimentos dos dedos a cada 15 s, sendo dois números representando cada

um dos cinco blocos de 30 s. Nos experimentos com desenho RE, a duração de cada um dos 10 movimentos completos da mão foi cronometrada. Posteriormente foram calculadas as médias, permitindo a comparação de desempenho entre as diferentes condições.

A fadiga foi definida como a redução da eficiência da movimentação da mão (medida em número de movimentos por tempo, ou tempo para realização dos movimentos) e estimada pela diferença entre os valores finais e iniciais, em cada seqüência. No desenho BL, foi determinada a soma dos valores de freqüência de movimentos a cada 15 s das quatro aferições finais, subtraída da soma das quatro aferições iniciais. No desenho RE, foi calculada a diferença entre a média dos tempos de realização dos quatro movimentos iniciais e quatro finais.

Avaliação clínica

Os pacientes apresentavam DP em fase avançada, com tempo de doença variando entre 6 e 24 anos, tempo de palidotomia contralateral ao eletrodo de 1,5 a 6 anos. Os dados referentes à DP dos pacientes estão pormenorizados no Anexo 3 (A e B).

Todos os pacientes foram avaliados pelo mesmo neurologista especializado em distúrbios do movimento (M.R.R.G.), que se baseou na Escala Unificada para Estadiamento da Doença de Parkinson (*UPDRS - Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) do Anexo 1.

Para avaliação global e comparação dos pacientes, foram consideradas todas as notas da escala UPDRS (partes II, III e IV), com o paciente no melhor

estado da medicação, designado por *ON* e após período de 12 h de jejum medicamentoso, designado por *OFF* (anglicismos cunhados na prática clínica).

Foram considerados mais relevantes na escala UPDRS e selecionados para comparação adicional, os itens: fala, manipulação de utensílios domésticos, vestir-se, higiene pessoal, quedas, congelamento em caminhada, marcha e tremor (parte II); discurso, tremor em repouso, rigidez, distúrbio de marcha, estabilidade postural e bradicinesia e hipocinesia (parte III); duração das discinesias, discinesias incapacitantes, distonia matinal, previsibilidade da flutuação clínica, imprevisibilidade da incapacitação, velocidade de instalação e duração dos períodos incapacitantes (parte IV).

A avaliação foi realizada no pré-operatório e duas vezes no pós-operatório: uma na primeira semana, aproximadamente concomitante aos exames de RMf e outra cerca de seis meses após o procedimento. Tais dados foram submetidos à comparação com os parâmetros do desempenho motor nas aquisições em BL e RE.

Movimentação involuntária

Foram registrados os movimentos involuntários (como tremores, movimentos em espelho e discinesias dos pés), quando não passíveis de inibição mesmo após a repetição do experimento.

A movimentação involuntária do segmento cefálico, mais crítica para o resultado do estudo, foi registrada pelo programa de análise das imagens de RMf (XBAM), através dos parâmetros de rotação (em graus) e translação (em voxels / mm) da cabeça entre cada um dos níveis adquiridos, no eixos x, y e z.

4.3 Estimulação Cerebral Profunda

4.3.1 Equipamento

A manipulação do eletrodo ocorreu apenas pelos médicos do Grupo de Neurocirurgia Funcional do HC da FMUSP.

O eletrodo utilizado foi o modelo quadripolar 3387 (Activa / Medtronic, Mineápolis, EUA), como na figura 14 A, que consiste em um cilindro de poliuretano com 1,27 mm diâmetro, com quatro dipolos constituídos por anéis de platina-irídio envoltos por silicone separados por 1,5 mm.

Os fios condutores utilizados eram de platina-irídio, isolados por polímero de flúor e o conector composto de tungstênio (na extremidade do fio do eletrodo) e níquel (na extremidade do fio do gerador), envoltos por poliuretano, conforme a Figura 14 B.

Figura 14 – Extremidade do eletrodo (A) e conector da extensão do eletrodo ao neuroestimulador (B). Adaptados do manual de ECP (Medtronic/EUA)

Foi utilizado um neuroestimulador externo, gerador de teste, modelo 3625 (Itrell / Medtronic, Mineápolis, EUA), como na Figura 15, composto por um circuito elétrico e uma bateria de 9V, fechados hermeticamente em caixa de titânio. Tal estimulador permitiu o controle dos parâmetros de frequência (60 a 1400Hz), voltagem (0 a 10V) e amplitude de pulso (50 a 250 μ sec) e dipolos a serem estimulados.

Figura 15 – Neuroestimulador externo. Desenho adaptado do manual de DBS (Medtronic, Mineápolis, EUA)

4.3.2 Estereotaxia e determinação das coordenadas

No Instituto de Radiologia do HC - FMUSP, foram realizados os exames de tomografia computadorizada (TC), de acordo com protocolo de rotina para planejamento de intervenção estereotáxica (Rogano *et al.*, 2003; Teixeira e Fonoff, 2004). Resumidamente, os pacientes receberam o aro de estereotaxia ao redor do crânio sob anestesia local (Figura 16) e após o encaixe dos fiduciais localizatórios (três “N’s” metálicos invertidos), foram submetidos a cortes tomográficos axiais de 2 mm (Figura 17 A). Os fiduciais são melhor caracterizados na reconstrução tridimensional da TC (Figura 17 B).

Figura 16 – Paciente 6 após a colocação do aro estereotáxico

Figura 17 – TC do paciente 6 com aro metálico de estereotaxia e fiduciais: imagem axial (A) e reconstrução tridimensional (B)

Para adequada localização do alvo foi utilizado o programa MSPS v.5.08 (Micromar/Diadema/Brasil), que realizou o registro das imagens da TC e da RM estrutural, especificamente imagens da sequência 3D-SPGR e T2 (Alaminos *et al.*, 1994; Alaminos-Bouza, 1999). A confiabilidade espacial da TC aliada ao detalhamento anatômico da RM permitiu a identificação das estruturas em um espaço comum (Figura 18).

Figura 18 – Registro das imagens de TC e RM do paciente 6

Na seqüência, foi realizado o registro com as imagens do atlas funcional (Shaltenbrand e Wahren, 1977), que determinou o posicionamento dos núcleos, permitindo o estabelecimento das coordenadas x, y e z do alvo e planejamento do trajeto do eletrodo (Figura 19).

Figura 19 – Registro de imagens axial (A), sagital (B) e coronal (C) no nível subtalâmico e axial no nível do tálamo (D) de TC e RM com sobreposição do atlas anatômico, AC: comissura anterior; STN-E: núcleo subtalâmico esquerdo

4.3.3 Procedimento cirúrgico

Os pacientes foram submetidos à cirurgia de implante de eletrodo profundo, através de procedimento estereotáxico, no centro cirúrgico, pela equipe de Neurocirurgia funcional do HC - FMUSP (Rogano *et al.*, 2003; Teixeira e Fonoff, 2004).

Foi realizada incisão paramediana retilínea a 3 cm da linha média, à frente da sutura coronal, sob anestesia local, trepanação de 1 cm de diâmetro e abertura da dura-máter. Baseado nas coordenadas estereotáticas estabelecidas, foi montado o sistema de estereotaxia (Micromar) e introduzido eletrodo (Figura 20) para estimulação por aparelho de radiofrequência (Radionics, Burlington, EUA), com área de exposição de 4 mm de comprimento por 1,2 mm de diâmetro.

Figura 20 – Cirurgia para implante do eletrodo do paciente 6, foto do perfil esquerdo (A) e superior (B)

Após o posicionamento do eletrodo, o paciente foi estimulado com frequências crescentes. Para determinação da eficácia do posicionamento, a modulação da resposta motora foi aferida pela observação de movimentos de abertura e fechamento da mão e pinçamento index-polegar.

O posicionamento definitivo foi conferido através de radioscopia intraoperatória (Figura 21 A).

A extremidade distal do eletrodo foi exteriorizada através de trajeto subcutâneo retilíneo pelo occipício e região cervical lateral, onde foi acoplada ao conector metálico posicionado abaixo da nuca.

Nova confirmação da localização do eletrodo foi realizada no primeiro dia do pós-operatório, com tomografia de controle (Figura 21 B e C).

Figura 21 – Verificação do posicionamento do eletrodo: radioscopia intra-operatória do paciente 6 (A), localizador da TC do paciente-piloto (B), cortes axiais de TC do paciente-piloto (C)

Foram feitas algumas modificações na técnica clássica (Benabid *et al.*, 1987), utilizada no paciente piloto, como será melhor detalhado no item 5.2. Na segunda técnica, utilizada no paciente 1, foi eliminada a volta de segurança do fio do eletrodo no vértex, que causava artefatos nas imagens. Na terceira técnica, utilizada na reoperação do paciente 1 e nos demais pacientes, além da incorporação da ausência da volta de segurança no vértex, foram utilizados fios de eletrodos mais compridos.

4.4 Análise estatística

Após análise das características de distribuição no histograma das variáveis, os quais não apresentaram semelhança com uma distribuição normal (teste de Komogorov-Smirnoff), os testes estatísticos utilizados foram todos de natureza não-paramétrica.

Foi utilizado o teste de Wilcoxon (SPSS for Windows, Chicago, EUA) para a comparação da mesma tarefa realizada pelo mesmo indivíduo em condições diferentes (exemplo: pre x pss; pss x psc; pre x psc; BL x ER; simples x complexo; repouso x movimento).

Para comparação da mesma tarefa em indivíduos diferentes foi utilizado o teste Mann Whitney (SPSS for Windows, Chicago, EUA).

Os instrumentos de mensuração do desempenho motor nas aquisições BL e RE foram comparados entre si e com as notas de avaliação clínica do UPDRS de uma semana e de seis meses, através da correlação de Spearmann (SPSS for Windows, Chicago, EUA).

O limite de significância estatística adotado foi de 0,05, sendo valores inferiores a este considerados significativos. Os valores entre 0,05 e 0,1 foram considerados como tendência dos dados.

5 Resultados

5.1 Segurança

Não houve complicações durante os exames de RMf. Os pacientes não relataram desconforto durante e no período subsequente imediato ao exame. Os eletrodos não sofreram alteração de sua disposição no tecido cerebral determinada pelo campo magnético.

5.2 Qualidade de imagem

Phantom

Os testes de qualidade realizados no aparelho de RM, durante a aquisição EPI na presença do estímulo elétrico, com o eletrodo junto ao *phantom*, revelaram ausência de variação na relação sinal-ruído no centro do *phantom*, nas várias combinações de parâmetros. Na periferia, junto ao eletrodo, houve queda exponencial do sinal, inversamente proporcional à distância do eletrodo (Figura 22).

Figura 22 – Medida da relação sinal-ruído no *phantom*: imagem de RM com o raio onde foi medido o sinal (A) e curva do sinal de RM obtido em função da distância do conector (B), hipérbole: curva esperada, linha ondulada: curva obtida

Os artefatos de susceptibilidade magnética gerados pelos componentes metálicos do sistema de ECP foram afetados pelos parâmetros de aquisição das imagens. A combinação 3 produziu a máxima relação sinal-ruído e taxa de coeficiente de redução de sinal de 0,43, ou seja, a inflexão da exponencial de sinal decorrente do artefato aconteceu a cerca de 2,33 cm do centro do eletrodo, estando entre os menores valores (Tabela 4). As combinações com maiores matrizes tiveram os piores resultados. A banda de recepção foi o fator menos importante a determinar a variação no coeficiente de redução de sinal. Todas as combinações com banda curta de recepção (combinações 1-3, 7-9) produziram altos coeficientes de redução de sinal e relação sinal-ruído, em relação às combinações com banda larga. A espessura não se mostrou determinante significativo deste parâmetro, já que as combinações de 5 mm (combinações 2, 5 e 8) não mostraram muitas variações comparadas às combinações de 3 mm (1, 4 e 7) e 7 mm (3, 7 e 9). Já os resultados da relação sinal-ruído são

condizentes com o esperado, maior nas aquisições de maior dimensões de *voxel* e menor largura de banda.

Tabela 4 - Influência dos parâmetros de aquisição na qualidade das imagens

COMBINAÇÃO	Banda (KHz)	Espessura (mm)	Matriz	RSR	X (cm)
1	64	3	64 x 64	545	2,56
2	64	5	64 x 64	933	2,44
3	64	7	64 x 64	938	2,33
4	100	3	64 x 64	358	2,13
5	100	5	64 x 64	550	1,96
6	100	7	64 x 64	208	2,04
7	64	3	128 x 128	142	7,69
8	64	5	128 x 128	374	3,33
9	64	7	128 x 128	429	3,57

NOTA: RSR: relação sinal-ruído, X: extensão do artefato, distância do centro do eletrodo até o ponto de inflexão da curva

Baseado nos resultado dos diferentes parâmetros avaliados, todos os pacientes foram testados com os parâmetros da combinação 3: banda de 64 KHz, cortes com 7 mm de espessura e matriz de 64 x 64. Com esta combinação a taxa de absorção específica obtida foi de 0,027.

Pacientes

A técnica cirúrgica convencional de implante do eletrodo profundo, com alça de segurança no vértice cerebral, conforme demonstrado nas radiografias (Figura 23), empregada no paciente-piloto, proporcionou imagens pós-operatórias que caracterizaram as áreas próximas ao eletrodo. No entanto, demonstraram artefato de perda de sinal junto ao vértex cerebral, que impossibilitaram a avaliação das áreas SM1 e ASM (Figura 24). Tais imagens não foram consideradas na comparação das áreas.

Figura 23 – Radiografias pós-operatórias do paciente piloto em perfil (A) e axial (B)

Figura 24 – RMf pós-operatória do paciente-piloto

O conector foi considerado o agente causador do artefato e foram determinadas algumas modificações na técnica cirúrgica, evitando a volta de segurança do fio do eletrodo na convexidade.

A segunda técnica cirúrgica de implante, com exteriorização do fio do eletrodo pela calota na convexidade e trajeto subcutâneo retilíneo do mesmo até a região da nuca, onde o fio atingia a superfície da pele para conexão com o fio externo, foi empregada no paciente 1. Porém, o conector ainda determinou artefato de ausência de sinal, prejudicando a análise das regiões temporal esquerda, occipital e da fossa posterior (Figura 25 A).

A terceira técnica de implante do eletrodo foi estabelecida como adequada ao protocolo devido à redução significativa dos artefatos provocados pelos componentes da ECP (Figura 25 B). Consistiu em exteriorização do fio do

eletrodo pela calota na convexidade e trajeto subcutâneo retilíneo do mesmo até a região pré-peitoral do hemitórax esquerdo. Foi empregada nos pacientes 1 (segunda cirurgia para reposicionamento do conector), 2, 3, 4, 5, 6, 7, e 8.

Quanto ao tempo de exame, nas aquisições pós-operatórias realizadas no mesmo dia da cirurgia houve perda de sinal no pólo frontal do paciente 2. As imagens estruturais correlacionavam pequena quantidade de ar (pneumocrânio) na região frontal anterior (Figura 26 A). O exame foi repetido cinco dias depois, mostrando redução do artefato, sem repercussão na detecção de ativação. (Figura 26 B). Os pacientes 3 a 8 foram submetidos à RMf apenas a partir do 4º dia pós-operatório.

Figura 25 – RMf do paciente 1 com artefato posterior, antes (A) e após (B) o reposicionamento do conector, com sua resolução.

Figura 26 – RMf do paciente 2 com artefato frontal no 1º pós-operatório (A), e sua resolução no 5º pós-operatório (B)

Foram realizadas 140 aquisições com paradigma motor (mão direita) e 40 durante o repouso com estimulação alternada do NST. Os controles

realizaram 52 aquisições com a movimentação da mão direita. Do total de 232 aquisições, foram descartadas 27 aquisições, por problemas técnicos que prejudicariam a aferição do resultado, devido à distorção das imagens por imperfeição dos gradientes e / ou efeito de amostragem insuficiente de Nyquist.

A perda sinal junto ao eletrodo restringiu-se ao trajeto cirúrgico, variando pouco entre os pacientes, exceto o paciente 7. A média do artefato foi de 1,21 cm no diâmetro antero-posterior por 0,98 cm no latero-lateral (Figura 27 A). O maior artefato ocorreu no paciente 7, devido a pequeno sangramento no leito cirúrgico, junto ao vértex, com 3,03 cm de diâmetro antero-posterior e 1,95 cm de látero-lateral (Figura 27 B).

A presença do conector determinou artefato em 43 aquisições, das 133 pós-operatórias. No paciente 1 (seis aquisições) estendeu-se pelo segmento posterior do cerebelo e pólo occipital, mais evidentes à esquerda (Figura 28 A). Nos pacientes 2 (doze aquisições) e 5 (sete aquisições), o artefato ficou restrito à porção lateral do hemisfério cerebelar esquerdo (Figura 28 B e C). No paciente 6 (dezoito aquisições), atingiu o cerebelo e lobo occipital esquerdo.

Houve perda de sinal devido à presença de ar (pneumocrânio), em 19 aquisições pós-operatórias. Nos pacientes 1 (quatro aquisições) e 2 (dez aquisições), o artefato foi identificado no pólo frontal, exemplificado na Figura 26. Enquanto no paciente 4 (seis aquisições, uma descartada), havia focos de ausência de sinal ao longo da linha mediana frontal, por bolhas de ar na fissura interemisférica, como na Figura 29.

Nenhum dos pacientes ou controles apresentou alteração na imagem estrutural, à exceção de focos inespecíficos de alteração de sinal na substância

branca dos hemisférios cerebrais e redução volumétrica, habituais para faixa etária. Tais achados ocorreram na mesma proporção em controles e pacientes.

Figura 27 – Perda de sinal no leito cirúrgico do eletrodo: média (A) e máxima, na presença de sangramento (B)

Figura 28 – Perda de sinal determinada pelo conector: imagens dos pacientes 1 (A), 2 (B) e 5 (C)

Figura 29 – EPI do paciente 4 com artefatos interemisféricos

5.3 Paradigma

A avaliação das tarefas motoras para escolha do paradigma definitivo, foi realizada em voluntário normal e em quatro pacientes com DP e ECP.

O primeiro paciente realizou 12 aquisições, com movimentos simples das mãos, pés e língua, apenas no pós-operatório (pss + psc, BL + RE). O segundo paciente realizou 54 aquisições, com movimentos simples e complexos das mãos, pés e língua (pre + pss + psc, BL + RE) e durante o repouso com estimulação nos dipolos (NST + ZICF + VOP, BL + RE), além de algumas aquisições coronais. O terceiro paciente realizou 75 aquisições, com movimentos simples e complexos apenas das mãos (pre + pss + psc, BL + RE) e durante o repouso (NST + ZICF + VOP, BL + RE), todas elas repetidas três vezes. O quarto paciente realizou 51 aquisições, com movimentos simples das mãos (pre + pss + psc, BL + RE) e durante o repouso (NST + ZICF + VOP, BL + RE), também repetidos três vezes.

Considerando o resultado da avaliação dos pacientes, na movimentação das mãos, pés e língua, as regiões mais frequentemente ativadas foram: SM1 contralateral e ipsilateral ao movimento, ASM, pM contralateral e ipsilateral, cerebelo ipsilateral e contralateral, Cga e Cgp.

Quanto aos movimentos simples e complexos dos pacientes, na comparação das 48 aquisições, não houve diferença significativa para a maioria das áreas de interesse (Anexo 4). Apenas no mesencéfalo bilateral houve maior ativação com os movimentos complexos (contralateral $p = 0,043$; ipsilateral $p = 0,028$).

O tempo total de exame, incluindo-se aquisições motoras das mãos, pés e língua, com movimentos simples e complexos, aquisições pós-operatórias em repouso durante a estimulação de diferentes dipolos do eletrodo (NST, ZICF, VOP) foi maior que o previsto, chegando a 6 horas em uma sessão pós-operatória.

Como resultado dos estudos iniciais, o paradigma definitivo resumiu-se à aposição dos dedos ao polegar de cada uma das mãos, individualmente e as aquisições em repouso com variação do estímulo elétrico.

Tais resultados preliminares estão disponíveis no artigo (Arantes *et al.*, 2003), no Apêndice 1.

5.4 Detecção da atividade cerebral

Estudos iniciais

As imagens relativas ao estudo do paciente piloto foram desprezadas, devido aos artefatos já demonstrados anteriormente.

Nos estudos iniciais, pacientes 1, 2 e 3 (incluídos na casuística), foi realizada a aferição das áreas de ativação baseada na presença ou ausência de ativação nas 19 regiões de interesse e no número de *voxels* ativados em cada área. A Figura 30 exemplifica as áreas de ativação.

As áreas mais ativadas durante a movimentação das mãos e dos pés, considerando-se em conjunto aquisições BL e RE, foram: SM1 contralateral ao movimento (67,3 % nas mãos e 71,9 % para os pés, média de 12,8 *voxels* ativados por aquisição), ASM (64,6 % para mãos e 72,9 % para os pés, 5,1 *voxels*), pM contralateral (57,3 % nas mãos e 61,5 % nos pés, 7,8 *voxels*), pM ipsilateral (54,4 % mãos, 31,2 % pés, 5,1 *voxels*), SM1 ipsilateral (46,4 % nas mãos e 39,6 % nos pés, 5,2 *voxels*), cerebelo ipsilateral (50,0 % mãos e 30,2 % pés, 5,0 *voxels*) e cerebelo contralateral (36,2 % mãos e 29,1 % pés, 4,4 *voxels*). Durante os movimentos laterais da língua foi observada ativação nas áreas pré-motoras (esquerda 87,5 %, direita 75 %), na região inferior dos giros pré e pós-central, SM1 direita (75 %), SM1 esquerda (62,5 %), Cgp (37,5 %) e cerebelo esquerdo (37,5 %).

A estimulação dos dipolos do eletrodo, durante o repouso dos pacientes determinou mais ativação nas áreas: SM1 esquerda (66,7 %, média de 8 *voxels* ativados por aquisição), pM esquerda (50 %, 6,8 *voxels*), pM direita (47,6 %, 4,0

voxels), ASM (42,9 %, 2,3 *voxels*), cerebelo direito (42,9 %, 4,6 *voxels*), cerebelo esquerdo (38,1 %, 3,3 *voxels*), SM1 direita (35,7 %, 3,7 *voxels*) e Cgp (31,0 %, 2,0 *voxels*). Destacou-se a maior frequência de ativação no estímulo talâmico (VOP), que no NST e zona incerta / campo de Forel.

Figura 30 – Áreas de ativação cerebral

Área primária sensitivo-motora (A) relativa à movimentação da mão direita, do pé direito e da língua; cerebelo (B); áreas secundárias motoras (C): área suplementar motora, área pré-motora direita, cíngulo anterior, cíngulo posterior; estruturas subcorticais (D): caudado, globo pálido, putamen e mesencéfalo

A comparação entre o número de *voxels* ativados nas 48 aquisições de movimentos simples e complexos referentes às mãos e aos pés está representada pelo Gráfico 1 e (Anexo 4). Houve diferença significativa no mesencéfalo, com maior número de *voxels* ativados na movimentação

complexa, tanto para o contralateral ao movimento ($p = 0,043$) quanto para o ipsilateral ($p = 0,028$).

Gráfico 1 – Ativação durante movimentos simples e complexos

NOTA: Número de *voxels* ativados nas tarefas simples e complexas de movimentação das mãos e dos pés, dos três pacientes iniciais; ASM: área suplementar motora, c: contralateral, cd: núcleo caudado, cer: cerebelo, Cga: cíngulo anterior, Cgp: cíngulo posterior, GP: globo pálido, i: ipsilateral, mes: mesencéfalo, mov: movimento, pM: área pré-motora, put: putamen, SM1: área primária sensitivo-motora, tal: tálamo, (*): diferença com $p < 0,05$

Houve correlação entre os métodos qualitativo (presença ou ausência de ativação nas áreas de interesse) e quantitativo (número de *voxels* ativados por aquisição), para todas as áreas cerebrais relacionadas como ipsi ou contralaterais à movimentação das mãos e pés. Com nível de significância $p < 0,01$, o coeficiente de correlação médio foi $R = 0,81$ (desvio padrão = 0,13). Nas aquisições em repouso com estimulação dos núcleos e movimentação da língua, também houve correlação dos métodos ($p = 0,01$), para as áreas direitas e esquerdas com coeficiente médio de $R = 0,78$ (desvio padrão = 0,11), exceto no mesencéfalo direito, que teve coeficiente

$R = - 0,037$. Como não houve diferença significativa, optamos pelo método qualitativo para a avaliação global dos demais pacientes.

A frequência de ativação e o número de *voxels* ativados em cada aquisição estão relacionados no Anexo 4, assim como os coeficientes de correlação entre os dois métodos. As demais comparações, como aquisições pré e pós-operatórias dos pacientes iniciais estão no Anexo 4 e maiores detalhes podem ser encontradas em artigo (Arantes *et al.*, 2005), no Apêndice 2.

Movimentação da mão dominante

Na totalidade da casuística, considerando-se apenas os pacientes com DP, tanto nas 42 sequências pré-operatórias (Gráfico 2), como nas 40 sequências pós-operatórias sem estímulo elétrico (Gráfico 3), não houve diferença significativa entre BL e RE em cada uma das áreas analisadas.

Nos exames pré-operatórios, houve ativação nas aquisições BL em todas as áreas de interesse, exceto pelo caudado, putamen e tálamo direitos e mesencéfalo bilateral. De maneira semelhante, nas aquisições RE houve atividade detectada em todas as áreas de interesse, à exceção do GP e putamen direitos.

No exame pós-operatório sem estímulo, não houve ativação nas aquisições BL no cíngulo posterior, tálamo direito, caudados, putamens e globos pálidos. Nas aquisições RE não foi detectada ativação apenas no tálamo e caudado à esquerda.

Gráfico 2 – Ativação cerebral motora no pré-operatório: BL e RE

NOTA: Frequências de ativação das áreas cerebrais obtidas nas aquisições BL e RE durante a movimentação da mão direita dos pacientes com DP antes do implante do eletrodo; ASM: área suplementar motora, cd: núcleo caudado, cer: cerebelo, Cga: cíngulo anterior, Cgp: cíngulo posterior, d: direita, e: esquerda, GP: globo pálido, mes: mesencéfalo, mov: movimento, pM: área pré-motora, put: putamen, SM1: área primária sensitivo-motora, tal: tálamo

Gráfico 3 - Ativação cerebral motora no pós-operatório com o estímulo desligado

NOTA: Frequências de ativação das áreas cerebrais obtidas nas aquisições BL e RE durante a movimentação da mão direita dos pacientes com DP no pós-operatório com o estímulo desligado; ASM: área suplementar motora, cd: núcleo caudado, cer: cerebelo, Cga: cíngulo anterior, Cgp: cíngulo posterior, d: direita, e: esquerda, GP: globo pálido, mes: mesencéfalo, mov: movimento, pM: área pré-motora, put: putamen, SM1: área primária sensitivo-motora, tal: tálamo

Nos 40 experimentos durante a ECP ligada, houve maior ativação da SM1 esquerda com aquisição BL (BL = 75 %, RE = 20 %, $p = 0,002$) e apenas tendência a maior ativação nas aquisições RE do mesencéfalo bilateral ($p = 0,083$) e pM bilateral ($p = 0,096$), como mostrado no Gráfico 4. Não houve ativação dos núcleos da base à direita e do mesencéfalo bilateral nas aquisições BL, enquanto nas aquisições RE, não houve ativação nos putamens e nos globos pálidos.

Gráfico 4 – Ativação cerebral motora no pós-operatório com o estímulo ligado

NOTA: Frequências de ativação das áreas cerebrais obtidas nas aquisições BL e RE durante a movimentação da mão direita dos pacientes com DP no pós-operatório com o estímulo ligado; ASM: área suplementar motora, cd: núcleo caudado, cer: cerebelo, Cga: cíngulo anterior, Cgp: cíngulo posterior, d: direita, e: esquerda, GP: globo pálido, mes: mesencéfalo, mov: movimento, pM: área pré-motora, put: putamen, SM1: área primária sensitivo-motora, tal: tálamo, (*): diferença com $p < 0,05$

Considerando as 46 sequências do grupo controle, a aquisição RE permitiu a identificação de atividade com maior frequência que a BL, nas áreas: ASM (BL = 46 %, RE = 75 %, $p = 0,02$), pM direita (BL = 42 %, RE = 83 %, $p = 0,004$), Cga (BL = 17 %, RE = 58 %, $p = 0,004$), Cgp (BL = 8 %, RE = 58 %, $p = 0,001$), tálamo bilateral (direito BL = 0 %, RE = 21 %, $p =$

0,025; esquerdo BL = 0 %, RE = 29 %, $p = 0,008$) e putamen direito (BL = 0 %, RE = 21 %, $p = 0,025$). Houve tendência da aquisição RE revelar mais ativações nas áreas SM1 esquerda (BL = 83 %, RE = 96 %, $p = 0,083$) e pM esquerda (BL = 50 %, RE = 75 %, $p = 0,058$) e da aquisição RE no cerebelo direito (BL = 79 %, RE = 54 %, $p = 0,058$), conforme no Gráfico 5.

Na comparação entre BL e RE considerando todas as aquisições da mão direita em controles e pacientes (168 sequências), independente da condição: pré-operatório, pós-operatório sem estímulo e pós-operatório com estímulo. Houve diferença estatística significativa, em que a aquisição RE mostrou maior frequência de ativação nas áreas: pM direita (BL = 32 %, RE = 56 %, $p = 0,001$), Cga (BL = 18 %, RE = 39 %, $p = 0,03$), Cgp (BL = 13 %, RE = 44 %, $p < 0,001$), tálamo bilateral (direito BL = 0 %, RE = 13 %, $p = 0,02$; esquerdo BL = 5 %, RE = 15 %, $p = 0,046$), putamen direito (BL = 0 %, RE = 10 %, $p = 0,005$), mesencéfalo bilateral (direito BL = 1 %, RE = 10 %, $p = 0,08$ e esquerdo BL = 1 %, RE = 9 %, $p = 0,014$). O Gráfico 6 exemplifica as frequências de ativação obtidas nas aquisições BL e RE, durante a movimentação da mão direita dos pacientes e controles.

Todas as tabelas de frequências com seus respectivos gráficos estão no Anexo 4.

Gráfico 5 – Ativação motora nos controles

NOTA: Frequências de ativação das áreas cerebrais obtidas nas aquisições BL e RE durante a movimentação da mão direita dos voluntários normais; ASM: área suplementar motora, cd: núcleo caudado, cer: cerebelo, Cga: cíngulo anterior, Cgp: cíngulo posterior, d: direita, e: esquerda, GP: globo pálido, mes: mesencéfalo, mov: movimento, pM: área pré-motora, put: putamen, SM1: área primária sensitivo-motora, tal: tálamo, (*): diferença com $p < 0,05$

Gráfico 6 – Ativação cerebral motora de pacientes e controles

NOTA: Frequências de ativação das áreas cerebrais obtidas nas aquisições BL e RE durante a movimentação da mão direita dos voluntários normais e pacientes antes e após o implante do eletrodo; ASM: área suplementar motora, cd: núcleo caudado, cer: cerebelo, Cga: cíngulo anterior, Cgp: cíngulo posterior, d: direita, e: esquerda, GP: globo pálido, mes: mesencéfalo, mov: movimento, pM: área pré-motora, put: putamen, SM1: área primária sensitivo-motora, tal: tálamo, (*): diferença com $p < 0,05$

Estímulo elétrico sem movimentação voluntária

Foram consideradas 40 aquisições, pois oito foram desprezadas por artefatos de aquisição. A porcentagem de ativação das regiões de interesse estão no Anexo 4 e as maiores porcentagens na Tabela 5.

Tabela 5: Porcentagens mais significativas de ativação nas áreas de interesse

ÁREAS	BL	RE	Total
cer D	70 %	40 %	55 %
SM1 E	25 %	45 %	35 %
Cgp	30 %	30 %	30 %
pM D	30 %	20 %	25 %
pM E	10 %	30 %	20 %
mes E	15 %	25 %	20 %
Cga	5 %	25 %	15 %

NOTA: cer: cerebelo, Cga: cíngulo anterior, Cgp: cíngulo posterior, D: direito, E: esquerdo, mes : mesencéfalo, pM: córtex pré-motor, SM1: área primária sensitivo-motora

5.5 Avaliação comportamental

Todos os indivíduos eram destros (Tabelas 1 e 2). A análise estatística das informações obtidas quanto à lateralidade não mostrou diferenças entre controles (índice de lateralidade médio = 85,4; desvio padrão = 27,8) e pacientes (índice de lateralidade médio = 78,1; desvio padrão = 22,7) para um valor de $p = 0,131$.

Desempenho motor no exame

A comparação da frequência de movimentos nas aquisições BL mostrou que os voluntários normais (nl) realizaram mais movimentos a cada época de 15 s (0,59 mov/s) que os pacientes (0,37 mov/s), com nível de significância $p = 0,028$. A diferença também foi significativa considerando-se separadamente os blocos iniciais (nl = 0,57 mov/s; DP = 0,18 mov/s; $p = 0,04$) e os blocos finais (nl = 0,60 mov/s; DP = 0,32 mov/s; $p = 0,028$).

Quanto ao tempo de movimento nas aquisições RE, houve uma tendência aos controles serem mais rápidos (média de 1,8 s/mov) que os pacientes (média de 3,5 s/mov), porém não em níveis significativos ($p = 0,062$). Tal relação atinge níveis significativos, se considerarmos apenas os eventos iniciais (nl = 1,8 s/mov; DP = 4,5 s/mov; $p = 0,042$), ou apenas os finais (nl = 1,8 s/mov; DP = 3,7 s/mov; $p = 0,027$).

A comparação dos pacientes não revelou diferença significativa entre os estados pré e pós-operatório, nem com eletrodo ligado ou desligado. Apenas na avaliação dos dois últimos blocos a frequência de movimentos foi maior no

pré-operatório que no pós-operatório sem estímulo ($p = 0,043$). Não houve diferença significativa entre o tempo dos eventos.

A comparação da fadiga de controles e pacientes em aquisições com desenho em BL revelou tendência dos controles aumentarem a frequência de movimentação ao longo do tempo (média de diferença de 0,029 mov/s) e dos pacientes a diminuírem a frequência (média de diferença de -0,018 mov/s) com valor de $p = 0,092$. Não houve diferença significativa de fadiga na frequência dos movimentos de pacientes em aquisições BL na condição pré (média de diferença de - 0,018 mov/s) e pós-operatória (média de diferença de - 0,026 mov/s), ou entre as aquisições sem (média de diferença de - 0,023 mov/s) ou com (média de diferença de - 0,026 mov/s) estímulo elétrico.

Nas seqüências com desenho RE, a diferença da medida de fadiga foi significativa quando comparados pacientes e controles, os primeiros apresentaram aumento do tempo de movimento (média de diferença de 0,16 s/mov), enquanto em controles o tempo da movimentação diminuiu ao longo do tempo (média de diferença de - 0,07 s), com $p = 0,019$. Não houve diferença de fadiga no tempo de movimento dos dedos da mão direita durante a aquisição RE dos pacientes entre as fases pré (média de diferença de 0,16 s/mov) e pós-operatória (média de diferença de - 0,25 s/mov), ou entre as aquisições sem (média de diferença: 0,014 s/mov) ou com (média de diferença de - 0,025 s/mov) estímulo.

As médias dos valores de frequência dos movimentos durante as aquisições BL e do tempo de movimento durante as aquisições RE, dos

pacientes pós-estudos-piloto e controles, assim como as médias por condição e níveis de significância estatística de cada comparação estão no Anexo 4.

Avaliação clínica

A análise da avaliação clínica foi realizada de maneira sucinta.

As notas das partes II, III e IV do UPDRS no pré-operatório variaram de 18 a 82 durante a fase de pico da medicação e de 39 a 93 na fase de 12 h sem medicação.

As notas do UPDRS de cada paciente, no pré e pós-operatório com uma semana e seis meses, foram detalhadas item por item no Anexo 4 e resumidas na Tabela 6.

Tabela 6 - Somatória das notas do UPDRS partes II, III e IV de todos os pacientes

PACIENTE	pré		pós1sem		pós6m	
	ON	OFF	ON	OFF	ON	OFF
Piloto	56	76	53	71	49	69
1	29	50	26	40	23	30
2	18	39	27	28	15	27
3	34	61	34	58	23	41
4	32	52	47	56	43	59
5	82	93	82	93	79	87
6	35	57	28	51	21	38
7	43	71	51	76	44	74
8	22	62	19	55	16	24

NOTA: pré: pré-operatório, pós1sem: primeira semana de pós-operatório, pós6m: seis meses após a cirurgia

Em uma análise global, não houve melhora significativa do UPDRS após uma semana da cirurgia ($p = 1$). Quando analisada apenas a parte III, estritamente motora, na fase *OFF*, houve melhora significativa ($p = 0,027$). Esta diferença clínica entre a fase pré e após uma semana da cirurgia foi bastante variável.

Após seis meses, houve melhora significativa ($p = 0,05$) do UPDRS aferido no período *OFF*. Apenas considerando-se a parte III (motora) houve melhora também na fase *ON* ($p = 0,012$).

Na comparação entre as notas da primeira semana e seis meses de pós-operatório, houve melhora significativa tanto na fase *ON* ($p = 0,011$) como na *OFF* ($p = 0,036$).

Correlação clínica do desempenho no exame

Houve correlação negativa entre os parâmetros utilizados para medir o desempenho, ou seja, frequência de movimentos (para aquisição BL) e tempo para realização dos mesmos (para aquisição RE), com coeficiente de correlação $R = -0,9$ ($p = 0,05$), entre voluntários normais e pacientes no pré-operatório.

Houve tendência a correlação negativa entre a frequência dos movimentos e o UPDRS, com coeficientes de correlação variando entre $R = 0,5$ e $R = 0,8$, exceto para a frequência de movimentos no pós-operatório com estímulo desligado e o UPDRS *OFF* com uma semana de cirurgia, com correlação $R = -0,4$. Porém, o único valor com significância estatística ($p < 0,005$) foi a correlação negativa $R = -0,9$ entre a frequência de movimentos no pós-operatório com estímulo ligado e o UPDRS *OFF* após uma semana da cirurgia.

Houve correlação negativa ($p < 0,005$) entre o tempo para realização dos movimentos e o UPDRS ($R = 0,9$ e 1), exceto nas situações: UPDRS *ON* e *OFF* e o tempo de movimento no pré-operatório assim como no UPDRS *OFF* e

o tempo de movimento no pós-operatório com estímulo ligado, tanto na nota geral como nos itens selecionados.

A comparação entre os índices de desempenho das aquisições BL e RE, antes e após a cirurgia, com o eletrodo ligado e desligado, com o UPDRS pré-operatório, de uma semana e seis meses após a cirurgia foi detalhada no Anexo4.

Movimentação involuntária

Movimentos involuntários de segmentos do corpo foram detectados em algumas aquisições em todos os pacientes e quatro dos oito controles. Dentre as mais comuns, destacam-se tremores e discinesias da mão contralateral e dos pés. As movimentações foram observadas tanto nos exames pré quanto nos pós-operatórios e também em controles. Informações detalhadas sobre as movimentações estão no Anexo 4.

A comparação entre a movimentação da cabeça, durante as aquisições com atividade motora BL e RE, revelou maior amplitude, tanto de rotação quanto de translação, associadas às aquisições BL (Tabela 7).

Considerando as 180 aquisições dos quatro pacientes iniciais, a média de rotação foi de 0,5 grau para BL e de 0,36 grau para RE e a média de translação foi de 0,19 voxel/nas aquisições BL e 0,14 voxel/nas aquisições RE.

Considerando as aquisições com variação de estimulação elétrica e pacientes em repouso, também houve mais movimentação indesejada durante as aquisições BL (0,45 voxel) do que as aquisições RE (0,33 voxel), mas a diferença só foi significativa para rotação ($p = 0,004$).

Tabela 7 - Movimentação da cabeça nas aquisições BL e RE

MI	Mao			Mao + Pe			Pe + Li			Tudo			Nuc		
	BL	RE	p	BL	RE	p	BL	RE	p	BL	RE	p	BL	RE	p
rot_me	0,4	0,3	0	0,4	0,3	0	0,7	0,5	0,1	0,5	0,3	0	0,4	0,3	0
d	3	2		9	5		7	2	4	6	6		5	3	
rot_ma	0,7	0,5	0	0,8	0,5	0	1,3	0,8	0,1	0,8	0,5	0	0,6	0,4	0,0
x		2		4	7		1	7	1	1	8		8	9	1
tra_me	0,1	0,1	0	0,2	0,1	0	0,2	0,1	0,0	0,1	0,1	0	0,1	0,1	0,1
d	8	4			5		8	9	2	9	5		6	4	6
tra_ma	0,2	0,1	0	0,2	0,2	0	0,3	0,2	0,0	0,2	0,2	0	0,2	0,1	0,1
x	5	9		8			8	6	5	6	0,2		1	8	8

NOTA: Li: movimentação da língua; Mao: movimentos das mãos direita e esquerda; max: máxima; med: média; MI: movimentação involuntária; Nuc: repouso com estimulação elétrica ligada e desligada; p: nível de significância estatística; Pe: movimentos dos pés direito e esquerdo; rot: rotação (em voxels); tra: translação (em graus); Tudo: movimentação das mãos, dos pés e da língua

Entre as aquisições simples e complexas, houve maior movimentação ($p < 0,005$) durante as tarefas complexas (rotação média = 0,79 voxel; translação média = 0,30 graus) em relação às simples (rotação média = 0,55 voxel; translação média = 0,21 graus). Comparando as aquisições obtidas durante a movimentação (mãos, pés ou língua) com as durante o repouso (estímulo elétrico ligado e desligado), não houve diferença significativa na variação de rotação e translação ($p = 0,16$), demonstrado na Tabela 8.

Tabela 8 - Movimentação da cabeça nas tarefas: simples e complexas, de movimento e de repouso

MI	simp	comp	p	mov	rep	p
rot_med	0,55	0,79	0,03	0,44	0,39	0,16
rot_max	0,93	1,46	0,03	0,73	0,58	0,35
tra_med	0,21	0,30	0,05	0,18	0,15	0,96
tra_max	0,27	0,40	0,1	0,24	0,19	0,39

NOTA: comp: movimentos complexos, max: máxima, med: média, MI: movimentação involuntária; mov: movimentação das mãos/pés/língua, p: nível de significância estatística, rep: repouso, rot: rotação (em voxels), simpl: movimentos simples, tra: translação (em graus)

A comparação entre a movimentação da cabeça nas aquisições pré e pós-operatórias mostrou maior rotação (média de 0,56 voxel) e translação (média de 0,30 grau) na condição pós-cirúrgica com o estímulo ligado ($p < 0,005$), conforme demonstrado na Tabela 9. Não houve diferença entre os exames pré-operatório (rotação média 0,35 voxel; translação média 0,14 grau) e pós-operatório com o eletrodo desligado (rotação média 0,41 voxel; translação média 0,17 grau).

Tabela 9 - Movimentação da cabeça nas condições pré e pós-operatórias, com eletrodo ligado e desligado

MI	pre	pss	p	pss	psc	p	pre	psc	P
rot_med	0,35	0,42	0,17	0,42	0,56	0,01	0,35	0,56	0,03
rot_max	0,55	0,66	0,24	0,66	0,99	0	0,55	0,99	0,03
tra_med	0,14	0,17	0,29	0,17	0,22	0	0,14	0,22	0,02
tra_max	0,19	0,24	0,22	0,24	0,3	0	0,19	0,3	0

NOTA: MI: movimentação involuntária; pre: pré-operatório, pss: pós-operatório sem estímulo elétrico, psc: pós-operatório com estímulo elétrico, p: nível de significância estatística, rot: rotação (em voxels), tra: translação (em graus), med: média, max: máxima

Os valores de rotação e translação em cada um dos eixos x, y e z, para cada sequência adquirida, tanto com o desenho BL como RE, dos pacientes iniciais; os valores médios e máximos de rotação e translação de cada aquisição; e as médias e níveis de significância estatística das comparações estão detalhadas no Anexo 4.

6 *Discussão*

6.1 Segurança

Existem várias situações que configuram contra-indicação à ECP: necessidade de diatermia, de exame de RM com bobina de corpo, inabilidade do paciente ou cuidador para operação do gerador e estimulação-teste sem sucesso.

O gerador implantado no tórax do paciente deve ser desligado antes que o paciente entre na sala de exame, pois pode ser ativado pelo campo magnético (Schueler *et al.*, 1999). Como o objetivo deste estudo era verificar o efeito da estimulação em ambiente magnético, o neuroestimulador não poderia ficar desligado. Por esta razão, a estimulação foi feita com o gerador externo, posicionado fora da sala de exame.

A primeira parte do trabalho foi o desenvolvimento do mecanismo de estímulo, comunicando o gerador externo ao eletrodo através do painel de penetração da sala de RM, com cabos coaxiais blindados, conforme descrito no item 4.2.4.1. Tal sistema foi baseado no trabalho pioneiro (Rezai *et al.*, 1999), cujo equipamento utilizado foi semelhante ao nosso, com eletrodo do mesmo fabricante, porém a versão anterior e gerador padrão enquanto nós utilizamos o de teste. Este grupo, antes de realizar o primeiro estudo de RMf na presença de ECP, calculou a força eletromotiva durante a sequência spin-eco (SE), gradiente-eco (GRE) e seqüências espirais, aplicada a uma alça de fio de cobre, estimando o aumento de temperatura na superfície do eletrodo em cerca de 1°C / min, sem considerar a dissipação do calor pelo fluxo sanguíneo. Na prática, em 86 eletrodos implantados, o grupo não encontrou efeito adverso ou desconforto

pelos pacientes. Anteriormente, havia sido detectado aumento máximo de temperatura de 2° C no eletrodo de estímulo medular em *phantom*, durante 26 min de exame em 1,5 T (Chou *et al.*, 1997; Rezai *et al.*, 1999).

Deve-se evitar fios de extensão do eletrodo friáveis, pelo risco de queimaduras elétricas pela energia de radiofrequência, se entrarem em contato com a pele do paciente. Sugere-se no manual do eletrodo (Medtronic / Minneapolis, EUA), que os fios sejam envolvidos por material isolante térmico e elétrico de aproximadamente 1,27 cm de espessura ou mais e que os paciente sejam orientados a avisar em caso de qualquer desconforto, para interrupção do exame. Estas recomendações foram seguidas no presente estudo e não verificamos efeitos adversos.

Todos os estudos foram certificados antes do início do exame quanto à integridade dos fios condutores e posicionamento dos mesmos, evitando a formação de alças tanto sobre os pacientes quanto no chão, que pudessem induzir campos magnéticos menores e com isso prejudicar a qualidade da imagem.

Ao selecionar os parâmetros de aquisição de imagem de RM, recomenda-se que a taxa de absorção específica não exceda 0,4 W / Kg no crânio (parte das recomendações gerais para RM do órgão de regulamentação americano *Food and Drug Administration*). O aquecimento da extremidade do eletrodo ocorre quando o campo de radiofrequência induz uma corrente no conjunto eletrodo / fio de extensão e parte desta corrente passa para os tecidos adjacentes. A intensidade da corrente depende das propriedades de condutibilidade elétrica, extensão e presença de voltas do fio do eletrodo, sua

posição no campo principal de radiofrequência (mais heterogêneo na periferia e próximo aos elementos da bobina) e força efetiva de radiofrequência. O aumento de temperatura é proporcional ao quadrado da corrente dissipada. Como a taxa de absorção específica é proporcional ao quadrado da campo elétrico induzido, existe uma relação linear entre a temperatura e a taxa de absorção específica (Finelli *et al.*, 2002). Este grupo mostrou que o aumento de temperatura é aproximadamente 0,9 vezes o valor da taxa de absorção específica, num estudo de eletrodo bilateral em *phantom* de solução salina, que praticamente não dissipa o calor, simulando o pior cenário. As aquisições com menor elevação de temperatura ($< 1^{\circ}\text{C}$) foram FSE, GRE e EPI. No nosso estudo, os eletrodos testados foram do mesmo modelo que os usados na pesquisa citada que considerou a sequência EPI, usada para RMf, entre as menos preocupantes. A taxa de absorção específica estimada nas aquisições que realizamos foi inferior ao limite sugerido pelo fabricante.

Deve-se usar campos com 1,5 T ou menos e bobinas de transmissão e recepção de crânio, para minimizar a exposição do sistema eletrodo / neuroestimulador ao campo de radiofrequência da RM. Estudo com eletrodo bilateral em *phantom* mostrou que o aumento de temperatura no eletrodo durante o exame de RM depende da bobina, nível de taxa de absorção específica e posicionamento do eletrodo. Com a bobina de corpo a elevação de temperatura foi entre 2,5 e 25,3 $^{\circ}\text{C}$, enquanto com a bobina de crânio, a variação foi de 2,3 a 7,1 $^{\circ}\text{C}$ (Rezai *et al.*, 2002). Tal estudo não considerou a dissipação de calor devido à circulação sanguínea, minimizando o risco de aquecimento, o que

ofereceu maior segurança ao nosso grupo ao utilizarmos bobina de crânio de transmissão / recepção.

Quanto às complicações relacionadas à RM, existe relato de paciente com ECP no NST, que após ser submetido à exame de RM em 1,5 T, evoluiu com distonia e balismos, que persistiram por meses (Spiegel *et al.*, 2003). No entanto, tal paciente tinha implante bilateral, procedimento em que existe a possibilidade de formar uma alça elétrica no tecido entre os dois eletrodos. Todos os nossos pacientes tinham implantes unilaterais, o que reduziu este fator de risco, além de que até o momento não houve relato de paciente com implante unilateral com complicações. Outros dois casos de lesão neurológica pós RM foram relatados (Rezai *et al.*, 2004) por não cumprimento das recomendações de segurança, resumidos em um contexto mais amplo (Shellock e Crues, 2004).

Outra complicação pela presença da ECP, foi a ablação definitiva (talamotomia) em um paciente com ECP após ser submetido à cardioversão por arritmia grave (Yamamoto *et al.*, 2000). A diatermia está contra-indicada para pacientes com ECP, ligada ou até mesmo desligada. A diatermia favorece os processos de cicatrização e pode ser obtida por ondas-curtas, micro-ondas ou ultra-som. Houve relato de lesões ablativas iatrogênicas do tegmento pontino e mesencefálico, dos pedúnculos cerebrais e do braço da cápsula interna, após o tratamento odontológico para osteonecrose alveolar, usando diatermia, em um paciente com ECP (Dommerholt e Issa, 2001; Nutt *et al.*, 2001).

Seguimos estritamente os procedimentos de segurança preconizados pela literatura e não foram observadas intercorrências. Estas recomendações estão no manual de ECP (Medtronic / Mineapolis, EUA), no Anexo 2.

6.2 Qualidade de imagem

Phantom

Para estudos de comparação entre condições temporais diferentes, é fundamental o controle de qualidade para evitar que eventuais resultados possam ser dependentes da instrumentação. Desta maneira, neste trabalho foi realizado controle de qualidade diário, através da medida do artefato de sobreposição periférica (amostragem insuficiente de Nyquist) e da relação sinal-ruído em *phantom*, baseado em estudo validado (Simmons *et al.*, 1999), para certificação que o equipamento utilizado estivesse em condições adequadas para a realização deste estudo.

Os parâmetros técnicos para RMf aquisição EPI do aparelho utilizado foram testados com o eletrodo acoplado ao *phantom*, de modo a garantir a melhor relação sinal-ruído e taxa de coeficiente de redução de sinal. Com base na Tabela 4, as piores relações sinal-ruído foram obtidas com a matriz de 128, sendo o fator com maior influência. Não houve diferença tão marcante entre as bandas de recepção (melhor relação com a mais curta: 64 KHz) e espessuras do corte (melhor relação com o mais espesso: 7 mm). Este resultado permitiu a escolha de parâmetros que utilizassem o contraste BOLD com menor influência dos artefatos secundários ao implante do eletrodo.

O *phantom* estudado com eletrodo exibiu artefato de susceptibilidade magnética (Figura 22 A) semelhante aos encontrados na literatura, reproduzidos na Figura 31 (Jech *et al.*, 2003; Rezai *et al.*, 1999). Na periferia

da imagem, junto ao eletrodo, houve queda exponencial do sinal, inversamente proporcional à distância do eletrodo, enquanto que no centro não houve variação do sinal.

Figura 31 – Artefatos de perda de sinal, determinados pelos componentes da ECP, reproduzidos da literatura, com sobreposição da RMf à imagem estrutural T1 (A) com artefato frontal esquerdo, publicada por Rezai *et al.*, 1999, e imagem axial T2 (B) com artefatos fronto-temporais pela alça / conector e nos núcleos da base, pelos eletrodos bilaterais, exibida no poster de Jech *et al.*, 2003

Pacientes

Quando pela primeira vez submetemos um paciente com ECP ao exame de RMf, foram obtidas imagens com artefatos que impossibilitaram a interpretação de cerca de 40 % da área do cérebro. Tal artefato ocorreu pela presença do conector e alça de fio do eletrodo, que era alocada em tecido subcutâneo. Acreditamos que o material do conector tungstênio / níquel foi o principal responsável pelo efeito de susceptibilidade magnética.

Essa constatação nos levou a sugerir modificação na técnica de implante do eletrodo. A equipe neurocirúrgica conjuntamente decidiu não

incluir uma “alça” do fio do eletrodo próxima à trepanação, de maneira que o conector pudesse ser posicionado mais inferiormente.

As imagens do paciente seguinte, com o conector posicionado na nuca, continham artefatos nas regiões temporo-parietais posteriores. Após a re-alocação do conector na região infraclavicular, as imagens não demonstraram artefatos evidentes e o paciente foi incluído na casuística.

Este prolongamento do fio proximal até a região intraclavicular também foi incorporado como mudança na técnica cirúrgica para os implantes de ECP (Arantes *et al.*, 2003; Arantes *et al.*, 2004a; Arantes *et al.*, 2004b; Arantes *et al.*, 2005).

Outra fonte de artefatos foi o pneumocrânio, que determinou perda de sinal nas imagens. A presença de ar na cavidade cerebral é esperada em pós-operatórios recentes e habitualmente é a reabsorvida entre 2 e 7 dias. No decúbito dorsal, o ar concentra-se no pólo frontal e na fissura interemisférica. A interface ar - cérebro determinou artefato de susceptibilidade magnética que prejudicou a avaliação dos lobos frontais (Figuras 27 e 30). Portanto, o tempo cirúrgico também influencia na qualidade das imagens. Desta maneira, recomendamos a realização destes experimentos a partir de quatro dias após a cirurgia. Este intervalo também seria benéfico para redução dos efeitos de microtraumas regionais e edema, no momento da reavaliação. Este mecanismo justifica a melhora clínica de 17 % na avaliação dos pacientes com estímulo desligado, constatada em estudo clínico (Kumar *et al.*, 1998).

Houve também perda de sinal maior que a esperada no trajeto do eletrodo em apenas um paciente (7), na porção junto ao vértex. Neste paciente, as imagens estruturais mostraram pequena hemorragia. Os derivados hemáticos produzem distúrbio no campo magnético, o que causa grande perda de sinal nas imagens pesadas em T2, mais evidente ainda nas seqüências mais sensíveis, como as EPI, utilizadas para o exame de RMf (Figura 28 B). Assim, as complicações do procedimento cirúrgico também influenciam a qualidade das imagens. Deve ser ressaltada, que a quantidade de sangramento foi pequena e não determinou alteração no quadro clínico, como as observadas em outros estudos (DBS-PD-Study-Group, 2001; Limousin *et al.*, 1998).

6.3 Paradigma

Tarefas motoras

O tratamento do paciente com DP com ECP oferece um modelo de regulação neurofisiológica dos núcleos da base. Estas estruturas são sede de processos que participam de ajustes de funções sensitivo-motoras, cognitivas e emocionais. As funções cognitivas e emocionais têm maior complexidade e dificuldade de interpretação que as funções motoras, razão pela qual optamos, nesta fase inicial, em estudar apenas uma das propriedades cognitivas influenciadas pelo implante de ECP.

A movimentação da mão está presente na maior parte dos estudos de RMf que visam investigar o sistema locomotor de maneira geral. Entre as razões desta escolha estão a grande área de representação no córtex cerebral (possibilita a identificação de variações mais discretas) e a importância desta atividade motora durante a vida relacional (gestos manuais tem função na comunicação, além da aplicação na manipulação de objetos). No entanto, também seria interessante a aferição de áreas relacionadas à movimentação dos pés (poder-se-ia indiretamente estudar alterações presentes na marcha de pacientes com DP) e da língua (representaria tentativa da avaliação da parte motora da fala).

Quanto à movimentação da mão, existem várias tarefas utilizadas em paradigmas de ativação de áreas motoras, como aposição index-polegar, aposição dedos-polegar, flexão-extensão dos dedos individualmente (Maillard *et al.*, 2000), flexão-extensão da mão, flexão-extensão do punho

(Ehrsson *et al.*, 2000), supinação-pronação do punho (Bucher *et al.*, 1995). Neste estudo buscamos uma tarefa que elicitasse de maneira mais clara as áreas primárias motoras, assim como secundárias e as vias de conexão. A tarefa mais frequente na pesquisa das áreas corticais motoras é a aposição dos dedos ao polegar (Bandettini *et al.*, 1992). Em comparação com tarefas mais simples de flexão e extensão das mãos, a aposição sequencial dos dedos ao polegar oferece as vantagens de engajar áreas pré-motoras devido à necessidade de sequenciamento e de planejamento. Desta maneira, oferece uma condição de avaliar o componente de movimentação com objetivo definido, importante para pacientes com dificuldades de iniciação e sequenciamento das atividades motoras. Além disto, a instrução para o paciente tocar com a ponta dos dedos o polegar, permite o controle da amplitude do movimento e envolve menor risco de movimentação do segmento cefálico que a movimentação de articulações mais proximais, na flexão e extensão.

Visando a detecção de atividade em núcleos da base, Roland sugere que a atividade motora seja combinada com a ativação de áreas somatosensoriais como parte da tarefa (Roland, 1993). A aposição dos dedos ao polegar estimula a polpa digital, o que confere o componente de estimulação sensitiva (Yetkin *et al.*, 1995).

Outro argumento favorável à escolha da aposição dos dedos ao polegar é sua semelhança a um dos critérios de avaliação na escala UPDRS (mais especificamente o item 23), que é um instrumento universalmente

utilizado para avaliação de pacientes com DP. A tarefa escolhida pode ser considerada uma adaptação deste item do UPDRS para exames de RMf.

A medida da frequência da movimentação dos dedos torna-se um excelente índice para controle da execução da tarefa e proporciona monitorização da escolha do momento do exame em função da dose de dopamina recebida, conforme será discutido adiante no item 6.5.

Inicialmente a utilização de movimentos bimanuais simultâneos foi cogitada por estar relacionada a maior ativação nos núcleos da base. Com a movimentação de uma mão, em voluntários normais, obtém-se ativação do núcleo lentiforme bilateralmente (Roland, 1993). Tal efeito seria somatório ao movimento contralateral, aumentando a ativação central. Porém, estudo com movimentos uni e bimanuais, apenas encontrou diferenças nos hemisférios cerebelares (Tracy *et al.*, 2001). Além disso, seria preciso considerar mais uma variável de confusão, uma vez que há relatos de mudança de circuitos motores de fronto-estriato-mesial para pre-motor lateral-parietal em pacientes com DP para facilitar a execução de movimentos bimanuais (Samuel *et al.*, 1997).

Para evitar a contribuição de outras articulações nas áreas cerebrais detectadas nas imagens de RMf, orientamos os pacientes a posicionar o antebraço em repouso sobre o quadril e fletir o punho por cerca de 30°, sem movimentá-lo.

Para investigação das áreas relacionadas às fases preparatórias da movimentação, realizamos a comparação de movimentos simples e complexos em dois pacientes, na fase inicial de coleta de dados. Na

literatura, houve relato de mais áreas relacionadas à movimentação complexa que à movimentação simples (Rao *et al.*, 1993). Comparando as 44 aquisições de RMf realizadas para este fim, houve diferença estatística no mesencéfalo, com maior ativação nos movimentos complexos. Este resultado pode ser devido ao baixo número de pacientes avaliados, porém, sua inclusão no desenho final adotado significaria dobrar o tempo de exame que já era longo. Futuramente, a partir dos resultados demonstrados neste estudo novas hipóteses poderão ser aventadas para abordar esta questão.

Em relação ao controle motor para realização deste paradigma, optamos por instruir os pacientes a realizar movimentos livres (*self-paced*), ao invés da imposição de um ritmo específico (*triggered*). A comparação de paradigmas motores onde o controle do início do movimento é feito pelo paciente e aqueles onde os movimentos são iniciados após *trigger* externo, mostra que ocorre participação da alça motora baso-tálamo-cortical, apenas nos movimentos livres (Taniwaki *et al.*, 2003). Desta maneira, o paradigma adotado, sem controle externo de frequência ou iniciação do movimento, possibilita maiores chances de detecção de atividade cortical e em núcleos da base, sítios fundamentais no circuito envolvido na etiologia da DP.

Para avaliação da movimentação dos pés e da língua, as tarefas de flexão-extensão do pé sobre a perna alternadamente e movimentação látero-lateral da ponta da língua pela arcada dentária foram as que tiveram melhor correlação com as áreas cerebrais de interesse. Paradigmas semelhantes foram utilizados para estudo da somatotopia de M1 (Alkadhi *et al.*, 2002) e movimentação da língua (Shinagawa *et al.*, 2003). No entanto, tais tarefas

foram descartadas após a realização dos estudos iniciais, pois estenderiam em demasia a duração do exame, tornando-o cansativo ao paciente, o que poderia prejudicar a manutenção do engajamento ao paradigma em etapas finais.

Os efeitos da habituação, tais como cansaço, aprendizado da tarefa, atenção e mesmo medicação são mais importantes nos momentos finais de coleta dos dados. Para evitar que este efeito fosse constante, ou mais frequente em determinado paradigma, tomamos o cuidado de balancear o tipo de aquisição (BL e RE) e a mão utilizada (direita e esquerda) quanto à ordem de realização de aquisições. Este desenho evita que efeitos de habituação influenciem de maneira constante apenas um tipo de aquisição ou tarefa específica. Assim sendo, as aquisições com os desenhos BL ou RE e movimentação das mãos foram feitos em ordem sequencial diferente intra e inter-sujeitos.

A interação entre subsistemas motores pode ser diferente durante a realização de movimentação da mão ipsi ou contralateral ao implante. Várias hipóteses a respeito da influência da lateralidade do movimento durante a ação de ECP foram aventadas (Alegret *et al.*, 2001; Betchen e Kaplitt, 2003; Damian *et al.*, 2003; Fukuda *et al.*, 2001; Guridi *et al.*, 2000). Devido à dificuldade de unificar estas hipóteses e ao volume de dados, nesta tese foram abordados apenas os aspectos relativos à movimentação da mão direita, dominante.

Desenhos de aquisição

A opção de estudar o córtex motor com desenhos em bloco e relacionados a eventos foi embasada na possibilidade de benefício aos pacientes com DP de características individuais de cada tipo de aquisição. Ao investigarmos métodos para o estudo de DP através de RMf, julgamos que o desenho seria o ponto de partida, uma vez que particularidades como número de áreas cerebrais ativadas, artefatos de movimentação e facilidade para identificação de modificações pós implante potencialmente poderiam diferir entre aquisições BL e RE.

Estudo com *phantom* (Birn *et al.*, 1999) revelou que artefatos de movimento eram menores em aquisições RE que em BL e sugeriu que nas tarefas com discurso, deglutição ou movimentos da língua fosse utilizado desenho RE. Porém, o mesmo grupo testando voluntários normais mostrou que o desenho BL detecta mais ativação na M1 e ASM que RE para paradigma em que a contenção da movimentação involuntária da cabeça não é crítica (dedos da mão) enquanto a aquisição RE mostrou-se mais sensível para detecção de movimentação dos dedos dos pés e língua (Marquart *et al.*, 2000). Estes autores não investigaram pacientes com dificuldades de controle motor, como o presente estudo.

A nossa hipótese, quanto à movimentação da cabeça nas aquisições BL e RE, foi confirmada. Houve maior quantidade de movimento associada às aquisições BL - tanto da tarefa motora, quanto de estimulação elétrica nos pacientes em repouso, de maneira semelhante aos relatos da literatura. Esta movimentação foi detectada antes que o algoritmo de correção de

movimento fosse aplicado e reflete, provavelmente, componentes voluntários e involuntários de movimentação do segmento cefálico (Birn *et al.*, 1999).

Em geral, nos pacientes com problemas para contenção da movimentação involuntária, esta forma de experimento poderia ser menos eficaz que a aquisição RE, sendo que os dados desta tese reproduzem a literatura e acrescentam mais evidências de suporte à escolha de aquisições RE nestas situações – o que transcende o grupo de pacientes com DP e tem aplicação em quaisquer situações onde a movimentação da cabeça é um risco mais provável.

Quanto ao desempenho motor, houve maior correlação do tempo de realização do movimento (avaliado nas aquisições RE) do que da frequência de execução dos movimentos (avaliada nas aquisições BL), em relação à gradação clínica do UPDRS.

No estudo de RMf sem tarefa motora, apenas alternando estímulo ligado e desligado em pacientes com ECP no NST e no Vim (Jech *et al.*, 2001), foi utilizado desenho BL, com épocas de 32 s, sem justificativa para a escolha. Como o estímulo elétrico determina bloqueio da atividade neuronal por 20 vezes o tempo do estímulo (Benazzouz *et al.*, 1995), não podemos garantir que o evento “eletrodo ligado” dure apenas 1 s, condição para validade da análise dos dados adquiridos com o desenho RE, uma vez que geraria resposta hemodinâmica de 5 a 8 s. Em estudo com PET, os autores (Ceballos-Baumann *et al.*, 1999) esperaram 10 min após ligar o estímulo elétrico para medir o esperado aumento de fluxo sanguíneo.

Desenho experimental

A amostragem redundante foi implementada para aumentar o poder da amostra, pequena devido à baixa frequência de pacientes com indicação para ECP, mesmo em centro de tratamento de distúrbios do movimento e referência para esta cirurgia. Para que os dados tivessem menor variabilidade por erro de medida em um número limitado de indivíduos, optamos por examinar cada experimento do paciente três vezes. Tal procedimento diminui a influência da variabilidade intra individual, anteriormente comprovada (Rombouts *et al.*, 1997; Vlieger *et al.*, 2003).

Este procedimento pode induzir efeitos de aprendizado, entretanto, a tarefa utilizada foi bastante simples e os pacientes realizaram treinamento fora da sala de RM, o que diminui a chance de interferência deste fator.

Estudo (Ceballos-Baumann *et al.*, 1999) envolvendo ECP no NST, porém com PET, também utilizou esta estratégia, mesmo necessitando da injeção repetida de radiofármacos. Oito pacientes realizaram três vezes cada experimento de movimentação, com estímulo ligado e desligado.

Não houve diferença significativa entre os resultados dos pacientes iniciais entre os métodos qualitativo (presença ou ausência de ativação - frequência) e quantitativo (número de voxels ativados). Tal resultado motivou a avaliação de toda a casuística apenas pela presença ou ausência de ativação. Computando apenas a frequência de ativação, torna possível a comparação entre as condições como “mais ativação” e não “ativação maior”. Esta pode ser uma fonte de diferenças em relação à avaliação convencional por grupos, que leva em conta a mediana da variação de sinal por voxel.

6.4 Detecção da atividade cerebral

Análise dos dados de RMf

A correção de movimento é uma etapa fundamental no estudo de uma doença que apresenta movimentos involuntários. O programa disponibilizado pelo fabricante do equipamento de RM para análise dos dados de RMf não oferece este recurso, sendo portanto descartado.

Não existe um método padrão-ouro para análise de RMf. Todos têm seus pontos fortes e suas limitações. Não foi cogitada para este estudo a abordagem dos dados por programas de análise paramétrica, como o SPM (*Statistical Parametric Mapping*).

O XBAM é um programa de análise dos dados de RMf baseado no método de permutação que permite um bom controle de erro tipo I, sem assumir premissas sobre a distribuição do dado na população estudada (Bullmore *et al.*, 2001).

Porém, a presença do eletrodo determinou distorções na imagem e não foi possível a quantificação precisa dos artefatos introduzidos durante a normalização das imagens individuais (processo de registro dos dados em espaço comum de Talairach). Sem este procedimento, o programa XBAM não pôde realizar as análises de variância e co-variância entre os grupos “voxel a voxel”. Esta possibilidade poderá ser explorada no futuro, quando técnicas de correção local, empregando algoritmos não-lineares previamente testados em dados de origem diferentes, permitam estimar o erro induzido durante a normalização de imagens individuais com distorções locais.

Optamos por não analisar os dados sem a possibilidade de conferir a posição espacial das áreas detectadas. Alguns autores chegam a afirmar que as principais fontes de erro dos programas usuais ocorrem na normalização (Brett *et al.*, 2002).

A alternativa adotada foi a análise por regiões de interesse pré-definidas, a partir das imagens geradas pelas análises individuais do XBAM. Este tipo de análise contempla melhor variações inter-individuais, pois as áreas de ativação são computadas por equivalência funcional, correndo menor risco que distorções sejam interpretadas como ativações em outras áreas (Nieto-Castanon *et al.*, 2003).

As áreas de interesse foram caracterizadas manualmente, pelo mesmo indivíduo, com experiência neuroanatômica e radiológica. Tal fato pode ser considerado uma limitação por *a priori* ser operador-dependente. No entanto, os critérios de delimitação das áreas foram detalhadamente caracterizados no item 4.2.4.4 e esquematizadas na Figura 21, visando a reprodutibilidade do estudo. Ainda, o operador delimitou regiões ao redor de áreas detectadas como ativas para contagem de número de *voxels*. A partir destas regiões, o algoritmo detecta apenas *voxels* que sobreviveram à análise estatística. Desta maneira, o operador apenas seleciona o local, mas não delimita o número de *voxels*.

Movimentação da mão dominante

Nossos resultados de maior ativação nos voluntários normais das áreas SM1 contra-lateral ao movimento, cerebelo ipsilateral, pM, ASM, SM1 ipsilateral, cíngulo e cerebelo contralateral, reproduziram os achados da literatura.

Esse resultado é importante, pois nas seqüências com desenho RE, o número de eventos (10), o intervalo fixo entre os eventos (20 s), o tipo de movimento manual e sua duração média (1,8 s) influenciam a amplitude do efeito BOLD e o número de *voxels* ativados (Bandettini e Cox, 2000).

Os estudos consolidados com o desenho BL revelam ativação no córtex motor contralateral durante a movimentação repetitiva dos dedos com cadência livre (Bandettini *et al.*, 1992; Kwong *et al.*, 1992). A concordância de nossos achados indica que a utilização deste paradigma, do equipamento e método de análise para avaliarmos as comparações com os pacientes representa modalidade de pesquisa dentro dos parâmetros esperados para responder às questões a que este estudo se propõe.

No grupo controle com a movimentação da mão direita, o desenho RE permitiu a detecção mais frequente de ativação em relação à aquisição BL na ASM, pM direita, Cga, Cgp, tálamo bilateral e putamen direito. Nossos resultados confirmaram a hipótese de que áreas motoras secundárias fossem mais frequentemente identificadas em aquisições RE. Para nossa surpresa, a aquisição RE também foi mais sensível à atividade em alguns dos núcleos da base. Porém, os dados obtidos não confirmaram a hipótese em que aquisições BL seriam mais sensíveis à atividade em áreas primárias

motoras nos indivíduos normais, pelo contrário, a tendência foi de maior frequência de ativação nas áreas primárias com o desenho RE.

As duas hipóteses discutidas acima foram elaboradas com base nos conceitos de habituação motora e poder estatístico dos desenhos. De acordo com o primeiro conceito, o sistema motor é segmentado em regiões hierarquicamente organizadas. Áreas responsáveis pelo início ou intenção de realização do movimento são importantes apenas nas primeiras seqüências. Com a repetição seguida do movimento em questão, o sistema motor "aprende" os passos de sua execução, que passa a ser "automatizada". O segundo conceito está relacionado às características técnicas da análise estatística de RMf. Os eventos realizados de forma seguida geram alteração de sinal que corresponde à somatória dos efeitos individuais, até um equilíbrio, conforme na Figura 9. Assim, em termos puramente estatísticos, o desenho BL está relacionado a maior efeito BOLD.

Considerando-se apenas os pacientes com DP, os resultados foram diferentes. Tanto no exame pré-operatório, como no pós-operatório sem estímulo elétrico, não houve diferença significativa entre BL e RE. Acreditamos que este resultado possa ser resultado de influência do tamanho da amostra, pois a observação da análise descritiva mostra diferenças numéricas, que podem tornar-se estatisticamente significantes com maior amostragem.

Nas aquisições obtidas durante a ECP ligada, houve maior ativação da SM1 detectada nas aquisições BL. Este resultado é semelhante ao

observado em indivíduos normais na literatura, na comparação dos desenho BL e RE (Marquart *et al.*, 2000). Os pacientes com DP têm dificuldades na iniciação dos movimentos (Berardelli *et al.*, 2001). Assim, mesmo atividades repetidas podem ser realizadas com grande esforço inicial a cada movimento, não se aplicando o efeito da habituação motora nesta população de pacientes. Todas as áreas cerebrais estariam submetidas a um constante “esforço” para a execução motora. Como M1 é a área efetora final, na presença do estímulo subtalâmico, ou seja, um elemento facilitador motor, a somatória das ativações por estímulo do bloco teriam uma maior resultante em termos de atividade cerebral detectada à RMf.

Na comparação entre BL e RE, considerando todas as aquisições da mão direita, em controles e pacientes, independente da condição (pré ou pós-operatório), o desenho RE mostrou maior frequência de ativação nas áreas: pM direita, Cga, Cgp, tálamo bilateral, putamen direito e mesencéfalo bilateral. Mas essa informação deve ser interpretada com cautela, pois reflete uma média global de 46 seqüências dos controles e 122 seqüências dos pacientes, englobando os estados pré-operatório, pós-operatório sem estímulo e pós-operatório com estímulo. Tal resultado é muito semelhante ao dos controles, o que motiva a investigação de um número maior de pacientes levando-se em conta cada condição testada e comparações múltiplas.

Estímulo elétrico sem movimentação voluntária

Consideramos apenas os resultados das aquisições com desenho BL, pois o modelo hemodinâmico da RMf RE necessita de estímulos não superiores a 4 s e a ECP do NST por 5 s provoca longa inibição (100 s) da SNr e GPi (Benazzouz *et al.*, 1995).

Nos nossos resultados, houve frequência de ativação maior que 50 % apenas no cerebelo contralateral ao estímulo; entre 30 e 35 % no córtex pM contralateral e Cgp; entre 20 e 25 % na SM1 ipsilateral e no cerebelo ipsilateral ao eletrodo; entre 10 e 15 % na SM1 contralateral ao eletrodo, pM ipsilateral, ASM, tálamo bilateral, GP e mesencéfalo adjacentes ao estímulo.

A região mais frequentemente ativada com a estimulação do NST foi o cerebelo contralateral ao estímulo, com 70 % de ativação. Estudo com PET e FDG (Fukuda *et al.*, 2001) detectou aumento do metabolismo de glicose no cerebelo bilateral e correlacionou com a melhora clínica. No nosso caso, não houve melhora clínica, conforme será discutido no item 6.5., porém, tal montante de ativação coloca em destaque o cerebelo como relê intermediário no controle do tônus muscular e postura, provavelmente através da integração das informações com os núcleos da base, no campo de Forel e com as áreas motoras no tálamo (VL).

A ativação mesencefálica no local da estimulação foi considerada real. Existe a possibilidade de ser artefactual, devido ao estímulo elétrico direto nos vasos que pode gerar aumento de fluxo, independente da atividade neuronal (Rezai *et al.*, 1999). A ativação junto ao estímulo no NST de pacientes com DP na ausência de movimentação também foi

caracterizada com RMf em três pacientes (Jech *et al.*, 2001), com PET em treze (Hershey *et al.*, 2003) e em seis (Haslinger *et al.*, 2004) pacientes. A ativação periestímulo no PET sugere que a ECP aumenta o consumo de oxigênio local e o fluxo sanguíneo regional, sua ativação também na RMf mostra efeitos da vasodilatação regional, o que em conjunto sugere que a ECP aumenta a despolarização nas eferências do NST. Tal achado embasa a hipótese que a ECP superpõe sua frequência aos neurônios, determinando a frequência de despolarização resultante.

Nossa ativação no tálamo ipsilateral ao estímulo foi presente em 15% e no GP em 10 % das seqüências. Estudo com ECP no tremor essencial (Rezai *et al.*, 1999) caracterizou ativação no tálamo ipsilateral, porém como o eletrodo estava posicionado no Vim, podemos comparar tal achado à nossa ativação mesencefálica (local do eletrodo nos pacientes do nosso estudo). Outros autores também obtiveram ativação talâmica e palidal ipsilateral ao estímulo, com RMf (Jech *et al.*, 2001) e com PET (Ceballos-Baumann *et al.*, 1999). Apesar de baixa tal atividade talâmica, tem implicações fisiológicas importantes.

No circuito motor, o tálamo é via de eferência, uma estação antes do córtex cerebral, modulando-o. Sua aferência é inibitória (GPi e SNr), o que o torna estrutura alvo para o estudo da diferença entre inibição e redução do estímulo, ou seja, ativação e deativação, na pesquisa da natureza das informações advindas da RMf.

A ativação provém da aferência da estrutura e não da eferência, baseado nos estudos de autoradiografia com consumo de glicose (Schwartz

et al., 1979), posteriormente confirmados com registro da atividade elétrica e correlação com a resposta hemodinâmica (Logothetis *et al.*, 2001). Na DP, o NST hiperestimula o GP, determinando um aumento de fluxo sanguíneo neste local. O GP, por sua vez, inibe o tálamo, também determinando aumento do seu aporte sanguíneo (conforme as pesquisas com PET) e o tálamo passa a estimular menos o córtex cerebral.

Estudos funcionais com PET mostram que na presença do estímulo elétrico há ativação do tálamo, isto significa que ele tem maior fluxo sanguíneo relativo, provavelmente porque diminuiu a sua inibição. Se a RMf determinasse ativação no tálamo com a ECP ligada, seria possível afirmar que a redução da inibição talâmica é traduzida como aumento de vasodilatação, sugerindo algum mediador para esta interação. A utilização de novas técnicas para ECP e sequências de pulso de RM podem ajudar a investigar as regiões próximas ao local do implante, avanços fundamentais para responder a esta questão.

Quanto às áreas primárias, a diferença de frequência de ativação foi apenas de 10 % entre as SM1, não havendo critérios estatísticos para afirmarmos que estivesse aumentada ou reduzida sua ativação. Esperávamos aumento da atividade na SM1 ipsilateral ao estímulo, como no PET (Fukuda *et al.*, 2001), porém seu alvo era o GPi. Já outro grupo (Ceballos-Baumann *et al.*, 1999) obteve resultado oposto com PET. A redução na ativação de M1 foi atribuída à redução global da rigidez ou atividade involuntária do músculo ou redução do estímulo direto do NST ao córtex. No nosso caso, não podemos contar com tais explicações, uma vez

que obtivemos maior quantidade de movimentações involuntárias no pós-operatório.

Ainda referente às áreas primárias, foi caracterizada modulação da ativação em função dos parâmetros do estímulo. Através do PET, foi detectado aumento linear do fluxo no tálamo e não-linear nas áreas primárias com o aumento da amplitude de voltagem com o estímulo no Vim e efeito inverso ao aumentar a frequência do estímulo (Haslinger *et al.*, 2003). O mesmo grupo (Haslinger *et al.*, 2004) estudando NST, caracterizou correlação negativa entre a frequência de estímulo e o córtex de M1 bilateral e ASM.

Quanto à ativação nas áreas pré-motoras, nosso resultado foi discordante de achados com PET, de ativação na pM ipsilateral ao estímulo (Fukuda *et al.*, 2001). Tal divergência resume-se a duas diferenças fundamentais: neste estudo o alvo de estímulo foi o GPi, enquanto nosso alvo foi o NST e os nossos pacientes têm palidotomia contralateral ao eletrodo. Assim sendo, nossa maior ativação na área pM contralateral ao estímulo elétrico (30 x 10 %), levanta a hipótese da palidotomia deste lado priorizar a propagação do estímulo cortical para áreas secundárias em relação às primárias.

A ASM no nosso estudo esteve ativada em apenas 10 % das seqüências. Estudo com SPECT em pacientes com DP grave e ECP no NST (Antonini *et al.*, 2003) detectou ativação da ASM em conjunto com o cíngulo anterior em 12 dos 20 casos. Com PET, não há consenso, pois foi verificado aumento do fluxo sanguíneo na ASM (Davis *et al.*, 1997) e mais

recentemente, redução da ativação na parte posterior da área pré-motora medial, por nós considerada como ASM (Haslinger *et al.*, 2004).

Nosso achado de maior ativação no cíngulo posterior não tem antecedente na literatura. Apenas um relato (Rezai *et al.*, 1999) de maior ativação no cíngulo (sem localização pormenorizada, mas que na foto da publicação corresponde ao denominado neste estudo como cíngulo posterior) obtido na ECP de pacientes com dor crônica, com eletrodo na substância cinzenta periventricular. Novamente, por ser alvo diferente, não se aplica a comparação.

6.5 Análise comportamental

Influência da medicação dopaminérgica

O melhor momento para o exame de RMf seria aquele em que o paciente tem condição para realizar o movimento. A dopamina diminui a inibição que o núcleos da base exercem no tálamo, causando aumento da atividade tálamo-cortical e consequente melhora do desempenho motor (Alexander *et al.*, 1986). Portanto, o período ideal de exame seria na presença da atividade da droga. Teoricamente a L-dopa tem pico de ação em uma hora e meia-vida no plasma de uma a três horas, se administrada com inibidor da dopa-descarboxilase. Mas, a ação da L-dopa nos pacientes com indicação para ECP é muito variável inter e intra-individualmente, com farmacocinética e farmacodinâmica pouco previsíveis. Isto justifica não utilizar intervalo fixo entre a administração da dose de medicação e início do exame de RMf (Deleu *et al.*, 2002; Mattay *et al.*, 2002).

Um estudo recente utilizando técnica de RMf e análise temporal da resposta a medicamentos (fármaco-RMf) mostrou que a resposta dos efeitos centrais da L-dopa varia na ordem de minutos entre os oito indivíduos com hemi-parkinsonismo analisados, representando uma medida *in loco* desta característica de variação da resposta (Buhmann *et al.*, 2003).

Para que houvesse uniformidade das condições dos pacientes estudados, permitindo posterior comparação, o critério adotado foi o de melhor desempenho no teste de aposição dedos-polegar realizado fora do magneto.

O desempenho motor não foi uniforme entre os pacientes, porém, o esforço foi máximo, a partir das condições individuais de cada sessão, uma variável de difícil controle. Este fato deve ser levado em consideração na interpretação das áreas cerebrais ativadas nos pacientes com DP.

Mesmo no pós-operatório, os exames de RMf foram adquiridos na vigência da medicação e melhor desempenho motor, para que não houvesse mais uma variável de confusão. Apesar de, teoricamente, não haver interação (Gross e Lozano, 2000), a maioria dos trabalhos mostra o sinergismo entre a L-dopa e a ECP, como a redução pós-operatória da dose de 30 % (Benabid *et al.*, 1998) a 50 % (Kumar *et al.*, 1998) e até a 57% (Thobois *et al.*, 2003).

Desempenho motor no exame

Os controles realizaram mais movimentos a cada 15 s (aquisições com desenho BL) e movimentos mais rápidos (aquisições com desenho RE), que os pacientes. Tal resultado era esperado devido à bradicinesia típica da DP (Berardelli *et al.*, 2001).

Na avaliação da fadiga (comparação das médias entre os dois blocos ou eventos iniciais e os dois blocos ou eventos finais), pacientes aumentaram o tempo de movimento enquanto controles reduziram-no ao longo do tempo (RE). Houve uma tendência dos controles aumentarem e dos pacientes diminuírem a frequência de movimentação com o tempo (BL). Tal resultado também era esperado de acordo com a fadiga precoce descrita nos pacientes com DP (Agostino *et al.*, 1998).

A comparação do desempenho dos pacientes nos estados pré e pós-operatório, com eletrodo ligado ou desligado não revelou diferença significativa, tanto em termos de frequência, como tempo de movimento e fadiga. Isto significa que não houve melhora do desempenho motor durante o exame de RMf, após o implante do eletrodo, mesmo após o estímulo elétrico ligado, durante esta condição pós cirúrgica precoce.

A frequência de movimentos, considerando-se apenas os dois últimos blocos da aquisição BL, foi maior na condição pré que na pós-operatória, sem estímulo. Este fato contraditório pode ser, em parte, decorrente dos resultados de manipulação dos núcleos da base, sendo que a percepção temporal dos movimentos pode ter sido comprometida por microlesões nos núcleos da base (Harrington *et al.*, 1998). Hubble e colaboradores, na avaliação da ECP de pacientes com DP e tremor essencial com estímulo no tálamo (Vim), descreveram melhora do desempenho motor após a cirurgia mesmo com o eletrodo desligado (Hubble *et al.*, 1996; Koller *et al.*, 1997). A justificativa foi o efeito de “microtalamotomia”, definido como redução do tremor com o estímulo elétrico desligado devido ao trauma causado pela colocação do eletrodo. No NST, foi descrito efeito semelhante (Kumar *et al.*, 2000). Os circuitos de percepção temporal são mais amplos (Harrington *et al.*, 1998) e pouco se conhece desta interação específica durante uma tarefa sequencial, fatos que auxiliam na interpretação da ausência de diferença entre as condições pré e pós-operatórias nos blocos iniciais. Desta maneira acreditamos que a medida de frequência no paradigma pode ser influenciada por outros fatores.

Avaliação clínica

A escolha da correlação com o UPDRS, partes II, III, e IV, baseou-se na maior frequência do seu uso na literatura, para que a interpretação de nossos dados fosse mais universal (DBS-PD-Study-Group, 2001; Vingerhoets *et al.*, 2002). Alguns estudos também utilizaram outras escalas como a de Hoehn and Yahr (Broggi *et al.*, 2003; Ghika *et al.*, 1998), a escala de discinesias (Limousin *et al.*, 1998; Vesper *et al.*, 2002), ou a escala de atividades da vida diária (Vesper *et al.*, 2002).

A busca por índices mais representativos dentro do próprio UPDRS motivou nossas comparações por meio de um UPDRS selecionado. Tal estratégia também foi realizada por outros autores, sempre com objetivo de maior especificidade (Volkman *et al.*, 2001).

A escala total e a de itens selecionados, só diferiram na importância das diferenças entre os estados pré-operatório e após seis meses da cirurgia, na fase com medicação plena (*ON*), em que a total não mostrou melhora e a selecionada sim; e das diferenças entre os estados pré e pós-operatório, tanto de uma semana como de seis meses da parte III, motora, em que a total mostrou melhora, enquanto a selecionada não.

Nossos achados não mostram variação significativa do UPDRS durante a primeira semana pós ECP, momento do exame de RMf. Houve melhora apenas na avaliação da parte III, estritamente motora, na ausência de L-dopa por 12 h (*OFF*). O maior estudo clínico de ECP, multicêntrico, que também avaliou as partes II, III e IV do UPDRS, mostrou que a estimulação tem melhores efeitos no estado *OFF* que no estado *ON* para o sintomas

cardinais, também comprovou estabilidade de um, três e seis meses, com mediana de melhora de 49 % (DBS-PD-Study-Group, 2001).

Na avaliação clínica após seis meses, houve melhora em todos os pacientes na fase *OFF* e ao considerarmos apenas os itens selecionados como mais relevantes, também na fase *ON*. Separadamente, não houve melhora nas atividades da vida diária (parte II), mas houve melhora motora (parte III) apenas na fase *ON* e redução das complicações terapêuticas (parte IV) nas duas fases.

Houve melhora evolutiva do UPDRS de uma semana para seis meses de pós-operatório. O estudo multicêntrico com 102 pacientes detectou em três meses melhora do UPDRS de 49 % entre estímulo ligado e desligado e na avaliação global médica, melhora de 59 % comparando-se com o pré-operatório (DBS-PD-Study-Group, 2001). Na avaliação de vinte pacientes foi constatada melhora de 45 % do UPDRS *OFF* e estabilidade em três, seis, doze e vinte e quatro meses (Vingerhoets *et al.*, 2002). Entretanto, a maioria dos artigos que mostram melhora do UPDRS faz o registro após seis meses (Capus *et al.*, 2001; Iansek *et al.*, 2002) ou um ano (Volkman *et al.*, 2001) do implante no NST, o que está de acordo com nossos achados.

São raros os artigos que mostram avaliação com menos de três meses. Um registro com um mês de cirurgia mostrou redução da medicação necessária para controle (Thobois *et al.*, 2003). Até onde pudemos encontrar, um único estudo mostra resultados mais precoces, mas o eletrodo estava em outra localização, no núcleo talâmico lateral (Vim) e mostrou remissão do tremor na primeira semana em 90 % dos pacientes com DP,

além de manutenção de 70 % um ano sem tremor, porém foi descrito rebote ao desligar a ECP (Hariz *et al.*, 1999). No estudo de RMf na ECP de três pacientes com alvo no NST, realizado no intervalo entre o implante do eletrodo e do gerador definitivo, foi houve melhora dos sintomas nos três pacientes, porém, no segmento em sete meses, um teve retorno das discinesias aos níveis pré-operatórios e teve seu eletrodo reposicionado (Jech *et al.*, 2001). Este estudo mostra uma casuística ainda menor que a nossa e não realiza comparações com poder estatístico suficiente para afirmar seus resultados, citando apenas dados observacionais.

Outra possível explicação para a ausência estatística de melhora clínica é a gravidade dos pacientes, decorrente do organograma de indicação cirúrgica já discutido acima. O paciente 5 foi o caso mais grave envolvido no estudo e a indicação de ECP no seu caso é questionável, uma vez que alguns autores acreditam que a ECP esteja indicada para casos leves e moderados rebeldes ao tratamento (Houeto *et al.*, 2003).

O paciente 5 foi o único que apresentou alterações cognitivas (síndrome demencial) depois da cirurgia. Alterações pós-operatórias fugazes foram encontradas em todos os 20 pacientes durante um seguimento clínico (Vingerhoets *et al.*, 2002). Tal alteração pode ser justificada pelo edema pós-operatório imediato, por microlesão e inserção do eletrodo (Lang *et al.*, 2003).

A variabilidade clínica diária no pós-operatório precoce frustra as tentativas de otimização da programação do estímulo. Por isso alguns grupos esperam cerca de três semanas para começarem a programação, com medicação semelhante ao pré-operatório. No entanto, outros autores

contra-argumentam que o efeito da estimulação é imediato, pois já ocorre no intraoperatório (o que até facilita seu posicionamento) e, assim sendo, a programação poderia iniciar-se no pós-operatório imediato, pela facilidade de acesso do paciente, ainda internado (Kleiner-Fisman *et al.*, 2002).

Correlação clínica do desempenho no exame

A correlação entre os instrumentos de aferição do desempenho motor durante o experimento de RMf (BL e RE) foi importante, pois são medidas onde o observador pôde ter alguma influência. Ainda que este resultado seja esperado, tem seu valor, pois, intrinsecamente os paradigmas de aquisição BL e RE são diferentes.

Houve maior correlação do UPDRS com dados obtidos nas aquisições RE que aquisições BL, isto porque a correlação inversa foi significativa na maioria das comparações entre o tempo para realização dos movimentos e o UPDRS, enquanto apenas uma comparação com a frequência de movimentos foi significativa. Esta aproximação maior do desenho RE com tarefas da vida diária também era esperada, devido ao caráter mais fisiológico de um evento único, em relação à repetição constante da mesma atividade dos desenhos BL.

Movimentação involuntária

Discinesias e demais movimentações involuntárias do corpo foram mais frequentes nos exames pós-operatórios com eletrodo ligado. Tal achado surpreende, pois supúnhamos maior quantidade destes movimentos no estágio pré-operatório, quando o paciente estaria clinicamente pior. Os trabalhos clínicos de ECP mostram redução das discinesias em 83 % (Kumar *et al.*, 1998). Porém, ao analisarmos os valores do UPDRS após uma semana, no contexto do tamanho da amostra analisada, consideramos que este resultado seja motivador de estudos futuros para investigar esta nuance da ECP, que foge ao nosso principal objetivo neste estudo.

A comparação da movimentação da cabeça entre as aquisições pré e pós-operatórias mostrou maior rotação e translação também na condição pós-cirúrgica com o estímulo ligado. Não houve diferença entre os exames pré-operatório e pós-operatório com o eletrodo desligado. Como não houve melhora clínica significativa neste período, o paciente em fase de adaptação a um fator novo, o estímulo elétrico, pode ter reagido de forma brusca. Cabem aqui também as considerações tecidas em relação ao aumento das discinesias nesta condição pós-operatória.

A ausência de diferença entre a movimentação da cabeça nas aquisições obtidas durante a movimentação (mãos, pés ou língua) e as durante o repouso (estímulo elétrico ligado e desligado), indica que a movimentação voluntária não deflagrou mais movimentos involuntários que os intrínsecos aos pacientes, revelando uma boa reprodutibilidade do dado adquirido nestas condições.

Houve maior movimentação da cabeça nas tarefas complexas em relação às simples. Este resultado já era esperado, pois a movimentação complexa está relacionada a maior esforço do paciente, que tende a monitorar seu próprio movimento olhando para a mão, na mesma frequência que realiza a movimentação.

6.6 Considerações gerais

Principais contribuições do estudo

Este foi, até onde pudemos apurar, o primeiro estudo a comparar os desenhos BL e RE em pacientes com DP e ECP (Arantes *et al.*, 2005).

Acreditamos que os resultados desta tese contribuem para o estabelecimento de cuidados especiais na realização da cirurgia de implante do eletrodo de ECP, que determinam melhor qualidade das imagens em caso de estudos com RMf.

Desta maneira, o presente estudo fornece informações para a elaboração de roteiro para realização de exame de RMf com paciente com ECP.

A partir das dificuldades encontradas, estabeleceu-se uma série de procedimentos que contribuem para sedimentar pesquisa de RMf em nosso meio. Especialmente o grupo de neuroimagem funcional (NIF) do LIM 44, se beneficiou das técnicas utilizadas, do treinamento de pesquisadores e da produção científica (Apêndices 1 e 2).

Limitações do estudo

A indicação de ECP ainda é retrita, no nosso meio. Em dois anos de aquisição de dados, foram selecionados apenas dez pacientes para participação do estudo. Porém, nossa casuística contou apenas com oito pacientes, sendo que para manter homogeneidade da amostra, apenas 6 deles podem ser considerados.

O paciente-piloto, não foi incluído no trabalho pelos artefatos de suas imagens. O paciente seguinte também não foi incluído por apresentar um aneurisma na carótida interna esquerda próximo à bifurcação. O terceiro paciente (paciente 1) foi incluído, porém, foi realizada apenas uma aquisição de cada experimento para que fossem observadas as características de cada paradigma. Apenas a partir do paciente 2, todos os experimentos foram adquiridos três vezes (três aquisições), de maneira que oferecem maior uniformidade para sua comparação.

Merece destaque o paciente 5, que pode ser considerado um valor estranho (*outlier*). Este paciente teve seus sintomas parkinsonianos deflagrados por um acidente vascular isquêmico, diferente dos demais pacientes, portadores de DP. Apresentou os valores de UPDRS mais altos em todas as condições (Tabela 7) o que pode ter implicado diretamente no resultado de seu estudo: duas de cada três de suas aquisições foram excluídas por baixa qualidade da imagem, determinada por movimentação durante o exame; seu tempo por exame chegou a três horas, por maior imprevisibilidade do efeito da L-dopa.

A presença da palidotomia contralateral à estimulação elétrica constitui uma variável de confusão para o entendimento dos mecanismos de intervenção da ECP. Entretanto, como o critério para implante de eletrodos em nosso serviço inclui exatamente a realização de palidotomia prévia, esta condição foi imposta pela rotina. O sistema de ECP é um tratamento caro, não só pelo equipamento em questão, mas também porque exige consultas mais frequentes e monitorização dos parâmetros de estimulação mensais.

Para a palidotomia, os gastos são relativos apenas à cirurgia de ablação. Assim sendo, no HC da FMUSP, quando o paciente tem DP sem controle medicamentoso, a primeira opção terapêutica é a palidotomia do lado mais afetado. O procedimento oferece, em média, três anos de melhora clínica. Com a piora dos sintomas, na ausência de contra-indicações, seria realizado o implante do eletrodo para ECP. Da mesma forma, principalmente relacionada a custos, não se realiza o procedimento de implante bilateral.

Todos os pacientes mostraram-se interessados e esforçaram-se para a execução das tarefas. Porém, esta população de pacientes com DP grave, apresenta grande flutuação motora, o que dificulta a execução de todas as tarefas sob as mesmas condições comportamentais e dopaminérgicas, apesar dos cuidados adotados. Estes pacientes muitas vezes precisaram de tempo prolongado para desempenhar a tarefa. Portanto, a gravidade da doença é outro fator que deve ser levado em conta na comparação com demais estudos de ativação cerebral.

A RMf baseia-se nas diferenças de oxigenação da hemoglobina para obter o contraste de ativação cerebral. Porém, um trabalho único de investigação da ação da ECP talâmica (Vim) e palidal (GPi), com a *near-infrared spectroscopy* (NIRS) revelou que a estimulação neural induz padrões variados de alteração na oxigenação sanguínea cerebral, principalmente quanto à deoxiHb (Murata *et al.*, 2000).

Não será possível aumentar a casuística utilizando exatamente os mesmos parâmetros técnicos desta amostra, pois as características do

equipamento de RM foram alteradas após a última atualização do programa de aquisição de imagens, em abril de 2002.

Por outro lado, não é possível o acompanhamento da plasticidade neuronal determinada pela ECP, através da RMf, pois com o neuroestimulador implantado os pacientes não devem ser submetidos à RM. Porém, é possível com estudo de radioisótopos, no caso, o disponível em nossa instituição é o SPECT com FGD, correlação com as áreas ativadas em decorrência da movimentação, numa fase mais estável da ECP.

A análise estatística utilizada na totalidade dos casos leva em conta apenas frequência de ativação, sem considerar número de *voxels* ativados ou magnitude de alteração do efeito BOLD em cada região de interesse. Esta limitação pode ser ainda trabalhada na medida que novas técnicas de análise de imagem em pacientes com lesão e eletrodos intracranianos possam ser tratados em um espaço de coordenadas comuns, sem riscos de projeção incongruente das áreas de atividade detectada.

Perspectivas futuras

Em relação à análise dos dados de RMf adquiridos, as seguintes comparações de áreas corticais ativadas durante a movimentação da mão direita podem ser feitas entre: indivíduos normais e pacientes com DP e palidotomia ipsilateral ao movimento; pacientes com DP e palidotomia ipsilateral antes e após a cirurgia de implante contralateral do eletrodo de ECP, sem estímulo elétrico; pacientes com DP palidotomia ipsilateral e ECP contralateral, com estímulo ausente e presente; pacientes com DP e

palidotomia ipsilateral antes e após a cirurgia de implante contralateral do eletrodo de ECP, com estímulo elétrico. Estas comparações não foram o objetivo deste estudo.

A realização de análise de grupo de imagens em espaço comum, com técnicas de minimização de erros de registro dos dados, específicas para pacientes com lesões cerebrais (não disponíveis para a utilização neste trabalho) pode permitir a normalização dos dados individuais no espaço de Talairach e Tournoux.

Ainda, a análise de covariância entre desempenho motor e atividade em áreas cerebrais, entre os grupos e mesmo a comparação destes resultados com os obtidos pelo método de regiões de interesse podem ser de interesse para as questões levantadas neste estudo.

Esclarecer aspectos de interação bi-hemisférica pelo ECP, através da análise dos dados de movimentação da mão esquerda e a comparação com a mão direita e analisar os dados do estímulo dos dipolos no tálamo e entre a Zona Incerta e campo de Forel, durante o repouso também são perspectivas futuras.

7 Conclusões

As principais conclusões desta tese seguem abaixo:

a) Foi desenvolvida metodologia para a realização do exame de RMf na presença de ECP, sem complicações aos pacientes e com qualidade de imagem que permite a sua utilização para investigação de questões relacionadas ao circuito sensitivo-motor.

b) Na avaliação das aquisições de RMf para a detecção de ativação cerebral durante a movimentação da mão dominante:

b.1 Nos pacientes com DP e ECP, as aquisições com desenho em bloco mostraram maior frequência de detecção de atividade na área primária sensitivo-motora na presença do estímulo elétrico.

b.2. Nos pacientes com DP antes da cirurgia, assim como no pós-operatório, com o estímulo desligado, não houve diferença significativa entre os desenhos BL e RE.

b.3. Nos voluntários normais, as aquisições com desenho RE foram mais sensíveis às ativações nas áreas motoras primárias e secundárias.

c) Durante a estimulação do NST dos pacientes com DP sem movimentação voluntária, houve maior frequência de atividade cerebral no cerebelo contralateral ao estímulo e menos frequente em áreas sensitivo-motoras primárias e secundária, além da região adjacente ao eletrodo.

8 Anexos

ANEXO 1

Escala Unificada para Estadiamento da Doença de Parkinson: *UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale)*

I) PENSAMENTO, COMPORTAMENTO E MODOS

Pontos máximos: 16

1) Dano Intelectual
0: Nenhum
1: Leve; esquecimento frequente com lembrança parcial dos eventos
2: Perda de memória moderada, com desorientação e dificuldade para lidar com problemas complexos, dano leve ou definitivo da função em casa, com a necessidade de ajuda

2) Distúrbio de pensamento (devido a demência ou intoxicação por droga)
0: Nenhum
1: Sonhos vívidos
2: Alucinações com crítica mantida
3: Alucinações ou delírios ocasionais ou frequentes; sem crítica; pode interferir nas atividades diárias
4: Alucinações persistentes ou psicoses, incapaz de cuidar-se.

3) Depressão
0: Ausente
1: Períodos de tristeza ou culpa, maiores que o normal, nunca mantidos por dias
2: Depressão mantida por uma semana
3: Depressão mantida, com sintomas vegetativos (insônia, anorexia, perda de peso, perda de interesse)
4: Depressão mantida com sintomas vegetativos e pensamentos suicidas.

4) Motivação / Iniciativa
0: Normal
1: Passivo, menos positivo que o habitual
2: Perda de iniciativa ou desinteresse em atividades eletivas (não rotineiras)
3: Perda de iniciativa ou desinteresse em atividades diárias
4: Apatia completa, perda de motivação

II) ATIVIDADES DIÁRIAS

Pontos máximos: 52

5) Fala / Discurso
0: Normal
1: Levemente afetado; sem dificuldade para ser entendido
2: Moderadamente afetado; tem que repetir suas colocações
3: Acentuadamente afetado; com frequência tem que repetir suas colocações
4: Predomínio ininteligível

6) Salivação
0: Normal
1: Leve excesso de saliva na boca; pode babar durante a noite
2: Salivação moderada; pode babar
3: Salivação acentuada; pode babar
4: Salivação acentuada, requer constantes lenços de papel

7) Deglutição
0: Normal
1: Raros engasgos
2: Engasgos ocasionais
3: Necessita de alimentos pastosos
4: Alimentação por sonda nasogástrica ou gastrostomia

8) Caligrafia
0: Normal
1: Levemente devagar ou pequena
2: Moderadamente devagar ou pequena; todas as palavras ilegíveis
3: Acentuadamente afetada; algumas palavras ilegíveis
4: Maioria das palavras ilegíveis

9) Cortar comida/usa utensílios domésticos
0: Normal
1: Devagar e atrapalhado, mas não necessita de ajuda
2: Cortar a maior parte dos alimentos, devagar e atrapalhado; necessita de ajuda
3: A comida precisa ser cortada por outra pessoa, mas consegue alimentar-se devagar
4: Precisa ser alimentado

10) Vestir-se
0: Normal
1: Devagar, mas não necessita ajuda
2: Ajuda ocasional para abotoar e colocar os braços nas mangas
3: Precisa de ajuda considerável, mas pode fazer algumas coisas sozinho
4: Incapaz

11) Higiene
0: Normal
1: Devagar, mas não necessita ajuda
2: Ajuda ocasional para tomar banho; ou devagar nos cuidados pessoais de higiene
3: Precisa de ajuda para lavar-se, pentear-se, escovar os dentes e ir ao banheiro
4: Sonda de Foley ou ajuda mecânica.

12) Virar-se na cama e ajustar os lençóis
0: Normal
1: Devagar, mas não necessita ajuda
2: Vira-se sozinho ou ajusta os lençóis, mas com grande dificuldade
3: Pode iniciar, mas não virar-se ou ajustar os lençóis sozinho
4: Incapaz

13) Quedas (sem relação com congelamento)
0: Nenhuma / 1: Raras
2: Ocasionalmente, menos de uma por dia
3: Frequência média de uma vez por dia
4: Mais que uma por dia

14) Congelamento quando anda
0: Nenhum
1: Raro; pode ter hesitação inicial
2: Congelamento ocasional ao andar
3: Congelamento frequente com quedas ocasionais pelo congelamento
4: Quedas frequentes por congelamento

15) Caminhada
0: Normal
1: Dificuldade leve; não balança os braços ou tende a arrastar as pernas
2: Dificuldade moderada, necessita de pouca ajuda ou nada
3: Distúrbio de marcha, precisa de ajuda
4: Não anda, mesmo com assistência

16) Tremor
0: Ausente
1: Leve e infrequente
2: Moderado, incomoda o paciente
3: Acentuado; interfere com as atividades
4: Marcado; interfere com as atividades

17) Queixas sensoriais
0: Nenhuma
1: Dormência, parestesia ou dor leve ocasionais
2: Dormência, parestesia ou dor leve frequentes, não desabilitantes
3: Sensação de dor frequente, sem causar sofrimento
4: Dor lancinante

III) EXAME MOTOR

Pontos máximos: 108

18) Fala
0: Normal
1: Leve perda de expressão/dicção/volume
2: Monótona, escandida mas inteligível; disfunção moderada
3: Disfunção acentuada, difícil de entender
4: Ininteligível

19) Expressão facial
0: Normal
1: Mínima hipomímia, face de "jogador de poker"
2: Leve redução da expressão facial
3: Moderada hipomímia; lábios abertos em parte do tempo
4: Fácies fixa ou mascarada, com perda completa de expressão; lábios abertos em parte do tempo

20) Tremor de repouso
0: Ausente
1: Leve e infrequente
2: Leve em amplitude e persistente, ou moderado em amplitude, mas intermitente
3: Moderado em amplitude e presente a maior parte do tempo
4: Acentuado em amplitude e presente a maior parte do tempo
Face, lábios, bochecha 0-4
Mão direita 0-4
Mão esquerda 0-4
Pé direito 0-4
Pé esquerdo 0-4

21) Tremor das mãos, de ação ou postural
0: Ausente
1: Leve e presente com a ação
2: Amplitude moderada; presente com ação
3: Amplitude moderada, com postura mantida e na ação
4: Amplitude acentuada; interfere com alimentação
Mão direita 0-4
Mão esquerda 0-4

22) Rigidez (nos movimentos maiores passivos, paciente sentado e relaxado; ignorar roda-dentada)
0: Ausente
1: Mínima ou detectável apenas em movimentos menores
2: Leve a moderada
3: Marcada, mas toda amplitude do movimento atingida com facilidade
4: Acentuada, amplitude do movimento atingida com dificuldade
Pescoço: 0-4
Extremidade superior dir: 0-4
Extremidade superior esq: 0-4
Extremidade inferior dir 0-4
Extremidade inferior esq: 0-4

23) Aposição dos dedos (aposição polegar-indicador, rápida e sucessiva, maior amplitude possível, cada mão separada)
0: Normal
1: Leve vagarozidade e/ou redução da amplitude
2: Moderadamente acometida; fadiga precoce e definitiva; ocasionalmente

pode apresentar aprisionamento nos movimento em curso
3: Acentuadamente acometida; hesitação frequente ao iniciar os movimentos ou aprisionamento nos movimentos em curso
4: Quase não consegue executar a tarefa
Dedos da mão direita: 0-4
Dedos da mão esquerda: 0-4

24) Movimentos da mão (abrir e fechar as mãos, rápida e sucessivamente na maior amplitude possível, cada mão separada)
0: Normal
1: Vagarozidade e/ou redução da amplitude
2: Moderadamente acometida; fadiga precoce e definitiva; pode apresentar aprisionamento nos movimento em curso
3: Acentuadamente acometida; hesitação frequente ao iniciar os movimentos ou aprisionamento nos movimentos em curso
4: Quase não consegue executar a tarefa
Mão direita: 0-4
Mão esquerda: 0-4

25) Alternância rápida dos movimentos das mãos (pronação-supinação da mão, vertical ou horizontal, com a maior amplitude possível, as duas mãos simultâneas)
0: Normal
1: Leve vagarozidade e/ou redução da amplitude
2: Moderadamente acometida; fadiga precoce e definitiva; ocasionalmente pode apresentar aprisionamento nos movimento em curso
3: Acentuadamente acometida; hesitação frequente ao iniciar os movimentos ou aprisionamento nos movimentos em curso
4: Quase não consegue executar a tarefa
Braço direito: 0-4
Braço esquerdo: 0-4

26) Agilidade da perna (bater o calcanhar no chão levantando a perna inteira, rápida e sucessivamente, amplitude de 3 polegadas)

0: Normal

1: Vagoriedade e/ou redução da amplitude

2: Moderadamente acometida; fadiga precoce e definitiva; pode apresentar aprisionamento nos movimentos em curso

3: Acentuadamente acometida; hesitação frequente ao iniciar os movimentos ou aprisionamento nos movimentos em curso

4: Quase não consegue executar a tarefa

27) Levantar da cadeira

(tentativa de levantar de cadeira com encosto, com braços cruzados ao peito)

0: Normal

1: Devagar ou em mais de uma tentativa

2: Empurra-se pelos braços no acento

3: Tende a cair para trás e pode tentar mais de uma vez, mas levanta-se sem ajuda

4: Incapaz de levantar-se sem ajuda

28) Postura

0: Ereta, normal

1: Postura quase ereta, ligeiramente curvada, normal para idosos

2: Postura moderadamente curvada, pode ter leve inclinação lateral

3: Postura curvada com cifose; pode ter inclinação lateral

4: Flexão marcada, com postura extremamente alterada

29) Marcha

0: Normal

1: Caminha devagar, arrasta os pés com passos curtos, sem festinação ou propulsão

2: Caminha com dificuldade, necessita de pouca assistência ou nada; algumas festinações, passos curtos ou propulsão

3: Acentuada alteração da marcha, necessita assistência

4: Não consegue andar, mesmo com assistência

30) Estabilidade postural

(resposta a rápido empurrão posterior nos ombros, paciente

ereto, preparado, olhos abertos e pés ligeiramente afastados)

0: Normal

1: Retropulsão, mas recupera-se sem ajuda

2: Sem resposta postural; cairia se não fosse segurado pelo examinador

3: Muito instável, tende a perder o balanço espontaneamente

4: Incapaz de ficar de pé sem assistência

31) Bradicinesia e hipocinesia

(vagarosidade ao pentear-se, hesitação, braçada reduzida, pequena amplitude e pobreza de movimentos na marcha)

0: Nenhuma

1: Mínima vagarosidade, dando ao movimento um caráter deliberado; poderia ser normal para algumas pessoas; pode apresentar amplitude reduzida

2: Leve vagarosidade e pobreza de movimentos; alguma redução de amplitude

3: Vagarosidade moderada; pobreza ou pequena amplitude de movimentos

4: Vagarosidade acentuada; pobreza ou pequena amplitude de movimentos

IV) COMPLICAÇÕES DA TERAPIA (na semana anterior)

Pontos máximos: 23

A. Discinesias

32) Duração: Qual a proporção do período acordado em que as discinesias estão presentes? (informação da história)

0: Nenhuma

1: 1-25% do dia

2: 26-50% do dia

3: 51-75% do dia

4: 76-100% do dia

33) Incapacitação: Quão incapacitantes são as discinesias? (informação da história, pode ser modificada pelo exame físico)

0: Não incapacitantes

1: Incapacitação leve

2: Incapacitação moderada

3: Incapacitação acentuada

4: Incapacitação completa

34) Discinesias dolorosas: Quão dolorosas são as discinesias?

0: Sem dor

1: Leve

2: Moderada

3: Acentuada

4: Marcada

35) Presença de distonia matinal

0: Não

1: Sim

B. Flutuações clínicas

36) Os períodos *off* são previsíveis no tempo após a dose de medicação?

0: Não

1: Sim

37) Alguns dos períodos *off* são imprevisíveis no tempo após a dose de medicação?

0: Não

1: Sim

38) Alguns dos períodos *off* vêm de repente, em alguns segundos?

0: Não

1: Sim

39) Qual a proporção do período acordado em que o paciente está em *off* na média?

0: Nenhuma

1: 1-25% do dia

2: 26-50% do dia

3: 51-75% do dia

4: 76-100% do dia

C. Outras complicações

40) O paciente tem anorexia, náusea ou vômitos?

0: Não

1: Sim

41) O paciente tem algum distúrbio do sono, como insônia ou hipersonolência?

0: Não

1: Sim

42) O paciente tem ortostase sintomática?

0: Não

1: Sim

NOTA TOTAL MÁXIMA: 199

ANEXO 2

Apêndice: RM e Terapia Activa

Traduzido do manual de implante Medtronic - DBS/3387 (páginas 53 a 56)

Preparação pré-RM

Devido à necessidade da alteração dos parâmetros operacionais do Sistema Activa, um profissional da saúde, com acesso à programação neurológica da Medtronic deveria orientar e preparar o paciente com este equipamento para o procedimento de RM.

_ Se o neuroestimulador já foi implantado, gravar os valores terapêuticos atuais do paciente, colocar a amplitude do neuroestimulador em 0 volts (amplitude normal e magnética para o neuroestimulador modelo 7424) e desligar a saída do neuroestimulador.

_ Desconectar todos os cabos do eletrodo externo de qualquer extensão percutânea. Todas as partes da extensão percutânea que saiam do corpo devem ser envolvidas por material isolante térmico e elétrico de aproximadamente 0,5-inch de espessura ou mais. Estes eletrodos/bobinas devem ser mantidos fora de contato com a pele do paciente, para evitar o risco de queimaduras elétricas pela energia de radiofrequência.

_ Instruir o paciente para avisar o operador de RM de qualquer problema (aquecimento, choques, etc) para que o operador possa terminar o exame de RM, se necessário.

Cuidado: O exame de RM não deve ser realizado em paciente com fio do eletrodo do Sistema Activa partido, porque pode gerar dano no tecido adjacente, por calor localizado na falha. Na suspeita de fio partido, checar a impedância de todos os eletrodos no modo unipolar. Se alguma impedância for maior que 2000 ohms e a corrente da bateria for menor que 10 μ A, então, deve ser realizada uma radiografia antes da RM, para verificar a presença de eletrodo partido.

Recomendações para o implante

_ Implantar eletrodo com comprimento e extensão menores possíveis, para minimizar a voltagem de radiofrequência induzida no sistema do eletrodo.

_ Evitar, se possível, implantar o neuroestimulador no abdome. Isto determinaria o uso de eletrodo e conector mais compridos, o que poderia aumentar a intensidade da amplitude da voltagem de radiofrequência induzida no sistema do eletrodo.

Operação do equipamento de RM

_ Usar RM com campo magnético estático de 1,5 Tesla.

_ Usar apenas bobinas de transmissão e recepção de crânio, para minimizar a exposição do sistema eletrodo/neuroestimulador ao campo de radiofrequência da RM. Não usar bobina de corpo inteiro.

_ Selecionar parâmetros de aquisição de imagem de RM, com taxa de absorção específica que não exceda 0,4 W / Kg no crânio.

_ Cuidadosamente, exerça monitoração visual e verbal do paciente de forma contínua durante o procedimento de RM.

_ Suspenda o exame de RM se o paciente apresentar dor ou desconforto, ou se observar aquecimento ou outro problema com os componentes do implante.

Recomendações pós-RM

_ Verifique se o neuroestimulador está funcionando.

_ Reprograme os parâmetros de estimulação para os valores pré-RM.

ANEXO 3 A - Dados da DP pré-ECP

PACIENTE	T. DP	Início DP	Sintomas	T. Palid (anos)	Palid.	T. melhor (anos)	Evolução tardia
Piloto	24	77	Dificuldade escrita, alteração marcha, oligocinesia MID. Discinesia/distonia cervical bilateral. Rizotomia em 84, evoluiu alteração vocal. Piora deambulação, quedas frequentes, tremores e discinesias no hemicorpo D, rigidez cervical	6	E 05/95	2	Piora sintomas axiais (marcha, festinações, quedas, disartria), oligocinesia global, <i>freezing</i>
0	9	92	Dificuldade para escrever e rigidez no MSD, tremor progressivo no MID	2	E 02/00		
1	23	79 observação com DP	Dificuldade movimentação hemicorpo E. Após 4a, também do hemicorpo D, disartria e tremores. Melhorou com dopa. Após 4a - discinesias à E e flutuações imprevisíveis. Oligocinesia (leito) e discinesias incapacitantes	5	D 07/97	1a sem flutuações e discinesias	Discinesias no hemicorpo D, piora da marcha
2	23	79	Tremor MSD-dificuldade deambulação. Após 6a. iniciou Ldopa. Evoluiu - oligocinesia global, rigidez, tremores e discinesias incapacitantes >à E, flutuações e <i>wearing off</i> , dificuldade da marcha e festinação	4	D 06/97	permaneceu com discinesias e sem melhora motora	
3	15	87	Intoxicação com óxido de etileno (gás anestésico), perda de consciência transitória, evoluiu -tremores de repouso progressivos inicialmente no hemicorpo E, rigidez na perna E, dificuldade a marcha e instabilidade postural. Evoluiu - flutuação motora e discinesias no hemicorpo E.	4	D 08/97	10 m, para rigidez e oligocinesia E - fim das discinesias	Aumento de tremores a D e oligocinesia dificultando a marcha
4	24	77	tremores no MSD. Após 8 anos, dificuldade à marcha, rigidez nos MMII e tonturas. Há 8 anos, discinesias no hemicorpo E	3	D 99	2	Piora da rigidez dos MMII e marcha, discinesia D e cervical, <i>wearing-off</i> (ON só 2 horas), hipotensão postural.
5	12	90	AVC:claudicação, redução de força no MSE, disartria. Depois de 1 ano evoluiu - tremores, rigidez e oligocinesia nos 4 membros, dificuldade para marcha, fala e deglutição, discinesias no hemicorpo E. Após 4a, intoxicação por dopa, evoluiu - queda do estado geral, dificuldade para tarefas diárias	1	D 01	1(discinesia D), sem melhora dos outros sintomas	Intensa apatia, diminuição do contato verbal e tremor hemicorpo D
6	8	95	Tremor de repouso no MSD, com evolução bilateral e dificuldade motora em 1,5 a. Progressiva dificuldade a marcha com festinação e <i>freezing</i> e câibras dolorosas em MMII	4	D 07/98	0,6	Após 7 meses, depressão, S. do pânico. Após 2 anos, festinação, discinesias de MMII, quedas, piora da oligocinesia D

7	6	89	Dificuldade de movimentação do MSE progressiva para MIE e evoluiu para 4 membros, dificuldade na fala, tremor de repouso no hemicorpo D. 4 anos após a levodopa iniciou discinesias de pico de dose no hemicorpo E e distonia dolorosa no período <i>OFF</i> na face e região cervical dificultando a fala, deglutição e respiração	4	D 99		Retorno na distonia dolorosa na face e cervical, piora da marcha e movimentação do MSD, tremor constante do pé D, contratura cervical, apraxia de pálpebra
8	17	85	Dor lombar e MIE, tremor de repouso MIE e depois 4 membros, dificuldade progressiva para marcha e início de movimentos. Três anos após levodopa - discinesias de pico de dose nos quatro membros, principalmente à D e <i>wearing-off</i> .	1	D 11/01	0,9	Discinesias de pico de dose no hemicorpo D e piora da rigidez a D.

ANEXO 3 B – Dados da DP pós-ECP

PACIENTE	DBS	RMf	Evolução	Evolução tardia
Piloto	D 02/01	03/01	discreta melhora da fala e da marcha	Apraxia da pálpebra, distúrbio de comportamento
0	-	12/01 02/03	-	-
1	E 01/02	01/02		
2	E 03/02	03/02	Manteve discinesias	
3	E 04/02	04/02		
4	E 09/02	09/02	Complicação POI: crise convulsiva controlada com fenitoína) e leve hemiparesia braquio-facial D, dificuldade a deglutição e confusão mental. regressão em 6 dias	Sem rigidez, oligocinesia ou tremor. <i>ON</i> : discinesias MSD e cervical, instabilidade postural. <i>OFF</i> : piora da marcha
5	E 05/02	05 e 2	Melhora das discinesias à D. Após 1 mês, no implante de gerador, piora cognitiva, anartria e restrição ao leito, por alteração do posicionamento do eletrodo. Reposicionamento do eletrodo	Após 2 meses, novo reposicionamento do eletrodo
6	E 01/03	01/03		Melhorou a marcha, manteve inalterada a oligocinesia
7	E 01/03	01/03	POI apraxia olhar/pálpebra, distonia da face, tremores cefálicos, piora hipofonia. 15 dias de PO: cirurgia reposicionamento do eletrodo, com hemorragia no trajeto. Evoluiu com hemiplegia D dolorosa, espasticidade e afasia global, recebeu baclofeno	Após 3 meses, melhora progressiva da afasia e do déficit motor. Manutenção da apraxia da pálpebra e discinesias no hemicorpo D em <i>ON</i> e <i>OFF</i> e sem melhora com a estimulação
8	E 10/02	10/02	Grande melhora	Reintegração social

ANEXO 4

CD-ROM com tabelas originais

vide arquivo “Índice.doc”

9 Referências*

*De acordo com:

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 da FMUSP*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

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

Agostino R, Berardelli A, Curra A, Accornero N e Manfredi M. Clinical impairment of sequential finger movements in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1998;13(3):418-21.

Alaminos A, Ortega I, Molina H e Valladares P. A Stereotactic Surgical Planning System for the IBM 386/486 PC Family. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1994;63(Proceedings of the XIth meeting of the World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery. Ixtapa, Mexico, October 11-15, 1993.):35-37.

Alaminos-Bouza AL. Desenvolvimento de uma técnica para fusão de imagens como complemento ao planejamento cirúrgico em condições estereotáxicas. [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/ Escola Paulista de Medicina - EPM; 1999.

Alegret M, Junque C, Valldeoriola F, Vendrell P, Pilleri M, Rumia J e Tolosa E. Effects of bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2001;58(8):1223-7.

Alexander GE, Crutcher MD e DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res*. 1990;85:119-46.

Alexander GE, DeLong MR e Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*. 1986;9:357-81.

Alkadhi H, Crelier GR, Boendermaker SH, Golay X, Hepp-Reymond MC e Kollias SS. Reproducibility of primary motor cortex somatotopy under controlled conditions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23(9):1524-32.

Amaro Jr. E. Método para minimizar o efeito do ruído acústico na aquisição de imagens por ressonância magnética funcional relacionada a eventos auditivos. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2000.

Amunts K e Zilles K. Advances in cytoarchitectonic mapping of the human cerebral cortex. *Neuroimaging Clin N Am*. 2001;11(2):151-69, vii.

Antonini A, Landi A, Benti R, Mariani C, De Notaris R, Marotta G, Pezzoli G, Gaini SM e Gerundini P. Functional neuroimaging (PET and SPECT) in the selection and assessment of patients with Parkinson's disease undergoing deep brain stimulation. *J Neurosurg Sci*. 2003;47(1):40-6.

Arantes PR, Cardoso EF, Barreiros MA, Gonçalves MR, Barbosa ER e Amaro Jr. E. Functional MRI for Parkinson's patients with deep brain stimulation. *Neuroimage*. 2004a;Proceedings HBM 2004:# 78.

Arantes PR, Cardoso EF, Barreiros MA, Teixeira MJ, Gonçalves MR, Barbosa ER, Sukwinder SS, Leite CC e Amaro Jr. E. Performing functional MRI in patients with Parkinson's Disease treated with Deep Brain Stimulation. *Mov Disord*. 2005; submitted.

Arantes PR, Cardoso EF, Barreiros MA, Teixeira MJ, Leite CC e Amaro Jr. E. Methodology for fMRI in patients with Parkinson's disease with DBS. *Neuroimage*. 2004b;Proceedings HBM 2004:#79.

Arantes PR, Cardoso EF, Barreiros MAM, Amaro Jr. E, Teixeira MJ, Nóbrega JCM, Gonçalves MRR, Barbosa ER, Martim MGM, Félix MM, Barros FG, Cerri GG e Leite CC. Functional MRI in Parkinson's patients with Deep Brain Stimulation - Methodology. *Rivista di Neuroradiologia*. 2003;16:791 - 794.

Ashby P e Rothwell JC. Neurophysiologic aspects of deep brain stimulation. *Neurology*. 2000;55(12 Suppl 6):S17-20.

Bandettini PA e Cox RW. Event-related fMRI contrast when using constant interstimulus interval: theory and experiment. *Magn Reson Med*. 2000;43(4):540-8.

Bandettini PA e Ungerleider LG. From neuron to BOLD: new connections. *Nat Neurosci*. 2001;4(9):864-6.

Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, Tikofsky RS e Hyde JS. Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn Reson Med*. 1992;25(2):390-7.

Bao SY, Wu JC, Luo WF, Fang P, Liu ZL e Tang J. Imaging of dopamine transporters with technetium-99m TRODAT-1 and single photon emission computed tomography. *J Neuroimaging*. 2000;10(4):200-3.

Bechtereva NP, Bondartchuk AN, Smirnov VM, Meliutcheva LA e Shandurina AN. Method of electrostimulation of the deep brain structures in treatment of some chronic diseases. *Confin Neurol*. 1975;37(1-3):136-40.

Benabid AL, Benazzous A e Pollak P. Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov Disord*. 2002;17 Suppl 3:S73-4.

Benabid AL, Benazzouz A, Hoffmann D, Limousin P, Krack P e Pollak P. Long-term electrical inhibition of deep brain targets in movement disorders. *Mov Disord*. 1998;13 Suppl 3:119-25.

Benabid AL, Koudsie A, Benazzouz A, Vercueil L, Fraix V, Chabardes S, Lebas JF e Pollak P. Deep brain stimulation of the corpus luyisi (subthalamic nucleus) and other targets in Parkinson's disease. Extension to new indications such as dystonia and epilepsy. *J Neurol*. 2001;248 Suppl 3:III37-47.

Benabid AL, Krack PP, Benazzouz A, Limousin P, Koudsie A e Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: methodologic aspects and clinical criteria. *Neurology*. 2000;55(12 Suppl 6):S40-4.

Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, Perret JE e de Rougemont J. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet*. 1991;337(8738):403-6.

Benabid AL, Pollak P, Gross C, Hoffmann D, Benazzouz A, Gao DM, Laurent A, Gentil M e Perret J. Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1994;62(1-4):76-84.

Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S e 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.

Benazzouz A, Gross C, Feger J, Boraud T e Bioulac B. Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *Eur J Neurosci*. 1993;5(4):382-9.

Benazzouz A, Piallat B, Pollak P e Benabid AL. Responses of substantia nigra pars reticulata and globus pallidus complex to high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in rats: electrophysiological data. *Neurosci Lett*. 1995;189(2):77-80.

Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD e Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*. 2001;124(Pt 11):2131-46.

Betchen SA e Kaplitt M. Future and current surgical therapies in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2003;16(4):487-93.

Bhatia K, Brooks DJ, Burn DJ, Clarke CE, Grosset DG, MacMahon DG, Playfer J, Schapira AH, Stewart D e Williams AC. Updated guidelines for the management of Parkinson's disease. *Hosp Med*. 2001;62(8):456-70.

Birkmayer W e Hornykiewicz O. The L-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) effect in Parkinson's syndrome in man: On the pathogenesis and treatment of Parkinson akinesia. *Arch Psychiatr Nervenkr Z Gesamte Neurol Psychiatr*. 1962;203:560-74.

Birn RM, Bandettini PA, Cox RW e Shaker R. Event-related fMRI of tasks involving brief motion. *Hum Brain Mapp*. 1999;7(2):106-14.

Brammer MJ, Bullmore ET, Simmons A, Williams SC, Grasby PM, Howard RJ, Woodruff PW e Rabe-Hesketh S. Generic brain activation mapping in functional magnetic resonance imaging: a nonparametric approach. *Magn Reson Imaging*. 1997;15(7):763-70.

Brett M, Johnsrude IS e Owen AM. The problem of functional localization in the human brain. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3(3):243-9.

Brodmann K. Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. ed. Leipzig: Barth; 1909.

Broggi G, Franzini A, Marras C, Romito L e Albanese A. Surgery of Parkinson's disease: inclusion criteria and follow-up. *Neurol Sci*. 2003;24 Suppl 1:S38-40.

Bronte-Stewart H. Parkinson's Disease: Surgical Options. *Curr Treat Options Neurol*. 2003;5(2):131-147.

Brooks DJ. Movement Disorders: Functional Imaging. In: editor.editors. Parkinson's Disease and Movement Disorders. ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p. 610-631.

Brust JCM. A Prática da Neurosciência. ed. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso Editores; 2000.

Bucher SF, Seelos KC, Stehling M, Oertel WH, Paulus W e Reiser M. High-resolution activation mapping of basal ganglia with functional magnetic resonance imaging. *Neurology*. 1995;45(1):180-2.

Buhmann C, Glauche V, Sturenburg HJ, Oechsner M, Weiller C e Buchel C. Pharmacologically modulated fMRI--cortical responsiveness to levodopa in drug-naive hemiparkinsonian patients. *Brain*. 2003;126(Pt 2):451-61.

Bullmore E, Fadili J, Breakspear M, Salvador R, Suckling J e Brammer M. Wavelets and statistical analysis of functional magnetic resonance images of the human brain. In: Stat Methods Med Res; 2003. p. 375-99.

Bullmore E, Long C, Suckling J, Fadili J, Calvert G, Zelaya F, Carpenter TA e Brammer M. Colored noise and computational inference in neurophysiological (fMRI) time series analysis: resampling methods in time and wavelet domains. *Hum Brain Mapp*. 2001;12(2):61-78.

Bullmore ET, Brammer MJ, Rabe-Hesketh S, Curtis VA, Morris RG, Williams SC, Sharma T e McGuire PK. Methods for diagnosis and treatment of stimulus-correlated motion in generic brain activation studies using fMRI. *Hum Brain Mapp*. 1999;7(1):38-48.

Burns RS, Chiueh CC, Markey SP, Ebert MH, Jacobowitz DM e Kopin IJ. A primate model of parkinsonism: selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1983;80(14):4546-50.

Buxton RB e Frank LR. A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neural stimulation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1997;17(1):64-72.

Buxton RB, Uludag K, Dubowitz DJ e Liu TT. Modeling the hemodynamic response to brain activation. *Neuroimage*. 2004;23 Suppl 1:S220-33.

Buxton RB, Wong EC e Frank LR. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model. *Magn Reson Med*. 1998;39(6):855-64.

Capus L, Melatini A, Zorzon M, Torre P, Carraro N, Moretti D, Gioulis M, Moretti R, Sarra MV e Marsala SZ. Chronic bilateral electrical stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of advanced Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2001;22(1):57-8.

Cardoso F, Camargos ST e Silva Junior GA. Etiology of parkinsonism in a Brazilian movement disorders clinic. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998;56(2):171-5.

Ceballos-Baumann AO, Boecker H, Bartenstein P, von Falkenhayn I, Riescher H, Conrad B, Moringlane JR e Alesch F. A positron emission tomographic study of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease: enhanced movement-related activity of motor-association cortex and decreased motor cortex resting activity. *Arch Neurol*. 1999;56(8):997-1003.

Chen CC, Lee ST, Wu T, Chen CJ, Chen MC e Lu CS. Short-term effect of bilateral subthalamic stimulation for advanced Parkinson's disease. *Chang Gung Med J*. 2003;26(5):344-51.

Chen Q, Andersen AH, Zhang Z, Ovadia A, Cass WA, Gash DM e Avison MJ. Functional MRI of basal ganglia responsiveness to levodopa in parkinsonian rhesus monkeys. *Exp Neurol*. 1999;158(1):63-75.

Chou CK, McDougall JA e Chan KW. RF heating of implanted spinal fusion stimulator during magnetic resonance imaging. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1997;44(5):367-73.

Colebatch JG, Deiber MP, Passingham RE, Friston KJ e Frackowiak RS. Regional cerebral blood flow during voluntary arm and hand movements in human subjects. *J Neurophysiol*. 1991;65(6):1392-401.

Damasio H. Human brain anatomy in computadorized images. ed. New York: Oxford University Press; 1995.

Damian M, Davis TL, Konrad PE, Roberts AG, Pfister AA e Charles PD. Deep brain stimulation: a new treatment for Parkinson's disease. *Tenn Med.* 2003;96(1):33-5.

Davis KD, Taub E, Houle S, Lang AE, Dostrovsky JO, Tasker RR e Lozano AM. Globus pallidus stimulation activates the cortical motor system during alleviation of parkinsonian symptoms. *Nat Med.* 1997;3(6):671-4.

DBS-PD-Study-Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2001;345(13):956-63.

Deleu D, Northway MG e Hanssens Y. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs used in the treatment of Parkinson's disease. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(4):261-309.

DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci.* 1990;13(7):281-5.

Dommerholt J e Issa T. DBS and diathermy interaction induces severe CNS damage. *Neurology.* 2001;57(12):2324-5.

Donaldson DI, Petersen SE, Ollinger JM e Buckner RL. Dissociating state and item components of recognition memory using fMRI. In: *Neuroimage*; 2001. p. 129-42.

Dostrovsky JO e Lozano AM. Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov Disord.* 2002;17 Suppl 3:S63-8.

Ebmeier KP, Calder SA, Crawford JR, Stewart L, Besson JA e Mutch WJ. Clinical features predicting dementia in idiopathic Parkinson's disease: a follow-up study. *Neurology.* 1990;40(8):1222-4.

Ehringer H e Hornykiewicz O. [Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system]. *Klin Wochenschr.* 1960;38:1236-9.

Ehrsson HH, Naito E, Geyer S, Amunts K, Zilles K, Forssberg H e Roland PE. Simultaneous movements of upper and lower limbs are coordinated by motor representations that are shared by both limbs: a PET study. *Eur J Neurosci.* 2000;12(9):3385-98.

Elble RJ. Motor control and movement disorders. In: editor.editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders.* ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 11-22.

Fahn S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;991:1-14.

Fernandez G, Specht K, Weis S, Tendolkar I, Reuber M, Fell J, Klaver P, Ruhlmann J, Reul J e Elger CE. Intrasubject reproducibility of presurgical language lateralization and mapping using fMRI. In: *Neurology*; 2003. p. 969-75.

Finelli DA, Rezai AR, Ruggieri PM, Tkach JA, Nyenhuis JA, Hrdlicka G, Sharan A, Gonzalez-Martinez J, Stypulkowski PH e Shellock FG. MR imaging-related heating of deep brain stimulation electrodes: in vitro study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23(10):1795-802.

Fox PT, Raichle ME e Thach WT. Functional mapping of the human cerebellum with positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82(21):7462-6.

Francois C, Savy C, Jan C, Tande D, Hirsch EC e Yelnik J. Dopaminergic innervation of the subthalamic nucleus in the normal state, in MPTP-treated monkeys, and in Parkinson's disease patients. In: *J Comp Neurol*; 2000. p. 121-9.

Friston KJ, Holmes AP, Poline JB, Grasby PJ, Williams SC, Frackowiak RS e Turner R. Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage*. 1995;2(1):45-53.

Friston KJ, Zarahn E, Josephs O, Henson RN e Dale AM. Stochastic designs in event-related fMRI. *Neuroimage*. 1999;10(5):607-19.

Fukuda M, Mentis MJ, Ma Y, Dhawan V, Antonini A, Lang AE, Lozano AM, Hammerstad J, Lyons K, Koller WC, Moeller JR e Eidelberg D. Networks mediating the clinical effects of pallidal brain stimulation for Parkinson's disease: a PET study of resting-state glucose metabolism. *Brain*. 2001;124(Pt 8):1601-9.

Gebarski SS. Therapy in Parkinson's disease: surgery, pharmacy, and surgery again. But now with a spark? *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19(6):1004-5.

Ghaemi M, Hilker R, Rudolf J, Sobesky J e Heiss WD. Differentiating multiple system atrophy from Parkinson's disease: contribution of striatal and midbrain MRI volumetry and multi-tracer PET imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(5):517-23.

Ghika J, Villemure JG, Fankhauser H, Favre J, Assal G e Ghika-Schmid F. Efficiency and safety of bilateral contemporaneous pallidal stimulation (deep brain stimulation) in levodopa-responsive patients with Parkinson's disease with severe motor fluctuations: a 2-year follow-up review. *J Neurosurg*. 1998;89(5):713-8.

Golbe LI, Di Iorio G, Bonavita V, Miller DC e Duvoisin RC. A large kindred with autosomal dominant Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1990;27(3):276-82.

Greenstein B e Greenstein A. Color Atlas of Neuroscience: Neuroanatomy and Neurophysiology. ed. Stuttgart - New York: Thieme; 2000.

Gross RE e Lozano AM. Advances in neurostimulation for movement disorders. *Neurol Res*. 2000;22(3):247-58.

Guridi J, Rodriguez-Oroz MC, Lozano AM, Moro E, Albanese A, Nuttin B, Gybels J, Ramos E e Obeso JA. Targeting the basal ganglia for deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Neurology*. 2000;55(12 Suppl 6):S21-8.

Hajnal JV, Myers R, Oatridge A, Schwieso JE, Young IR e Bydder GM. Artifacts due to stimulus correlated motion in functional imaging of the brain. *Magn Reson Med*. 1994;31(3):283-91.

Hamani C e Lozano AM. Physiology and pathophysiology of Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;991:15-21.

Hamani C, Saint-Cyr JA, Fraser J, Kaplitt M e Lozano AM. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain*. 2004;127(Pt 1):4-20.

Hariz MI, Shamsgovara P, Johansson F, Hariz G e Fodstad H. Tolerance and tremor rebound following long-term chronic thalamic stimulation for Parkinsonian and essential tremor. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1999;72(2-4):208-18.

Harrington DL, Haaland KY e Hermanowicz N. Temporal processing in the basal ganglia. *Neuropsychology*. 1998;12(1):3-12.

Haslinger B, Boecker H, Buchel C, Vesper J, Tronnier VM, Pfister R, Alesch F, Moringlane JR, Krauss JK, Conrad B, Schwaiger M e Ceballos-Baumann AO. Differential modulation of subcortical target and cortex during deep brain stimulation. *Neuroimage*. 2003;18(2):517-24.

Haslinger B, Erhard P, Kampfe N, Boecker H, Rummeny E, Schwaiger M, Conrad B e Ceballos-Baumann AO. Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa. *Brain*. 2001;124(Pt 3):558-70.

Haslinger B, Kalteis K, Alesch F, Boecker H e Ceballos-Baumann A. Subthalamic stimulation in Parkinson's disease modulates motor cortex. *Neuroimage*. 2004;Proceedings HBM 2004.

Hershey T, Revilla FJ, Wernle AR, McGee-Minnich L, Antenor JV, Videen TO, Dowling JL, Mink JW e Perlmuter JS. Cortical and subcortical blood flow

effects of subthalamic nucleus stimulation in PD. *Neurology*. 2003;61(6):816-821.

Hirabayashi H, Tengvar M e Hariz MI. Stereotactic imaging of the pallidal target. *Mov Disord*. 2002;17 Suppl 3:S130-4.

Hosobuchi Y, Adams JE e Rutkin B. Chronic thalamic and internal capsule stimulation for the control of central pain. *Surg Neurol*. 1975;4(1):91-2.

Houeto JL, Mesnage V, Welter ML, Mallet L, Agid Y e Bejjani BP. Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease: two-year follow-up. *Neurology*. 2003;60(1):154-5; author reply 154-5.

Hubble JP, Busenbark KL, Wilkinson S, Penn RD, Lyons K e Koller WC. Deep brain stimulation for essential tremor. *Neurology*. 1996;46(4):1150-3.

Hutchinson M e Raff U. Structural changes of the substantia nigra in Parkinson's disease as revealed by MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21(4):697-701.

Iansek R, Rosenfeld JV, Huxham FE, Feniger H e Huxham F. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease
Physiological localisation in functional neurosurgery for movement disorders: a simple approach. *Med J Aust*. 2002;177(3):142-6.

Ilinsky IA e Kultas-Ilinsky K. Motor thalamic circuits in primates with emphasis on the area targeted in treatment of movement disorders. *Mov Disord*. 2002;17 Suppl 3:S9-14.

Ito K, Morrish PK, Rakshi JS, Uema T, Ashburner J, Bailey DL, Friston KJ e Brooks DJ. Statistical parametric mapping with 18F-dopa PET shows bilaterally reduced striatal and nigral dopaminergic function in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66(6):754-8.

Jack Jr. CR, Lexa FJ, Traojanowski JQ, Braffman BH e Atlas SW. Normal Aging, Dementia, and Neurodegenerative Disease. In: editor.editors. *Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine*. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 1177-1240.

Jankovic J. Complications and limitations of drug therapy for Parkinson's disease. *Neurology*. 2000;55(12 Suppl 6):S2-6.

Jech R, Urgosik D, Tintera J, Nebuzelsky A, Krasensky J, Liscak R, Roth J e Ruzicka E. Functional magnetic resonance imaging during deep brain stimulation: a pilot study in four patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2001;16(6):1126-32.

Jech R, Urgosik D, Tintera J, Vymazal J e Ruzicka E. Deep Brain Stimulation of the subthalamic (STN) and ventral intermedius (Vim) nucleus of thalamus during fMRI. *Neuroimage*. 2003;Proceedings HBM 2003(2):poster #1156.

Jones M, Hewson-Stoate N, Martindale J, Redgrave P e Mayhew J. Nonlinear coupling of neural activity and CBF in rodent barrel cortex. *Neuroimage*. 2004;22(2):956-65.

Jueptner M e Krukenberg M. Motor system: cortex, basal ganglia, and cerebellum. *Neuroimaging Clin N Am*. 2001;11(2):203-19, viii.

Jueptner M, Ottinger S, Fellows SJ, Adamschewski J, Flerich L, Muller SP, Diener HC, Thilmann AF e Weiller C. The relevance of sensory input for the cerebellar control of movements. *Neuroimage*. 1997;5(1):41-8.

Jueptner M e Weiller C. A review of differences between basal ganglia and cerebellar control of movements as revealed by functional imaging studies. *Brain*. 1998;121 (Pt 8):1437-49.

Kim B, Boes JL, Bland PH, Chenevert TL e Meyer CR. Motion correction in fMRI via registration of individual slices into an anatomical volume. *Magn Reson Med*. 1999;41(5):964-72.

Kim DS, Ronen I, Olman C, Kim SG, Ugurbil K e Toth LJ. Spatial relationship between neuronal activity and BOLD functional MRI. *Neuroimage*. 2004;21(3):876-85.

Kleiner-Fisman G, Saint-Cyr JA, Miyasaki J, Lozano A e Lang AE. Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease. *Neurology*. 2002;59(8):1293-4; author reply 1294.

Kolata G. Monkey model of Parkinson's disease. *Science*. 1983;220(4598):705.

Koller W, Pahwa R, Busenbark K, Hubble J, Wilkinson S, Lang A, Tuite P, Sime E, Lazano A, Hauser R, Malapira T, Smith D, Tarsy D, Miyawaki E, Norregaard T, Kormos T e Olanow CW. High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. *Ann Neurol*. 1997;42(3):292-9.

Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Benazzouz A e Benabid AL. Inhibition of levodopa effects by internal pallidal stimulation. *Mov Disord*. 1998;13(4):648-52.

Kumar R, Lang AE, Rodriguez-Oroz MC, Lozano AM, Limousin P, Pollak P, Benabid AL, Guridi J, Ramos E, van der Linden C, Vandewalle A, Caemaert J, Lannoo E, van den Abbeele D, Vingerhoets G, Wolters M e Obeso JA.

Deep brain stimulation of the globus pallidus pars interna in advanced Parkinson's disease. *Neurology*. 2000;55(12 Suppl 6):S34-9.

Kumar R, Lozano AM, Kim YJ, Hutchison WD, Sime E, Halket E e Lang AE. Double-blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Neurology*. 1998;51(3):850-5.

Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R e *et al.* Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(12):5675-9.

Lang AE, Kleiner-Fisman G, Saint-Cyr JA, Miyasaki J e Lozano A. Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease: two-year follow-up - comment. *Neurology*. 2003;60(1):154-5; author reply 154-5.

Lang AE e Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med*. 1998;339(15):1044-53.

Langston JW, Ballard P, Tetrud JW e Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*. 1983;219(4587):979-80.

Leiros da Costa MD, Gonçalves LR, Barbosa ER e Bacheschi LA. Alterações de neuroimagem no parkinsonismo: estudo de cinco casos. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(2-B):381-386.

Levy AL, Schaewe TJ, Miller MI, Smith KR, Hammoud AM, Henderson JM, Joshi S, Mark KE, Sturm CD, McDurmont LL, Jr. e Bucholz RD. An Internet-connected, patient-specific, deformable brain atlas integrated into a surgical navigation system. *J Digit Imaging*. 1997;10(3 Suppl 1):231-7.

Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D e Benabid AL. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 1998;339(16):1105-11.

Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, Perret JE e Benabid AL. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet*. 1995;345(8942):91-5.

Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T e Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*. 2001;412(6843):150-7.

Loubinoux I, Boulanouar K, Ranjeva JP, Carel C, Berry I, Rascol O, Celsis P e Chollet F. Cerebral functional magnetic resonance imaging activation modulated by a single dose of the monoamine neurotransmission enhancers

fluoxetine and fenozolone during hand sensorimotor tasks. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1999;19(12):1365-75.

Lozano AM. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2001;7(3):199-203.

Machado ABM. Neuroanatomia Funcional. ed. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu; 1988.

Maillard L, Ishii K, Bushara K, Waldvogel D, Schulman AE e Hallett M. Mapping the basal ganglia: fMRI evidence for somatotopic representation of face, hand, and foot. *Neurology.* 2000;55(3):377-83.

Marquart M, Birn R e Haughton V. Single- and multiple-event paradigms for identification of motor cortex activation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21(1):94-8.

Martin JH. Neuroanatomia: Texto e Atlas. ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1998.

Matsumoto K, Shichijo F e Fukami T. Long-term follow-up review of cases of Parkinson's disease after unilateral or bilateral thalamotomy. *J Neurosurg.* 1984;60(5):1033-44.

Mattay VS, Tessitore A, Callicott JH, Bertolino A, Goldberg TE, Chase TN, Hyde TM e Weinberger DR. Dopaminergic modulation of cortical function in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2002;51(2):156-64.

Maudgil DD. Brain imaging in epilepsy. ed. London: Remedica; 2003.
Mazars G, Merienne L e Cioloca C. Control of dyskinesias due to sensory deafferentation by means of thalamic stimulation. *Acta Neurochir Suppl (Wien).* 1980;30:239-43.

Menon RS, Ogawa S, Hu X, Strupp JP, Anderson P e Ugurbil K. BOLD based functional MRI at 4 Tesla includes a capillary bed contribution: echo-planar imaging correlates with previous optical imaging using intrinsic signals. *Magn Reson Med.* 1995;33(3):453-9.

Metman LV e Mouradian MM. L-Dopa therapy of PD and associated long term motor response complications. In: editor.editors. Parkinson's Disease the treatment options. ed; 2000. p. p.118.

Meyer CH, Hu BS, Nishimura DG e Macovski A. Fast spiral coronary artery imaging. *Magn Reson Med.* 1992;28(2):202-13.

Moonen C e Bandettini PA. Functional MRI. ed. Germany: Springer; 2000.
Morecraft RJ, Louie JL, Herrick JL e Stilwell-Morecraft KS. Cortical innervation of the facial nucleus in the non-human primate: a new

interpretation of the effects of stroke and related subtotal brain trauma on the muscles of facial expression. *Brain*. 2001;124(Pt 1):176-208.

Murata Y, Katayama Y, Oshima H, Kawamata T, Yamamoto T, Sakatani K e Suzuki S. Changes in cerebral blood oxygenation induced by deep brain stimulation: study by near-infrared spectroscopy (NIRS). *Keio J Med*. 2000;49 Suppl 1:A61-3.

Naidich TP, Hof PR, Yousry TA e Yousry I. The motor cortex: anatomic substrates of function. *Neuroimaging Clin N Am*. 2001;11(2):171-93, vii-viii.

Nasser JA, Falavigna A, Alaminos A, Bonatelli A e Ferraz F. [Deep brain stimulation of subthalamic nucleus in Parkinson's disease]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60(1):86-90.

Nieto-Castanon A, Ghosh SS, Tourville JA e Guenther FH. Region of interest based analysis of functional imaging data. *Neuroimage*. 2003;19(4):1303-16.

Nutt JG, Anderson VC, Peacock JH, Hammerstad JP e Burchiel KJ. DBS and diathermy interaction induces severe CNS damage. *Neurology*. 2001;56(10):1384-6.

Obeso JA, Benabid A e Koller W. Deep brain stimulation for Parkinson's disease and tremor. *Neurology*. 2000a;55(12 Suppl 6):S1.

Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, Macias R, Alvarez L, Guridi J, Vitek J e DeLong MR. Pathophysiologic basis of surgery for Parkinson's disease. *Neurology*. 2000b;55(12 Suppl 6):S7-12.

Ogawa S, Lee TM, Nayak AS e Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med*. 1990;14(1):68-78.

Olanow CW, Brin MF e Obeso JA. The role of deep brain stimulation as a surgical treatment for Parkinson's disease. *Neurology*. 2000;55(12 Suppl 6):S60-6.

Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971;9(1):97-113.

Penfield W e Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*. 1938;15:389-443.

Pollak P, Benabid AL, Gross C, Gao DM, Laurent A, Benazzouz A, Hoffmann D, Gentil M e Perret J. Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease. *Rev Neurol (Paris)*. 1993;149(3):175-6.

Raichle ME. Cognitive neuroscience. Bold insights. *Nature*. 2001;412(6843):128-30.

Ramsey NF, van den Brink JS, van Muiswinkel AM, Folkers PJ, Moonen CT, Jansma JM e Kahn RS. Phase navigator correction in 3D fMRI improves detection of brain activation: quantitative assessment with a graded motor activation procedure. *Neuroimage*. 1998;8(3):240-8.

Rao SM, Binder JR, Bandettini PA, Hammeke TA, Yetkin FZ, Jesmanowicz A, Lisk LM, Morris GL, Mueller WM, Estkowski LD e *et al.* Functional magnetic resonance imaging of complex human movements. *Neurology*. 1993;43(11):2311-8.

Rezai AR, Finelli D, Nyenhuis JA, Hrdlicka G, Tkach J, Sharan A, Rugieri P, Stypulkowski PH e Shellock FG. Neurostimulation systems for deep brain stimulation: in vitro evaluation of magnetic resonance imaging-related heating at 1.5 tesla. *J Magn Reson Imaging*. 2002;15(3):241-50.

Rezai AR, Lozano AM, Crawley AP, Joy ML, Davis KD, Kwan CL, Dostrovsky JO, Tasker RR e Mikulis DJ. Thalamic stimulation and functional magnetic resonance imaging: localization of cortical and subcortical activation with implanted electrodes. Technical note. *J Neurosurg*. 1999;90(3):583-90.

Rezai AR, Phillips M, Baker KB, Sharan AD, Nyenhuis J, Tkach J, Henderson J e Shellock FG. Neurostimulation system used for deep brain stimulation (DBS): MR safety issues and implications of failing to follow safety recommendations. *Invest Radiol*. 2004;39(5):300-3.

Righini A, Antonini A, De Notaris R, Bianchini E, Meucci N, Sacilotto G, Canesi M, De Gaspari D, Triulzi F e Pezzoli G. MR imaging of the superior profile of the midbrain: differential diagnosis between progressive supranuclear palsy and Parkinson disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25(6):927-32.

Rogano LA, Assis M e Teixeira MJ. [Horner syndrome after stereotactic Parkinson disease surgery]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(2A):248-9.

Roland PE. Brain activation. ed. New York: Wiley-Liss; 1993.

Rombouts SA, Barkhof F, Hoogenraad FG, Sprenger M, Valk J e Scheltens P. Test-retest analysis with functional MR of the activated area in the human visual cortex. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997;18(7):1317-22.

Sabatini U, Boulanouar K, Fabre N, Martin F, Carel C, Colonnese C, Bozzao L, Berry I, Montastruc JL, Chollet F e Rascol O. Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study. *Brain*. 2000;123 (Pt 2):394-403.

Samuel M, Ceballos-Baumann AO, Blin J, Uema T, Boecker H, Passingham RE e Brooks DJ. Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements. A PET study. *Brain*. 1997;120 (Pt 6):963-76.

Schaltenbrand G e Wahren W. Atlas for Stereotaxy of the Human Brain. ed. New York: Georg Thieme; 1977.

Schueler BA, Parrish TB, Lin JC, Hammer BE, Pangrle BJ, Ritenour ER, Kucharczyk J e Truwit CL. MRI compatibility and visibility assessment of implantable medical devices. *J Magn Reson Imaging*. 1999;9(4):596-603.

Schwartz WJ, Smith CB, Davidsen L, Savaki H, Sokoloff L, Mata M, Fink DJ e Gainer H. Metabolic mapping of functional activity in the hypothalamo-neurohypophysial system of the rat. *Science*. 1979;205(4407):723-5.

Shellock FG e Crues JV. MR Procedures: Biologic Effects, Safety, and Patient Care. *Radiology*. 2004.

Shinagawa H, Ono T, Ishiwata Y, Honda E, Sasaki T, Taira M, Iriki A e Kuroda T. Hemispheric dominance of tongue control depends on the chewing-side preference. *J Dent Res*. 2003;82(4):278-83.

Simmons A, Moore E e Williams SC. Quality control for functional magnetic resonance imaging using automated data analysis and Shewhart charting. *Magn Reson Med*. 1999;41(6):1274-8.

Spiegel J, Fuss G, Backens M, Reith W, Magnus T, Becker G, Moringlane JR e Dillmann U. Transient dystonia following magnetic resonance imaging in a patient with deep brain stimulation electrodes for the treatment of Parkinson disease. Case report. *J Neurosurg*. 2003;99(4):772-4.

Stehling MK, Turner R e Mansfield P. Echo-planar imaging: magnetic resonance imaging in a fraction of a second. *Science*. 1991;254(5028):43-50.

Su PC, Tseng HM, Liu HM, Yen RF e Liou HH. Subthalamotomy for advanced Parkinson disease. *J Neurosurg*. 2002;97(3):598-606.

Tada Y. [Motor association cortex activity in Parkinson's disease--a functional MRI study]. *Rinsho Shinkeigaku*. 1998;38(8):729-35.

Talairach J e Tournoux P. Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain : 3-Dimensional Proportional System : An Approach to Cerebral Imaging. In: Thieme Medical Pub; 1988. p. 122.

Taniwaki T, Okayama A, Yoshiura T, Nakamura Y, Goto Y, Kira J e Tobimatsu S. Reappraisal of the motor role of Basal Ganglia: a functional magnetic resonance image study. *J Neurosci*. 2003;23(8):3432-8.

Teive HA. [Charcot's contribution to Parkinson's disease]. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998;56(1):141-5.

Teixeira MJ e Fonoff ET. Tratamento Cirúrgico da Doença de Parkinson. *Rev Med (São Paulo)*. 2004;83(1-2):1-16.

Thobois S, Corvaisier S, Mertens P, Di Guardo C, Mollion H, Guenot M, Rochefort F, Chazot G, Sindou M e Broussolle E. The timing of antiparkinsonian treatment reduction after subthalamic nucleus stimulation. *Eur Neurol*. 2003;49(1):59-63.

Thulborn KR, Waterton JC, Matthews PM e Radda GK. Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochim Biophys Acta*. 1982;714(2):265-70.

Tracy JI, Faro SS, Mohammed FB, Pinus AB, Madi SM e Laskas JW. Cerebellar mediation of the complexity of bimanual compared to unimanual movements. *Neurology*. 2001;57(10):1862-9.

Ugurbil K, Toth L, Kim DS, Harel N, Lee SP, Nagaoka T e Kim SG. How accurate is magnetic resonance imaging of brain function? Origin of negative blood oxygenation level-dependent fMRI signals. *Trends Neurosci*. 2003;26(2):108-14.

Vesper J, Klostermann F, Stockhammer F, Funk T e Brock M. Results of chronic subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a 1-year follow-up study. *Surg Neurol*. 2002;57(5):306-11; discussion 311-3.

Vilela Filho O e da Silva DJ. Unilateral subthalamic nucleus lesioning: a safe and effective treatment for Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60(4):935-48.

Vingerhoets FJ, Villemure JG, Temperli P, Pollo C, Pralong E e Ghika J. Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease: two-year follow-up. *Neurology*. 2002;58(3):396-401.

Vitek JL. Mechanisms of deep brain stimulation: excitation or inhibition. *Mov Disord*. 2002;17 Suppl 3:S69-72.

Vlieger EJ, Lavini C, Majoie CB e den Heeten GJ. Reproducibility of functional MR imaging results using two different MR systems. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24(4):652-7.

Volkman J, Allert N, Voges J, Weiss PH, Freund HJ e Sturm V. Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced PD. *Neurology*. 2001;56(4):548-51.

Weikert S, Freyer D, Weih M, Isaev N, Busch C, Schultze J, Megow D e Dirnagl U. Rapid Ca^{2+} -dependent NO-production from central nervous system cells in culture measured by NO-nitrite/ozone chemoluminescence. *Brain Res.* 1997;748(1-2):1-11.

Weiller C, Juptner M, Fellows S, Rijntjes M, Leonhardt G, Kiebel S, Muller S, Diener HC e Thilmann AF. Brain representation of active and passive movements. *Neuroimage.* 1996;4(2):105-10.

Williams SCR, Simmons A, Andrew CM, Brammer MJ, Bullmore ET e Rabe-Hesketh S. Brain Activation studies using Magnetic Resonance Imaging. In: editor.editors. *Magnetic Resonance Spectroscopy and Imaging in Neurochemistry (Advances in Neurochemistry)*. ed. New York: Plenum Press; 1997. p. 436.

Windels F, Bruet N, Poupard A, Urbain N, Chouvet G, Feuerstein C e Savasta M. 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.

Xiong J, Parsons LM, Gao JH e Fox PT. Interregional connectivity to primary motor cortex revealed using MRI resting state images. *Hum Brain Mapp.* 1999;8(2-3):151-6.

Yacoub E e Hu X. Detection of the early negative response in fMRI at 1.5 Tesla. *Magn Reson Med.* 1999;41(6):1088-92.

Yamamoto T, Katayama Y, Fukaya C, Kurihara J, Oshima H e Kasai M. Thalamotomy caused by cardioversion in a patient treated with deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2000;74(2):73-82.

Yetkin FZ, Haughton VM, Cox RW, Hyde J, Birn RM, Wong EC e Prost R. Effect of motion outside the field of view on functional MR. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996;17(6):1005-9.

Yetkin FZ, Mueller WM, Hammeke TA, Morris GL, 3rd e Haughton VM. Functional magnetic resonance imaging mapping of the sensorimotor cortex with tactile stimulation. *Neurosurgery.* 1995;36(5):921-5.

Young AB e Penney JB, Jr. Biochemical and Functional Organization of the Basal Ganglia. In: editor.editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 1-10.

Yousry I, Naidich TP e Yousry TA. Functional magnetic resonance imaging: factors modulating the cortical activation pattern of the motor system. *Neuroimaging Clin N Am.* 2001;11(2):195-202, viii.

10 Apêndices