

# **Análise da mortalidade e fatores associados em doentes com doença de Parkinson submetidos a cirurgia de estimulação cerebral profunda**

Diogo Miguel Maduro Pereira

**D**

**2021**



**Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto**  
**Mestrado Integrado em Medicina**

**Análise da mortalidade e fatores associados em doentes  
com doença de Parkinson submetidos a cirurgia de  
estimulação cerebral profunda**

**Estudante: Diogo Miguel Maduro Pereira**

**Endereço correio eletrónico: diogomadpereira@gmail.com**

**Orientador: Doutor Fernando Alexandre Pereira Mendes**

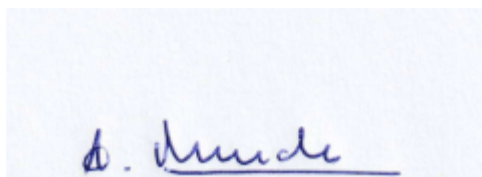
**Coorientador: Dr. Diogo Miguel Cunha da Costa**

**Junho de 2021**

Diogo Miguel Cunha Costa

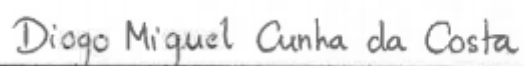
---

Estudante

A rectangular image showing a handwritten signature in blue ink that reads "D. Munde".

---

Orientador

A rectangular image showing a handwritten signature in black ink that reads "Diogo Miguel Cunha da Costa".

---

Coorientador

## Agradecimentos

Este trabalho é o culminar de muitos anos de estudo, com todos os seus altos e baixos, certezas dúbias e incertezas, alegrias e tristezas. Este caminho só foi possível de percorrer com o contributo de muitas pessoas, sem as quais não seria certamente possível chegar a bom porto.

Ao meu orientador, Doutor Alexandre Mendes, pela confiança nas minhas capacidades, por me dar a oportunidade de ser seu orientando e pela disponibilidade ao longo de todo o ano. O conhecimento e ensinamentos transmitidos levo comigo para o resto da vida.

Ao meu coorientador, Dr. Diogo Costa, que se mostrou sempre disponível para me ajudar em tudo o que fosse necessário, criticando sempre de forma positiva quando conveniente, sempre com vista à realização do melhor trabalho possível.

Ao Dr. Rui Felgueiras, que para além dos muitos conhecimentos transmitidos durante o tempo em que foi meu professor, sempre me deu confiança e me indicou o caminho numa fase em que ainda não tinha certo aquilo que iria fazer no âmbito desta unidade curricular.

À Doutora Sara Cavaco, pelos conhecimentos transmitidos e pela crítica na realização deste trabalho, mostrando-se sempre disponível durante todo o processo.

Ao Professor Rui Magalhães, pelo rigor e pela constante disponibilidade no tratamento estatístico dos dados deste trabalho, pela sua boa disposição característica e muita paciência ao longo de todo o trajeto. Sem a sua contribuição seria impossível a realização deste trabalho.

Aos meus amigos, muitos deles, que me acompanham desde o início da vida, outros, que fui conhecendo pelo caminho, que estiveram sempre ao meu lado.

À minha Maria Inês, pelo carinho, que sempre me ajudou em tudo, e pela paciência nos momentos de maior *stress*.

À minha família e aos meus padrinhos, em especial à minha mãe, pelo apoio constante e incondicional. São eles os verdadeiros motivos e razão do sucesso em tudo o que alcancei e no que espero alcançar.

## Resumo

**Introdução:** A doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa em que ocorre perda de neurónios dopaminérgicos da substância *niegra* e acumulação anormal de alfa-sinucleína agregada nos tecidos cerebrais e que se apresenta com diminuição da capacidade motora. A estimulação cerebral profunda é um procedimento cirúrgico em que se promove uma modulação da atividade neurológica por estimulação elétrica em doentes devidamente selecionados com melhoria sintomatológica.

**Objetivos:** O conhecimento sobre a mortalidade a longo prazo e os fatores associados em doentes submetidos a este procedimento é ainda limitado, com poucas publicações até ao momento sobre o tema. Adquirir mais informação sobre este tema é o objetivo deste trabalho.

**Métodos:** Foram incluídos 100 doentes de Parkinson (2 excluídos) submetidos a estimulação cerebral profunda de forma consecutiva, com um tempo médio de seguimento de aproximadamente 8 anos.

**Resultados:** Verificaram-se 19 óbitos (mortalidade global de 19%), com a primeira morte a ocorrer ao fim de 31 meses e uma estimativa de sobrevivência média pós procedimento de 13,4 anos. O tempo médio de morte após a cirurgia foi de 9,3 anos. A taxa de sobrevivência foi de 100% primeiro e segundo anos, 97,7% aos 3 anos, 95,9% aos 5 anos e 88,3% aos 8 anos. A idade média de surgimento da DP foi de  $45,5 \pm 9,4$  anos e a idade média de cirurgia foi de  $57,6 \pm 8,2$  anos. As principais causas de morte verificadas foram as respiratórias, a doença de Parkinson avançada e de forma súbita. Verificaram-se diferenças entre a população falecida e os sobreviventes nos valores obtidos da escala UPDRS III sem estimulação e sem medicação e na Escala de Schwab & England para atividades de vida diária sem estimulação e sem medicação, sem que no entanto houvesse uma correlação verificada pelo modelo de regressão de Cox.

**Conclusões:** Com base neste trabalho podemos concluir que a estimulação cerebral profunda apresenta bons resultados na sobrevivência a longo prazo no tratamento da doença de Parkinson, com uma melhoria significativa nos testes motores relativos à escala UPDRS III após a cirurgia. A causa de morte mais relatada foram problemas respiratórios.

## Abstract

**Background:** Parkinson's disease is a neurodegenerative disease in which there's a loss of dopaminergic neurons in the *substantia nigra* and abnormal accumulation of alfa-synoclein in the cerebral tissues associated with a loss of motor capacity. Deep brain stimulation is a cirurgic procedure that promotes a modulation of the neurologic activity by electric stimulation in selected patients that is associated with clinical improvement.

**Objectives:** The long-term data about the mortality and associated factors in patients undergoing deep brain stimulation is still limited, with few publications until the moment. This work's objective is to get more information about this subject.

**Methods:** 100 consecutive patients with Parkinson's disease (2 excluded) undergone deep brain stimulation, with a mean follow-up of approximately 8 years.

**Results:** 19 deaths were registered (19% of global mortality), first death occurring at 31 months after procedure. A mean survival of 13,4 years after the procedure was estimated. Mean survival time registered in the deceased patients after cirurgy was 9,3 years. Survival was 100% in the first 2 years, 97,7% at 3 years, 95,9% at 5 years and 88,3% at 8 years. Mean age at disease onset was  $45,5 \pm 9,4$  years and mean age of cirurgy was  $57,6 \pm 8,2$  years. The main causes of death were respiratory problems, advanced Parkinson's disease and acute events. The deceased population had worse UPDRS III and Schwab & England scores before procedure without medication, but no correlation was made using univariate Cox analyses.

**Conclusions:** With this study we can conclude that the deep brain stimulation has a good outcome in the long-term survival of Parkinson's patients and has a significative improvement in the motor scores (using UPDRS III scale) after cirurgy. The main cause o death were respiratory problems.

## Lista de Abreviaturas

CHUP – Centro Hospitalar da Universidade do Porto

DBS - *Deep brain stimulation* (estimulação cerebral profunda)

DP - doença de Parkinson

IC - intervalo de confiança

HR - *Hazard Ratio*

H&Y - escala Hoehn & Yahr

OFF MED - sem medicação

OFF STIM - sem estimulação

ON MED - com medicação

ON STIM - com estimulação

SD - *standard deviation* (desvio padrão)

S&E- escala de Schwab & England

STN-DBS - *subthalamic nucleus deep brain stimulation* (DBS do núcleo subtalâmico)

UPDRS - *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*

## Índice

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| <b>Agradecimentos.....</b>        | <b>i</b>   |
| <b>Resumo .....</b>               | <b>ii</b>  |
| <b>Abstract.....</b>              | <b>iii</b> |
| <b>Lista de Abreviaturas.....</b> | <b>iv</b>  |
| <b>Lista de Tabelas.....</b>      | <b>vi</b>  |
| <b>Lista de Figuras .....</b>     | <b>vi</b>  |
| <b>Introdução .....</b>           | <b>1</b>   |
| <b>Pacientes e Métodos .....</b>  | <b>4</b>   |
| <b>Resultados.....</b>            | <b>5</b>   |
| <b>Discussão.....</b>             | <b>7</b>   |
| <b>Conclusões .....</b>           | <b>9</b>   |
| <b>Bibliografia.....</b>          | <b>10</b>  |

## **Lista de Tabelas**

|                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela I</b> - Caracterização global da população submetida a DBS. ....       | 12 |
| <b>Tabela II</b> - Caracterização dos óbitos/sobreviventes. ....                 | 13 |
| <b>Tabela III</b> - Causas de morte e comorbilidades dos óbitos registrados..... | 14 |

## **Lista de Figuras**

|                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1</b> - Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier para a população em estudo. .... | 15 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## Introdução

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum e tem vindo a aumentar a sua prevalência nas últimas décadas.[1] Surge geralmente entre os 50 e os 80 anos de idade, com um pico na sétima década de vida.[2] É uma doença com maior incidência no sexo masculino (1.4 para 1.0).[3] Apesar de existirem estudos que indicam o fator genético como responsável pelo surgimento da doença em alguns casos, 90% das vezes não existe causa genética identificável pelo que 90% dos casos são atribuídos a outros fatores, como ambientais e epigenéticos.[4] A evidência indica que o traumatismo craniano, a exposição a pesticidas agrícolas e a outras toxinas como o manganésio levam a um risco aumentado de doença de Parkinson esporádica.[3]

Na DP ocorre perda de neurónios dopaminérgicos da substância *niegra* e ocorre acumulação anormal de alfa-sinucleína agregada nos tecidos cerebrais, pertencendo por isso ao grupo das sinucleinopatias.[5] Clinicamente caracteriza-se pela presença de sintomas motores como a bradicinesia, tremor de repouso e rigidez associados a um conjunto de sintomas não-motores, por exemplo, neuropsiquiátricos, cognitivos e disautonómicos.[6] Com recurso a uma meta-análise de estudos *pos-mortem* chegou-se à conclusão que as doentes com DP vivem geralmente entre 6,9 e 14,3 anos após o diagnóstico da doença, sendo no entanto o prognóstico bastante variável, com um rácio de mortalidade entre 1.2 e 2.4 em relação à população sem a doença.[7] A maioria das causas de morte são semelhantes à restante população, acabando por morrer de outras causas antes que exista um estadio mais avançado da doença e nos indivíduos em que a DP pode contribuir para a morte a pneumonia de aspiração é a causa mais comum.[7]

Os tratamentos existentes para a DP incluem os farmacológicos, como a levodopa e os agonistas da dopamina, usados habitualmente numa primeira fase para controlo dos sintomas.[8] Numa fase avançada da doença, em que o controlo sintomático obtido não é satisfatório apesar da otimização da medicação, existem várias alternativas terapêuticas disponíveis; uma dessas alternativas é a estimulação cerebral profunda (*deep brain stimulation* – DBS).[9]

A DBS é um método cirúrgico para o tratamento sintomático da DP no seu estadio avançado.[10] Escolhendo como alvo uma estrutura dos gânglios da base, como o núcleo subtalâmico ou o globo pálido interno, vai promover uma modulação da atividade neuronal por estimulação elétrica dessas estruturas cerebrais, que pode ser regulada externamente em função dos sintomas do doente.[11] É considerada uma opção terapêutica eficaz e segura para doentes com DP e incapacidade apesar da terapêutica médica, devido a complicações motoras ou a tremor

resistente ao tratamento médico.[12] Trata-se de um procedimento que mostrou estar associado a bom controlo sintomático e uma melhoria da qualidade de vida em doentes bem selecionados.[13] O benefício global deste procedimento tende a decrescer com a progressão natural da doença, no entanto considera-se relativamente estável e positivo a curto (6 meses e 1 ano) e médio (até 5 anos) prazos, especialmente quando o estado motor é comparado entre a estimulação e o pré-operatório sem o efeito da medicação.[14] No entanto, em doentes com DP tratados com DBS, o conhecimento da mortalidade e de causas associadas a longo prazo é ainda muito limitado.[15]

A mortalidade reportada nos doentes com STN-DBS varia entre diferentes estudos, dependente do período de seguimento. Assim, as taxas de mortalidade encontram-se entre 1% e 3% aos 2 a 3 anos (Scelzo, Schupbach), entre 10% e 17% aos 6 anos (Toft, Ngoga), rondando os 30% aos 10 a 12 anos nos estudos com maior período de seguimento (Lau, Henriksen).[15-20] Existem diversos estudos que tentam comparar a mortalidade em doentes com DP sujeitos a DBS e em doentes sob terapêutica médica e na sua maioria, apesar de existir melhoria da sintomatologia a curto e médio prazo nos doentes com DBS, não existe evidência de diferenças significativas ao nível da mortalidade.[15, 21]

As causas de morte reportadas em doentes com DP sob DBS são variadas, e refletem em muitos casos as mesmas dos doentes com DP não operados. Entre as mais frequentes contam-se as infeções respiratórias (Ryu, Rocha, Henriksen), a doença cerebrovascular, como os acidentes vasculares cerebrais isquémicos e as hemorragias cerebrais, e as cardiovasculares, como os enfartes agudos do miocárdio, as duas últimas também frequentes na população em geral (Schupbach, Rocha, Ngoga).[15, 16, 18, 22, 23] Em muitos casos, a morte é tida como resultante da progressão da doença, sem outra especificação (Schupbach, Henriksen, Lau).[16-18] É ainda de assinalar um contributo importante para a mortalidade de causas psiquiátricas, incluindo suicídios ou acidentes em contexto de estados hipomaniacos (Schupbach, Ryu, Wider, Toft, Lau), de acidentes, incluindo afogamentos, quedas e acidentes de viação (Ryu, Rocha, Scelzo), e do fenómeno de morte súbita na DP (Schupbach, Lau).[15, 17, 19, 20, 22-24] Outras causas reportadas frequentemente incluem gastro-intestinais (isquemia mesentérica, peritonite, insuficiência hepática) (Schupbach, Ryu, Rocha), neoplásicas (Henriksen, Lau) e problemas resultantes da imobilidade como tromboembolismo pulmonar (Henriksen, Wider).[15-17, 22-24]

O contributo de complicações cirúrgicas na mortalidade destes doentes, como hemorragias peri ou pós-operatórias ou infeções do material de estimulação, revela-se baixo (Weaver, Toft, Wider).[20, 24, 25]

Os fatores preditores de mortalidade em doentes com DP sob STN-DBS descritos incluem fatores demográficos e sintomas motores e cognitivos da doença. O sexo masculino é consistentemente reportado como associado a uma maior mortalidade (Schupbach, Rocha, Ryu, Henriksen), bem como idade mais avançada à data da cirurgia (Rocha, Henriksen, Wider, Toft).[15, 16, 20, 22-24] Está descrita associação entre mortalidade e a presença de deterioração cognitiva (Schupbach), de alucinações visuais (Ryu, Henriksen), de admissão em lar (Ryu, Henriksen), de um menor benefício motor com a cirurgia (Rocha), de maior gravidade motora da doença na avaliação pré-operatória (Toft) e de uma maior gravidade dos sintomas axiais (Lau).[15-17, 20, 23]

Pelo grande benefício clínico e comprovada segurança desta técnica, são poucos os estudos que comparam diretamente grupos de doentes com DP sob STN-DBS e sem STN-DBS, dado que se tornou, na maioria dos casos, a melhor opção terapêutica na fase avançada da DP. Alguns estudos com grupos de controlo constituídos por doentes com indicação cirúrgica que recusaram tratamento com STN-DBS ou grupos controlo não-operados retirados de bases de dados populacionais, indiciam que o benefício do tratamento cirúrgico se poderá estender não só a um melhor controlo sintomático mas também a um aumento da sobrevida (Weaver, Ngoga), embora esta observação não esteja presente em todos os estudos (Malknecht, Schupbach).[15, 18, 25, 26]

Têm sido reportadas diferenças nas principais causas de morte entre doentes operados e não-operados, com sugestão de uma diminuição do número de mortes por pneumonia ou um maior contributo de mortes por acidente e complicações psiquiátricas nos doentes com DBS (Weaver, Ngoga).[18, 25]

O objetivo deste trabalho é estudar a mortalidade num grupo de doentes com DP submetidos a DBS, com um período de seguimento longo, identificando as principais causas de morte e fatores preditivos de mortalidade.

## Pacientes e Métodos

Foram incluídos, de forma sucessiva, todos os doentes com DP submetidos a cirurgia de DBS no Centro Hospital Universitário do Porto desde fevereiro de 2005 até abril de 2021. O diagnóstico foi feito com base nos critérios do *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank*. Identificaram-se os doentes que tinham falecido através da consulta do Registo de Saúde Electrónico de cada doente, que é atualizado automaticamente aquando da emissão de um certificado de óbito. Os processos clínicos dos doentes foram revistos, sendo recolhidos dados demográficos e clínicos: sexo, data de nascimento, idade de início da DP, idade de diagnóstico, data da cirurgia para DBS, data do óbito, causa do óbito e comorbilidades do paciente.

Todos os doentes foram avaliados por profissionais com experiência em doenças do movimento e no tratamento da DP com DBS. Os doentes realizaram um teste agudo com levodopa no pré-operatório, onde foi aplicada a *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS), partes I, II, III (de que fazem parte itens considerados axiais, os itens 18, 27, 28, 29 e 30 da UPDRS III – fala, levantar da cadeira, postura, estabilidade postural e marcha) e IV, estadio de Hoehn & Yahr e Escala de Schwab & England para as atividades de vida diária em MED OFF e MED ON. A condição MED OFF foi definida como o doente sem medicação anti-parkinsoniana por um período mínimo de 12 horas e o estadio MED ON foi considerada como o estado do doente após o efeito de uma dose eficaz de levodopa. A avaliação pós-operatória foi feita na condição MED OFF com a estimulação ligada (OFF MED/ON STIM) em todos os doentes ao fim de 6 meses, ao fim de 1 ano, e a partir daí anualmente. Neste estudo foram utilizados os valores dos testes da *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS), partes III e IV, os itens axiais (acima especificados), estadio de Hoehn & Yahr, a Escala de Schwab & England para as atividades de vida diária e valores de dose equivalente de levodopa obtidos na primeira avaliação pós cirurgia, sendo que essa avaliação foi obrigatoriamente feita até aos 3 anos após a cirurgia. Como referido, neste intervalo de tempo os valores destes testes são relativamente estáveis.[14] Os valores da dose equivalente de levodopa foram calculados fazendo a conversão de cada um dos fármacos para o equivalente em levodopa.[27]

A informação utilizada é referente ao período de follow-up até abril de 2021 ou até à morte do paciente. Foram excluídos 2 doentes para os quais se perdeu seguimento cuja avaliação não estava completa. As causas de morte foram confirmadas com acesso a dados clínicos ou pela informação fornecida pelos familiares.

Foi feita a descrição da amostra em termos demográficos e clínicos comparando os falecidos com os sobreviventes. Para comparar as variáveis categóricas utilizou-se o teste qui-

quadrado ou o teste de Fisher quando adequado. Utilizou-se o teste *t student* para comparar variáveis contínuas com uma distribuição normal e o teste de Mann-Whitney caso contrário. A normalidade da distribuição das variáveis contínuas foi avaliada utilizando o teste de Shapiro-Wilk. O método de Kaplan-Meier foi utilizado para obter as estimativas da proporção de sobreviventes ao longo do tempo. Utilizou-se o modelo de regressão de Cox para identificar as variáveis preditivas independentes para a morte. Considerou-se um resultado significativo para um valor de  $P < 0,05$ . Como software foi utilizado o IBM® SPSS® Statistics (versão 27.0).

## Resultados

### Características da população

Neste estudo foram incluídos 100 pacientes (de um total de 102, tendo sido excluídos 2 doentes que foram perdidos durante o seguimento) com diagnóstico de DP submetidos a STN-DBS (DBS do núcleo subtalâmico) no CHUP. O período médio de seguimento foi de 96,9 meses (cerca de 8 anos).

64 pacientes submetidos a DBS eram do sexo masculino (64%). A idade média de início dos sintomas da DP foi de  $45,5 \pm 9,4$  (19-61) anos, semelhante à idade do diagnóstico, que foi de  $46,6 \pm 8,4$  (25-61) anos. A idade média na cirurgia foi de  $57,6 \pm 8,2$  anos (33-72). O tempo médio desde o diagnóstico até à cirurgia foi de  $11,1 \pm 5$  anos. O valor da avaliação da UPDRS parte III antes do procedimento foi de  $42,7 \pm 10,8$  (25-82) sem medicação e de  $16 \pm 6$  (5-36) com medicação, que é semelhante ao valor desta avaliação após DBS, na condição com estimulação e sem medicação, que foi de  $16,4 \pm 6,5$  (5-36). Ainda nesta avaliação, a melhoria pós-DBS (na condição com estimulação e sem medicação) relativamente à avaliação pré-DBS sem medicação foi em média de  $26,4 \pm 11,1$  pontos, correspondendo a uma melhoria de  $60,5\% \pm 15,5\%$ . O valor da avaliação da UPDRS parte IV sem medicação antes do procedimento foi de  $8,8 \pm 2,4$  (4-14) e pós-DBS foi de  $1,9 \pm 1,8$  (0-8). Na escala de Schwab & England, os valores médios pré-DBS foram de  $57,4\% \pm 11$  (40-80) na condição *OFF* (sem medicação) e  $90\% \pm 6,4$  (60-100) na condição *ON* (sob o efeito de medicação), sendo o valor médio pós-DBS sem medicação de  $86,7\% \pm 9,9$  (40-100). Relativamente ao valor da pontuação nos itens axiais os valores médios foram de  $7,8 \pm 3,1$  (2-17) pré-DBS sem medicação,  $3,2 \pm 1,6$  (0-9) pré-DBS com medicação e  $3,8 \pm 2,4$  (0-14) pós-DBS (com estimulação e sem medicação). Os valores das avaliações realizadas com recurso à escala Hoehn & Yahr tiveram os valores pré-DBS de  $3,3 \pm 0,6$  (2-5) quando sem medicação e  $2,3 \pm 0,3$  (2-3) com medicação, sendo os valores pós-DBS de  $2,3 \pm 0,4$  (2-4) (com estimulação e sem medicação). A dose equivalente de levodopa pré-DBS era

de  $1548,2 \pm 422,8$  (660-2850) mg/dia, sendo de  $474,7 \pm 262,8$  (0-1150) pós-DBS. A tabela I mostra a caracterização global da população.

### Características dos óbitos

Foram registados 19 óbitos (mortalidade global de 19%; mortalidade/ano de 2,38%) representando um total de 800 pacientes/ano (8 anos x 100 pacientes). Não se verificaram mortes no primeiro mês após o procedimento, com o primeiro óbito a verificar-se após 31 meses.

68,4% eram do sexo masculino, no entanto não se verificaram diferenças significativas relacionadas com o género ( $P = 0,656$ ; IC 95%). Nestes doentes a idade média de início da DP foi  $44,6 \pm 10,6$  (19-61) anos, a idade média de diagnóstico de  $46,5 \pm 9$  (25-61) anos, a idade média na DBS foi de  $60,1 \pm 6,6$  (46-69) anos e o tempo médio desde o diagnóstico até à cirurgia foi de  $13,6 \pm 4,8$  anos.

Nos doentes que faleceram os valores médios da avaliação da UPDRS III antes da DBS foram de  $48,3 \pm 12,6$  (29-70) OFF MED e  $17,3 \pm 7,8$  (5-36) ON MED e depois da DBS foram de  $16,7 \pm 7,4$  (6-36) na condição sem medicação e com estimulação. A melhoria média na UPDRS III nos pacientes que faleceram foi de 62% ligeiramente superior à verificada na população sobrevivente (60%), sem relação significativa com a mortalidade ( $P = 0,690$ , IC=95%). Os valores médios da UPDRS IV antes da DBS foram de  $8,7 \pm 2,4$  (4-12) e  $1,6 \pm 1,4$  (0-8) no pós-operatório. Ao nível da escala de Schwab & England, os valores médios pré-DBS foram de  $51,7\% \pm 7,2$  (40-60) quando sem medicação e  $90\% \pm 0$  quando com medicação, sendo o valor médio pós-DBS de  $82,5\% \pm 12,9$  (40-100). Os valores médios da dose equivalente de levodopa foram de  $1549,4 \pm 508,1$  (660-2330) mg/dia pré-DBS e  $448,1 \pm 299,8$  (0-1150) pós-DBS. No que se refere aos valores médios dos testes axiais, o valor pré-DBS OFF MED foi de  $7,3 \pm 2,6$  (4-14), o valor pré-DBS ON MED foi de  $2,9 \pm 2$  (0-7) e o valor pós-DBS foi de  $3,3 \pm 3$  (1-14). Os valores médios da escala Hoehn & Yahr foram de  $3,2 \pm 0,5$  (2-4) pré-DBS OFF MED,  $2,3 \pm 0,3$  (2-3) pré-DBS ON MED e  $2,3 \pm 0,5$  (2-4) pós-DBS. Os valores da população que faleceu podem ser consultados e comparados com a população sobrevivente na tabela II.

Neste estudo verificou-se diferença significativa entre a população falecida e os sobreviventes nos valores obtidos da escala UPDRS III no pré-operatório na condição OFF MED. No entanto, com recurso a um modelo de regressão de Cox não é possível assumir este fator como preditor de mortalidade (HR = 1,01;  $P = 0,639$ ; IC = 95% (0,97- 1,051)). O valor verificado na Escala de Schwab & England para atividades de vida diária pré-cirurgia sem medicação foi mais baixo nos

doentes que faleceram ( $P=0,035$ ), mas que também não aparenta ser preditor de morte com recurso a um modelo de regressão de Cox ( $HR = 0,999$ ;  $P = 0,976$ ;  $IC = 95\% (0,940- 1,062)$ ).

Relativamente às causas de morte, 1 dos pacientes morreu devido a neoplasia, 6 devido a causa respiratória (31,5%, sendo que 2 deles já cumpriam critérios de DP tardia), 4 devido a DP tardia (no total 5 tinham critérios para DP tardia correspondendo a 26,3%), 3 devido a queda (15,8%), 4 indivíduos morreram de forma súbita (21%) e 1 devido a acidente de viação (5%). As causas de morte, tempos de sobrevivência pós-DBS e comorbilidades associadas podem ser consultadas na tabela III.

Neste estudo a taxa de sobrevivência foi de 100% no primeiro e segundo anos, 97,7% aos 3 aos anos, 95,9% aos 5 anos e 88,3% aos 8 anos. Utilizando uma curva de sobrevivência de Kaplan-Meier (figura 1) foi possível fazer uma estimativa de sobrevivência dos doentes operados, sendo o valor médio obtido de  $13,4 \pm 0,5$  anos. O tempo médio de morte após a cirurgia foi de 9,3 anos.

## Discussão

Com uma base de dados de 100 (2 excluídos) doentes e comparando com outros estudos semelhantes, podemos dizer que este estudo teve uma amostra representativa. Se compararmos com estudos que tiveram tempos de follow-up semelhantes, verificamos que o valor desta amostra é aceitável, tendo mais do que Henriksen et al. ( $n=79$ ) mas menos que Lau et al. ( $n=143$ ), o que ajuda a validar este estudo. [16, 17] Relativamente à mortalidade, verificamos que a mortalidade global deste estudo foi mais baixa relativamente a estes dois estudos (mortalidade relatada por Henriksen foi de 30% e 28,7% por Lau).[16, 17] No entanto este estudo apresenta uma mortalidade global superior relatada por Rocha (8,15%), que também têm uma mortalidade/ano inferior à verificada neste estudo (1,94%), apesar de este estudo ter um período médio de seguimento inferior (50 meses).[22] Quando comparando as mortalidades nos primeiros anos após o procedimento cirúrgico, a mortalidade após 1 ano é menor que a verificada em Scelzo et al. (1%) e menor aos 3 anos que a verificada aos 2 em Shupbach et al. (3%). Aos 5 anos a mortalidade também é menor que a verificada em Toft et al. (10%) e a mortalidade aos 8 anos é menor que a mortalidade aos 6 anos em Ngoga et al. (16%).[15, 18-20] O facto de não se verificar mortalidade peri-operatória é um ponto bastante positivo uma vez que permite inferir sobre uma boa qualidade dos serviços de saúde prestados.

Relativamente às causas de morte, a principal causa de morte neste estudo foram causas respiratórias, nas quais incluímos causas infecciosas e insuficiência respiratória, com cerca de 30%, semelhante ao verificado nos estudos por Ryu, Rocha e Henriksen.[16, 22, 23] A segunda causa de morte mais verificada, com cerca de 26,3%, foi a progressão natural da DP, que também é apontada com causa de morte em outros estudos.[15-17] Há ainda a destacar um elevado número de mortes súbitas, com 4 mortes, correspondendo a 21% do número total, algo que é verificado também por Shupbach (37,5%) e Lau (12,2%).[15, 17] As causas da morte súbita não foram pesquisadas, pelo que é impossível diferenciar entre as causas típicas e uma possível associação com o procedimento cirúrgico. Ao contrário do que acontece em diversos estudos neste não foram verificados óbitos devido a causas psiquiátricas, como o suicídio, o que é um achado bastante positivo ainda que a amostra possa não ter um tamanho suficiente para fazer esta análise de forma segura.[15, 17, 20, 23, 24]

Como fatores preditores de mortalidade, não se verificaram diferenças significativas em relação ao género, contrariando os resultados publicados em alguns artigos.[15, 16, 22, 23] Neste estudo foram verificados valores mais elevados de mortalidade em pacientes com uma maior gravidade nos valores dos testes motores pré-operatórios, nomeadamente da escala UPDRS III, o que vai de encontro ao publicado por Toft et al..[20] Este facto pode levar-nos a pensar que uma maior pontuação em OFF MED, ainda que em ON MED não exista diferença refletindo boa resposta à levodopa, representa maior gravidade da doença e por isso existir maior mortalidade, especialmente se associarmos a que 15,8% das mortes foram devidas a queda. Com uma melhoria de 60,5% na população global e de 62% na população falecida pós-DBS quando comparado com o valor da UPDRS III pré-DBS/OFF MED não se verificaram diferenças significativas neste parâmetro, não deixando, no entanto, de ser um indicador bastante positivo da qualidade e benefícios do procedimento. Além disso, é de destacar que não se verificaram diferenças significativas nos testes axiais realizados (ítems 18, 27, 28, 29 e 30 da UPDRS III – fala, levantar da cadeira, postura, estabilidade postural e marcha), quando seria de esperar alguma associação da mortalidade com os sintomas axiais que reconhecidamente traduzem a progressão da doença; no entanto, os sintomas axiais tinham boa resposta ao tratamento com levodopa, como fator de seleção para a cirurgia e como os valores desses ítems mostra na condição ON MED no pré-operatório, pelo que não terão contribuído para a mortalidade. Verificaram-se também diferenças nos valores obtidos na escala Schwab & England, com a presença de uma mortalidade superior nos doentes com menor autonomia no seu dia a dia no pré-operatório em OFF MED, o que está de acordo com a maior pontuação na escala UPDRS III em OFF MED e na maior gravidade da doença nesses doentes.

O benefício motor encontrado com a DBS, muito semelhante ao obtido com a levodopa no pré-operatório, reflete um bom resultado com a DBS, sendo conhecido que a DBS pode mimetizar o efeito da levodopa quando os elétrodos estão corretamente posicionados e os parâmetros de estimulação estão otimizados.

Como pontos fracos deste estudo, temos o facto de não haver grupo de controlo, semelhante ao verificado em Henriksen e Rocha, e ao contrário do verificado em Lileeng e Weaver.[16, 21, 22, 25] Devido à reconhecida melhoria na qualidade de vida dos pacientes submetidos a DBS, seria discutível a utilização de grupo controlo em pacientes que tivessem os mesmos parâmetros nas avaliações cognitivas e motoras. O facto de no estudo serem utilizados os valores da primeira avaliação após o procedimento dentro de 3 anos também pode introduzir algum tipo de viés, apesar da reconhecida estabilidade a curto e médio prazo verificados. Além disso, a existência de alguns valores em falta para determinadas avaliações diminui o tamanho da amostra e, portanto, a sua validade. Entre as causas para esta ocorrência podemos enumerar o facto de alguns pacientes se esquecerem da consulta e tomarem a medicação no dia da avaliação.

## **Conclusões**

Podemos concluir que a sobrevivência dos doentes com DP avançada submetidos a DBS pode ser bastante elevada, tendo-se verificado uma sobrevivência elevada apesar de a maioria dos doentes submetidos ao procedimento apresentarem uma evolução longa da doença à data da cirurgia. Os testes motores, em específico da UPDRS III, verificaram uma melhoria significativa (60%) após a cirurgia sem recurso a medicação. A mortalidade verificada foi maior em doentes que apresentavam valores mais elevados nos testes motores (UPDRS III em OFF MED) e maiores dificuldades na realização das atividades de vida diárias (Schwab & England para atividades de vida diárias em OFF MED) antes da cirurgia. As causas de mortalidade foram semelhantes às verificadas em estudos passados, verificando-se maior mortalidade devido a causas respiratórias e à evolução da DP, sendo de esperar a existência de doentes em fase tardia da doença devido ao longo tempo de evolução da DP nestes doentes. Futuramente seria importante replicar o impacto da autonomia na realização das atividades diárias na mortalidade verificada, uma vez que este foi o primeiro estudo a encontrar diferenças significativas entre a população que faleceu e sobreviveu nesse aspeto.

## Bibliografia

1. Cabreira, V. and J. Massano, *[Parkinson's Disease: Clinical Review and Update]*. Acta Med Port, 2019. **32**(10): p. 661-670.
2. De Lau, L.M. and M.M. Breteler, *Epidemiology of Parkinson's disease*. The Lancet Neurology, 2006. **5**(6): p. 525-535.
3. Armstrong, M.J. and M.S. Okun, *Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review*. Jama, 2020. **323**(6): p. 548-560.
4. Ascherio, A. and M.A. Schwarzschild, *The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention*. The Lancet Neurology, 2016. **15**(12): p. 1257-1272.
5. Dauer, W. and S. Przedborski, *Parkinson's disease: mechanisms and models*. Neuron, 2003. **39**(6): p. 889-909.
6. Antony, P.M., et al., *The hallmarks of Parkinson's disease*. Febs j, 2013. **280**(23): p. 5981-93.
7. Macleod, A.D., K.S. Taylor, and C.E. Counsell, *Mortality in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis*. Movement Disorders, 2014. **29**(13): p. 1615-1622.
8. Dietrichs, E. and P. Odin, *Algorithms for the treatment of motor problems in Parkinson's disease*. Acta Neurol Scand, 2017. **136**(5): p. 378-385.
9. Deuschl, G., et al., *A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease*. N Engl J Med, 2006. **355**(9): p. 896-908.
10. Lee, P.S., D.J. Crammond, and R.M. Richardson, *Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus and globus pallidus for Parkinson's disease*, in *Current Concepts in Movement Disorder Management*. 2018, Karger Publishers. p. 207-221.
11. Cagnan, H., et al., *Emerging technologies for improved deep brain stimulation*. Nature biotechnology, 2019. **37**(9): p. 1024-1033.
12. Bronstein, J.M., et al., *Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues*. Arch Neurol, 2011. **68**(2): p. 165.
13. Benabid, A.L., et al., *Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease*. The Lancet Neurology, 2009. **8**(1): p. 67-81.
14. Fasano, A., et al., *Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants*. Brain, 2010. **133**(9): p. 2664-2676.
15. Schüpbach, M.W., et al., *Mortality in patients with Parkinson's disease treated by stimulation of the subthalamic nucleus*. Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society, 2007. **22**(2): p. 257-261.
16. Bang Henriksen, M., et al., *Surviving 10 years with deep brain stimulation for Parkinson's disease—a follow-up of 79 patients*. European journal of neurology, 2016. **23**(1): p. 53-61.
17. Lau, B., et al., *Axial symptoms predict mortality in patients with Parkinson disease and subthalamic stimulation*. Neurology, 2019. **92**(22): p. e2559-e2570.
18. Ngoga, D., et al., *Deep brain stimulation improves survival in severe Parkinson's disease*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2014. **85**(1): p. 17-22.
19. Scelzo, E., et al., *Deep brain stimulation in Parkinson's disease: A multicentric, long-term, observational pilot study*. Journal of the neurological sciences, 2019. **405**: p. 116411.
20. Toft, M., et al., *Long-term efficacy and mortality in Parkinson's disease patients treated with subthalamic stimulation*. Movement Disorders, 2011. **26**(10): p. 1931-1934.
21. Lilleeng, B., et al., *Progression and survival in P arkinson's disease with subthalamic nucleus stimulation*. Acta Neurologica Scandinavica, 2014. **130**(5): p. 292-298.
22. Rocha, S., et al., *Long-term mortality analysis in Parkinson's disease treated with deep brain stimulation*. Parkinson's Disease, 2014. **2014**.
23. Ryu, H.-S., et al., *Mortality of advanced Parkinson's disease patients treated with deep brain stimulation surgery*. Journal of the neurological sciences, 2016. **369**: p. 230-235.

24. Wider, C., et al., *Long-term outcome of 50 consecutive Parkinson's disease patients treated with subthalamic deep brain stimulation*. Parkinsonism & related disorders, 2008. **14**(2): p. 114-119.
25. Weaver, F.M., et al., *Survival in patients with Parkinson's disease after deep brain stimulation or medical management*. Movement Disorders, 2017. **32**(12): p. 1756-1763.
26. Mahlkecht, P., et al., *Has deep brain stimulation changed the very long-term outcome of Parkinson's disease? A controlled longitudinal study*. Movement disorders clinical practice, 2020. **7**(7): p. 782-787.
27. Smith, C., *Levodopa dose equivalency: A systematic review*. University of Birmingham: Birmingham Clinical Trials Unit, 2010.

**Tabela I - Caracterização global da população submetida a DBS.**

| Caracterização global da população submetida a DBS |               |
|----------------------------------------------------|---------------|
| Genero masculino:n(%)                              | 64,0          |
| Idade de início de DP (média em anos, SD)          | 45,5(9,4)     |
| Idade de diagnóstico de DP (média em anos, SD)     | 46,6(8,4)     |
| Idade de DBS (média em anos, SD)                   | 57,6(8,2)     |
| UPDRS III Med Off / Stim Off(média, SD)            | 42,7(10,8)    |
| UPDRS III Med On / Stim Off (média,SD)             | 16(6)         |
| UPDRS III Med Off / Stim On (média,SD)             | 16,4(6,5)     |
| UPDRS III melhoria pós DBS (% média,SD)            | 60,5(15,5)    |
| S&E Med Off / Stim Off (média,SD)                  | 57,4(11)      |
| S&E Med On / Stim Off (média,SD)                   | 90(6,4)       |
| S&E Med Off / Stim On (média,SD)                   | 86,7(9,9)     |
| Axiais Med Off / Stim Off (média,SD)               | 7,8(3,1)      |
| Axiais Med On / Stim Off (média,SD)                | 3,2(1,6)      |
| Axiais Med Off / Stim On (média,SD)                | 3,8(2,4)      |
| H&Y Med Off / Stim Off (média,SD)                  | 3,3(0,6)      |
| H&Y Med On / Stim Off (média,SD)                   | 2,3(0,3)      |
| H&Y Med Off / Stim On (média,SD)                   | 2,3(0,4)      |
| UPDRS IV Med Off / Stim Off (média, SD)            | 8,8(2,4)      |
| UPDRS IV Med Off / Stim On (média,SD)              | 1,9(1,8)      |
| Dose equivalente Levodopa pré DBS (mg/dia, SD)     | 1548,2(422,8) |
| Dose equivalente Levodopa pós DBS (mg/dia, SD)     | 474,7(262,8)  |

Valores perdidos: Idade de início de DP, n=5; Idade de diagnóstico de DP, n=11; Idade de DBS, n=6; UPDRS III Med Off/Stim Off, n =3;UPDRS III Med On/Stim Off, n=3; UPDRS III Med Off/Stim On, n=12; UPDRS III melhoria pós DBS, n=12; S&E Med Off/Stim Off, n=15; S&E Med On/Stim Off, n=15; S&E Med Off/Stim On, n= 19; Axiais Med Off/Stim Off, n=10; Axiais Med On/Stim Off, n=10; Axiais Med Off/Stim On, n= 19; H&Y Med Off/Stim Off, n= 8; H&Y Med On/Stim Off, n=10; H&Y Med Off/Stim On, n=22; UPDRS IV Med Off/Stim Off, n=18; UPDRS IV Med Off/Stim On, n=23; Dose equivalente de Levodopa pré DBS, n=6; Dose equivalente de Levodopa pós DBS, n=9.

**Tabela II - Caracterização dos óbitos/sobreviventes.**

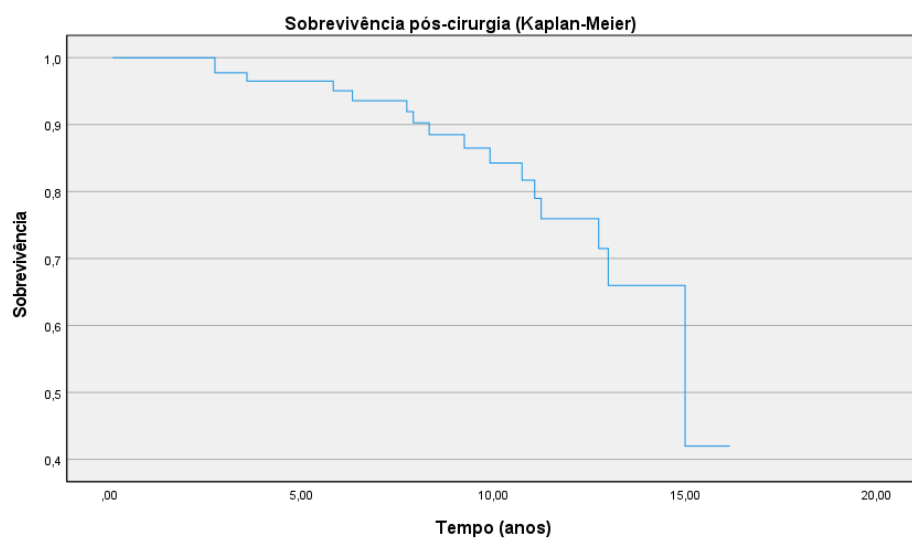
|                                                | Mortes (n=19) | Sobreviventes (n=81) | valor P |
|------------------------------------------------|---------------|----------------------|---------|
| Genero masculino:n(%)                          | 13(68,4)      | 51(63)               | 0,656   |
| Idade de início de DP (média em anos, SD)      | 44,6(10,6)    | 44,9 (8,8)           | 0,811   |
| Idade de diagnóstico de DP (média em anos, SD) | 46,5(9,1)     | 46,4(8,2)            | 0,962   |
| Idade de DBS (média em anos, SD)               | 60,1(6,6)     | 56,9(8,5)            | 0,095 * |
| UPDRS III Med Off / Stim Off(média, SD)        | 48,3(12,6)    | 41,3(9,9)            | 0,011   |
| UPDRS III Med On / Stim Off (média,SD)         | 17,3(7,8)     | 15,6(5,5)            | 0,273   |
| UPDRS III Med Off / Stim On (média,SD)         | 16,7(7,4)     | 16,4(6,3)            | 0,844   |
| UPDRS III melhoria pós DBS (% média,SD)        | 62,2(21,9)    | 60(13,3)             | 0,690   |
| S&E Med Off / Stim Off (média,SD)              | 51,7(7,2)     | 58,4(11,3)           | 0,035 * |
| S&E Med On / Stim Off (média,SD)               | 90(0)         | 90(6,9)              | 0,671 * |
| S&E Med Off / Stim On (média,SD)               | 82,5(12,9)    | 87,7(8,8)            | 0,069 * |
| Axiais Med Off / Stim Off (média,SD)           | 7,3(2,6)      | 7,9(3,2)             | 0,529 * |
| Axiais Med On / Stim Off (média,SD)            | 2,9(2,1)      | 3,3(1,5)             | 0,233 * |
| Axiais Med Off / Stim On (média,SD)            | 3,4(3)        | 4,1(2,4)             | 0,084 * |
| H&Y Med Off / Stim Off (média,SD)              | 3,2(0,5)      | 3,4(0,7)             | 0,407 * |
| H&Y Med On / Stim Off (média,SD)               | 2,3(0,3)      | 2,3(0,3)             | 0,905 * |
| H&Y Med Off / Stim On (média,SD)               | 2,3(0,5)      | 2,3(0,4)             | 0,683 * |
| UPDRS IV Med Off / Stim Off (média, SD)        | 8,7(2,4)      | 8,8(2,4)             | 0,916   |
| UPDRS IV Med Off / Stim On (média,SD)          | 1,6(1,4)      | 2(2)                 | 0,434   |
| Dose equivalente Levodopa pré DBS (mg/dia, SD) | 1549,4(508,1) | 1551,8(405,3)        | 0,983   |
| Dose equivalente Levodopa pós DBS (mg/dia, SD) | 448,1(299,8)  | 481,9(254,7)         | 0,332 * |

\* valores obtidos através do teste de Mann-Whitney. Valores perdidos (mortes/sobreviventes): Idade de início de DP, n=0/5; Idade de diagnóstico de DP, n=1/11; Idade de DBS, n=0/6; UPDRS III Med Off/Stim Off, n=0/3; UPDRS III Med On/Stim Off, n=0/3; UPDRS III Med Off/Stim On, n=0/12; UPDRS III melhoria pós DBS, n=0/12; S&E Med Off/Stim Off, n=7/8; S&E Med On/Stim Off, n=7/8; S&E Med Off/Stim On, n=3/16; Axiais Med Off/Stim Off, n=4/6; Axiais Med On/Stim Off, n=4/6; Axiais Med Off/Stim On, n=3/16; H&Y Med Off/Stim Off, n=3/5; H&Y Med On/Stim Off, n=3/7; H&Y Med Off/Stim On, n=3/19; UPDRS IV Med Off/Stim Off, n=4/14; UPDRS IV Med Off/Stim On, n=4/19; Dose equivalente de Levodopa pré DBS, n=3/3; Dose equivalente de Levodopa pós DBS, n=3/6.

**Tabela III - Causas de morte e comorbilidades dos óbitos registados.**

| Paciente | Género | Tempo entre a cirurgia e a morte (meses) | Causa de Morte                     | Comorbilidades                                   |
|----------|--------|------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 1        | F      | 133                                      | Linfoma linfocítico tipo LLC       | -                                                |
| 2        | M      | 128                                      | Pneumonia de aspiração             | IRC em diálise                                   |
| 3        | F      | 111                                      | DP tardia                          | Diabetes Mellitus                                |
| 4        | M      | 72                                       | DP tardia                          | -                                                |
| 5        | M      | 157                                      | Infeção respiratória/ins. Cardíaca | Patologia articular ombro esquerdo               |
| 6        | M      | 176                                      | Forma súbita                       | -                                                |
| 7        | M      | 170                                      | Pneumonia da comunidade            | -                                                |
| 8        | M      | 160                                      | Queda - DP tardia                  | -                                                |
| 9        | M      | 156                                      | Pneumonia da comunidade            | -                                                |
| 10       | M      | 135                                      | Forma súbita                       | Silicose, HTA e Necrose cardíaca                 |
| 11       | M      | 152                                      | Infeção respiratória               | HTA, cirurgia hérnia lombar, HBP                 |
| 12       | F      | 100                                      | DP tardia                          | Síndrome de Sjogren                              |
| 13       | F      | 119                                      | Infeção respiratória               | Dislipidemia                                     |
| 14       | M      | 95                                       | DP tardia                          | HBP                                              |
| 15       | M      | 67                                       | Acidente de viação                 | Prótese joelho esquerdo, acidente                |
| 16       | F      | 43                                       | Queda                              | Malformação da charneira                         |
| 17       | F      | 93                                       | Forma súbita                       | HTA                                              |
| 18       | M      | 33                                       | Forma súbita                       | -                                                |
| 19       | M      | 31                                       | Queda                              | HTA, colecistectomia, disfunção hepática por HBV |

HBP- hiperplasia benigna da próstata, HBV-vírus hepatite B, HTA- hipertensão arterial, IRC- Insuficiência renal crónica, LLC- Leucemia linfocítica crónica.



**Figura 1-** Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier para a população em estudo.