

**Efeitos a longo prazo da Estimulação Cerebral Profunda no tratamento da doença de Parkinson**

Filipa Isabel Lopes Caetano Guimarães Simões

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Porto, 2015

**Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar**

**Efeitos a longo prazo da Estimulação Cerebral Profunda no tratamento da doença de Parkinson**

Filipa Caetano Nº aluno: 200901291 e-mail: pipascaetano@hotmail.com

*Orientador*: Nuno Vila Chã Categoria: Licenciatura Assistente Hospitalar de Neurologia – Centro Hospitalar do Porto

*Co-orientador*: Alexandre Mendes Categoria: Licenciatura Assistente Hospitalar de Neurologia – Centro Hospitalar do Porto Professor auxiliar de Neurologia ICBAS-UP

**AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer ao meu orientador, Dr. Nuno Vila Chã, pelo apoio e disponibilidade ao longo de todo o processo; ao meu co-orientador, Dr. Alexandre Mendes, pelas sugestões e comentários.

Agradeço também ao Filipe Grilo, responsável pela análise estatística, sem o qual teria sido impossível realizar este trabalho.

Por último, mas não menos importante, aos meus pais, pelo apoio incondicional.

**ÍNDICE**

Resumo 5

Abstract 6

Palavras-chave 7

Keywords 7

INTRODUÇÃO 8

MÉTODOS 10

RESULTADOS 12

DISCUSSÃO 20

CONCLUSÃO 27

BIBLIOGRAFIA 28

# Resumo

*Introdução e objetivos*. A doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais comum a nível mundial, estando associada a um impacto funcional e socioeconómico considerável. Nos últimos anos, a Estimulação Cerebral Profunda do núcleo subtalâmico assumiu-se como o tratamento de escolha para a doença de Parkinson avançada, refractária ao tratamento farmacológico. Os benefícios a curto prazo são inegáveis mas a longo prazo ainda não estão bem estabelecidos. O objetivo desta dissertação é averiguar os efeitos da Estimulação Cerebral Profunda em doentes com doença de Parkinson seguidos no Centro Hospitalar do Porto – Hospital Geral de Santo António, que tenham realizado o procedimento há pelo menos dois anos, bem como avaliar potenciais fatores preditivos do sucesso terapêutico.

*Métodos*. Realizou-se um estudo observacional retrospectivo a 30 doentes submetidos a Estimulação Cerebral Profunda do núcleo subtalâmico, com recolha de dados clínicos e demográficos referentes ao pré-operatório e 12, 24 e 36 meses após a cirurgia.

*Resultados*. Comparativamente com o pré-op, a maioria dos parâmetros da *Unified Parkinson’s Disease Rating Scale* diminuiu significativamente nos primeiros três anos pós-cirurgia, tendo-se verificado um padrão de agravamento motor e funcional a partir do primeiro ano pós-cirurgia, com exceção da parte I e IV. Quanto aos fatores preditivos de sucesso verificou-se que idades inferiores a 60 anos na altura da cirurgia, melhor resposta ao teste agudo da levodopa e maior intensidade dos sintomas cardinais da DP (tremor, bradicinesia e rigidez) estavam associados a melhores resultados.

*Conclusões*. A Estimulação Cerebral Profunda do núcleo subtalâmico é um procedimento eficaz a longo prazo, cursando com melhorias significativas. A optimização do *timing* da cirurgia, principalmente através da idade do paciente e resposta à levodopa, poderá permitir a obtenção de um maior sucesso terapêutico.

# Abstract

*Introduction and objectives.* Parkinson’s disease is the second most common neurodegenerative disorder worldwide, affecting its patients functionally and socioeconomically. In the last few years, Deep Brain Stimulation of the subthalamic nucleus has become the chosen treatment for advanced Parkinson’s disease, not treatable with pharmacotherapy. Short-term benefits are undeniable but long-term effects are not well established. The purpose of this dissertation is to assess the effects of Deep Brain Stimulation in patients with Parkinson’s disease treated in Centro Hospitalar do Porto – Hospital Geral de Santo António, that have undergone this procedure at least two years ago, as well as to find potential predictive factors of therapeutic success.

*Methods*. An observational and retrospective study was applied to 30 patients that underwent Deep Brain Stimulation of the subthalamic nucleus. We collected clinical and demographic data from the preoperative period and 12, 24 and 36 months after the surgery.

*Results*. Referring to the preoperative period, most of the parameters of the *Unified Parkinson’s Disease Rating Scale* diminished in the first three years after surgery. Additionally, we verify a pattern of motor and functional decay after the first year, except for parts I and IV. About the potential predictive factors, we find that patients with less than 60 years at the time of surgery, with better response to the levodopa challenge and with worse cardinal symptoms (tremor, rigidity and bradykinesia) had better outcomes than other groups.

*Conclusion*. Deep Brain Stimulation of the subthalamic nucleus is an effective procedure in the long term causing significant clinical improvement. Optimizing timing of surgery using mainly age and response to the levodopa challenge may contribute to a better clinical outcome.

# Palavras-chave

Doença de Parkinson; Estimulação cerebral profunda; Núcleo Subtalâmico; efeitos a longo prazo

# Keywords

Parkinson’s disease; Deep Brain Stimulation; Subthalamic Nucleus; long term effects

# INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum a nível mundial, afetando cerca de 13 mil pessoas em Portugal ([1-3](#_ENREF_1)). Em relação ao impacto funcional e socioeconómico, foram-lhe atribuídas 0,6% das mortes a nível nacional, com uma taxa de anos potenciais de vida perdidos de 2,3 anos por 100,000 habitantes (2,9 para os homens e 1,8 para as mulheres) ([4](#_ENREF_4)).

Apesar de tradicionalmente ser considerada como uma patologia motora, cujos sintomas cardinais são o tremor, a bradicinesia e a rigidez, é agora reconhecida como uma entidade complexa, com várias manifestações clínicas, que incluem também sintomas neuropsiquiátricos, neurocognitivos e autonómicos ([1](#_ENREF_1)).

O tratamento desta patologia é multidisciplinar, incluindo intervenções médicas, cirúrgicas e psicológicas. Com a progressão da doença, o controlo farmacológico torna-se mais difícil e podem surgir complicações motoras, sendo que na doença avançada pode ser praticamente impossível obter uma mobilidade satisfatória sem discinésias ([5](#_ENREF_5)). A cirurgia como terapêutica inclui os procedimentos destrutivos, como a palidotomia, hoje em dia menos realizados, e a electroestimulação, nomeadamente a Estimulação Cerebral Profunda (ECP) do globo pálido interno e do núcleo subtalâmico (NST) ([1](#_ENREF_1)).

Em 1993, realizou-se em França a primeira intervenção estereotáxica com colocação de eléctrodos para estimulação de alta frequência no NST de um paciente com uma forma acinético-rígida da doença ([6](#_ENREF_6)). A primeira série de pacientes foi avaliada 3 meses depois do procedimento, tendo-se registado uma melhoria de 58-88% nas atividades de vida diária (AVD) e de 42-84% nas escalas motoras, resultados que se mantiveram durante pelo menos 8 meses no primeiro paciente intervencionado ([7](#_ENREF_7)). Desde essa altura, milhares de pacientes foram submetidos a estas técnicas, sendo que atualmente, a ECP é o método de referência para o tratamento da DP avançada, refractária aos fármacos antiparkinsónicos ([8](#_ENREF_8)).

Entre os benefícios da cirurgia encontram-se a melhoria sintomática, da qualidade de vida e a redução da dose diária de fármacos. As melhorias são marcadas na maioria dos parâmetros motores e funcionais, nomeadamente a nível do tremor, rigidez, acinésia e qualidade de sono. Contudo, certas áreas, como a fala, podem não ser afectadas ou mesmo agravar face ao basal de cada doente ([9-12](#_ENREF_9)). Quanto à interação cirurgia-fármacos, a intervenção permite a redução da dose diária de levodopa o que conduz à diminuição significativa das discinésias iatrogénicas ([9](#_ENREF_9), [13](#_ENREF_13)).

Os resultados da ECP são inicialmente muito notórios, conduzindo a uma melhoria dramática na função motora e discinésias, no entanto, os benefícios a longo prazo e os efeitos adversos da ECP ainda não estão bem estabelecidos ([8](#_ENREF_8), [14](#_ENREF_14)). Os estudos são contraditórios, sendo que alguns mostram perda de eficácia, enquanto outros referem que os efeitos na função motora podem ser sustentáveis até 5-6 anos ([8](#_ENREF_8)). Será necessária investigação suplementar sobre os efeitos a longo prazo da ECP, de modo a clarificar estes resultados.

O presente trabalho tem como objetivo averiguar os efeitos da ECP em doentes com DP seguidos no Centro Hospitalar do Porto – Hospital Geral de Santo António, que tenham realizado o procedimento há pelo menos dois anos, bem como avaliar potenciais fatores preditivos de sucesso terapêutico.

# MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, dos doentes submetidos a ECP do NST entre junho de 2008 e março de 2013 no HGSA e que foram subsequentemente seguidos na mesma instituição. Dos 41 doentes que realizaram a intervenção entre esse período, 11 foram excluídos da presente análise por registos clínicos incompletos.

Foram revistas as avaliações pré-operatórias e pós-operatórias realizadas 12, 24 e 36 meses após a cirurgia, registando-se para cada um dos participantes a idade aquando a cirurgia, a data de início da doença, o sexo, a UPDRS parte I, II, III, IV e VI e a medicação realizada. Posteriormente, por motivos de uniformização, procedeu-se à conversão das dosagens dos antiparkinsónicos em levodopa equivalente/dia ([15](#_ENREF_15)). A parte V da UPDRS foi excluída do estudo por falta de dados de alguns doentes. Para as partes da UPDRS em análise, valores maiores traduzem piores scores, com exceção da parte VI, na qual números mais elevados implicam melhor *status* funcional. Para as partes II, III e VI onde se verifica a dualidade ON e OFF, comparam-se estados homólogos, sendo de destacar que na parte III se comparou o OFF *medication* pré-operatório com o ON *stimulation*/OFF *medication* pós-operatório.

Para averiguar a significância estatística da variação dos dados nos períodos temporais em estudo utilizaram-se testes de comparação de médias de duas amostras, assumindo uma distribuição *t de student*. Assim sendo, procedeu-se à comparação das três avaliações pós-op entre si e com os dados pré-operatórios. Para a determinação de eventuais preditores de melhores *outcomes* a longo prazo foi utilizado o método paramétrico *Ordinary Least Squares* (OLS) tendo como variáveis em teste a idade (*cut off* de ≥ a 60 anos), sexo, resposta ao teste agudo da levodopa (% da diferença entre ON e OFF da UPDRS parte III) e sintomas cardinais da DP [tremor, bradicinesia e rigidez (itens da UPDRS parte III; paciente em OFF)] no pré-operatório.

Considerou-se um nível de significância de 5% para toda a análise.

Os dados foram avaliados utilizando o software STATA versão 12.0.

O estudo teve a autorização da Comissão de Ética do Centro Hospitalar do Porto, Hospital Geral de Santo António.

# RESULTADOS

As características base estudadas foram idade na cirurgia, sexo, tempo de evolução da doença antes da intervenção e idade de início da DP. A amostra é constituída por 41% de mulheres e 59% homens, com uma idade média à altura da cirurgia de 56 +/- 8 anos. A idade de início nestes pacientes foi em média 44 +/- 9 anos e a duração média da doença antes da intervenção foi de 12 +/- 6 anos.

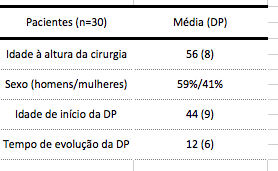


Tabela 1 Características base da população em estudo

UPDRS Parte I

Nesta parte, referente ao estado mental, cognição, comportamento e humor, não se detectaram diferenças significativas entre os períodos temporais estudados através da comparação das médias.

Com o método OLS verificou-se que a idade na cirurgia (idade *cut off*) tinha uma correlação positiva e estatisticamente significativa com a variação da parte I, ou seja, pacientes com mais de 60 anos à altura da cirurgia têm maior probabilidade de terem scores maiores entre o pré-operatório e os dois anos.

UPDRS Parte II

Nesta parte, referente às atividades de vida diária, na parte referente ao OFF, verifica-se uma melhoria significativa, quando se compara o score pré-operatório com os *scores* 12, 24 e 36 meses após a cirurgia, estimando-se a diferença em 62% no primeiro ano, 53% no segundo e 47% no terceiro. No entanto, comparando os *scores* do primeiro e terceiro ano, verifica-se um aumento estatisticamente significativo estimado em 42%.

Aplicando o método OLS não foram detectadas correlações estatisticamente significativas.

Na parte referente ao ON, não são detectadas diferenças significativas entre o pré-operatório e o primeiro ano pós-operatório. Contudo, a partir do primeiro ano, detectou-se um agravamento estatisticamente significativo, sendo a diferença estimada entre os 12 e os 36 meses pós-cirurgia de 42%.

Com o método OLS foram detectadas correlações estatisticamente significativas entre o pré-operatório e os 12 meses para a idade *cut off*, bradicinesia e resposta ao teste agudo da levodopa. A idade *cut off* é a única que apresenta correlação positiva, traduzindo a maior probabilidade de pacientes com mais de 60 anos à altura da cirurgia terem *scores* maiores no pós-operatório. Esta correlação mantém-se positiva e estatisticamente significativa quando se comparam os *scores* pré-operatórios com os pós-operatórios aos 24 meses. As outras variáveis apresentam correlação negativa entre o pré-operatório e os 12 meses, ou seja, pacientes com mais bradicinesia e melhor resposta ao teste agudo da levodopa apresentam *scores* menores no pós-op.

UPDRS Parte III

A evolução na parte III da UPDRS, que corresponde à função motora, está representada no gráfico 1.

Foi observada uma melhoria significativa no *score* motor 1, 2 e 3 anos pós-cirurgia, quando se comparou o OFF *medication* pré-operatório com o ON *stimulation*/OFF *medication* pós-cirurgia, estimada em 57% ao primeiro ano, 57% ao segundo e 49% ao terceiro. No entanto, verificou-se um agravamento significativo do *score* do segundo para o terceiro ano após a intervenção, constatando-se um aumento aproximado de 20%.

Com o método OLS detectaram-se correlações estatisticamente significativas para a rigidez e teste agudo da levodopa. A rigidez apresentou uma correlação negativa para a variação aos 12, 24 e 36 meses, traduzindo que pacientes com maior rigidez basal têm maior probabilidade de ter *scores* menores pós-op. A resposta ao teste agudo da levodopa apresentou uma correlação também negativa, para a variação aos 12 meses, o que significa que pacientes que respondem melhor à levodopa têm maior probabilidade de ter um score menor no pós-operatório.

Também se compararam os *scores* em ON *medication* pré-operatórios com os ON *stimulation*/OFF *medication* pós-operatórios, não se verificando diferenças significativas entre o estado basal e os primeiros dois anos. Contudo, nota-se um agravamento estatisticamente significativo estimado em 30% aos três anos de *follow up*, comparativamente com o pré-operatório. Não se detectaram diferenças significativas ano/ano.

Com o método OLS foram detectadas correlações estatisticamente significativas entre o pré-operatório e o primeiro ano após a cirurgia para o sexo, idade *cut off*, a bradicinesia, a rigidez e a resposta ao teste agudo da levodopa. A única variável que apresentava correlação positiva era a idade *cut off*, ou seja, pacientes com mais de 60 anos à altura da cirurgia têm maior probabilidade de terem *scores* mais altos no primeiro ano após a cirurgia. As outras variáveis apresentam correlação negativa, ou seja, mulheres, pacientes com mais rigidez, mais bradicinesia e maior resposta ao teste agudo da levodopa, apresentam maior probabilidade de terem *scores* menores no primeiro ano após a cirurgia. No entanto, analisando outros períodos temporais verificam-se algumas mudanças na tendência de algumas variáveis, nomeadamente a bradicinesia e o sexo. Entre o pré-operatório e o terceiro ano pós cirurgia, o sexo apresenta uma correlação positiva e estatisticamente significativa, traduzindo maior probabilidade de as mulheres terem *scores* piores que os homens ao terceiro ano. Entre o primeiro e o terceiro ano pós-cirurgia verifica-se uma correlação positiva e estatisticamente significativa para a bradicinesia, o que significa que doentes com maior grau de bradicinesia pré-cirurgia têm maior probabilidade de terem *scores* maiores no terceiro ano.

Gráfico 1 Evolução temporal da UPDRS parte III OFF *medication* *Versus* ON *stimulation*

UPDRS Parte IV

Registou-se uma melhoria significativa na parte da UPDRS correspondente às complicações da terapêutica em todos os períodos temporais estudados, quando comparados com o estado pré-cirurgia, estimada em 78% no primeiro ano, 76% no segundo e 67% aos três anos.

Aplicando o método OLS a única variável a demonstrar uma correlação estatisticamente significativa nos períodos temporais estudados foi a bradicinesia, com uma correlação negativa entre o pré-operatório e o primeiro ano pós-cirurgia. Ou seja, doentes com mais bradicinesia têm maior probabilidade de ter *scores* menores no pós-operatório.

UPDRS Parte VI

Nesta parte, relativamente ao score em OFF, após a cirurgia, nos três períodos temporais, verifica-se um aumento significativo face ao basal, com uma melhoria estimada em 52% ao primeiro ano, 50% ao segundo e 42% ao terceiro. No entanto, comparando os *scores* entre o primeiro e o terceiro ano verifica-se um declínio significativo, estimado em 7%.

Com o método OLS detectou-se uma correlação negativa estatisticamente significativa para a idade *cut off* entre os zero e os 36 meses, o que significa que pacientes com mais de 60 anos à altura da cirurgia tendem a ter scores piores no pós-operatório.

Relativamente ao *score* em ON não se verificaram diferenças significativas 1, 2 e 3 anos após a cirurgia, quando comparado com o pré-operatório.

Com o método OLS foram detectadas várias correlações estatisticamente significativas entre o pré-operatório, os 24 e os 36 meses. No segundo ano, a idade *cut off* na cirurgia tem uma correlação negativa estatisticamente significativa, traduzindo que pacientes com mais de 60 anos tem maior probabilidade de terem *scores* piores no pós-cirurgia. Entre o pré-operatório e os três anos encontram-se correlações significativas com a idade *cut off* e a resposta ao teste agudo da levodopa. A idade *cut off* mantém a correlação negativa encontrada anteriormente, enquanto que a outra apresenta correlação positiva, ou seja, quanto maior for resposta ao teste agudo da levodopa, melhores serão os *scores* no pós-operatório.

Dose de levodopa

A dosagem de fármacos antiparkinsónicos, avaliada em Levodopa-equivalente, reduziu significativamente após a cirurgia em todos os períodos temporais quando comparados com o pré-operatório, sendo a diferença média estimada em 72% ao primeiro ano, 72% ao segundo e 68% ao terceiro. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas ano/ano.

Utilizando o método OLS para a redução relativa de levodopa equivalente encontrou-se uma correlação positiva e estatisticamente significativa para o tremor entre os zero e os 12 meses, o que indica que pacientes com mais tremor antes da cirurgia tendem a reduzir mais a dosagem da medicação anti-parkinsónica no pós-cirurgia.

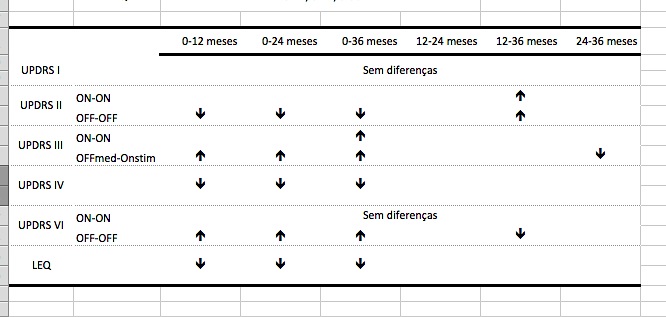
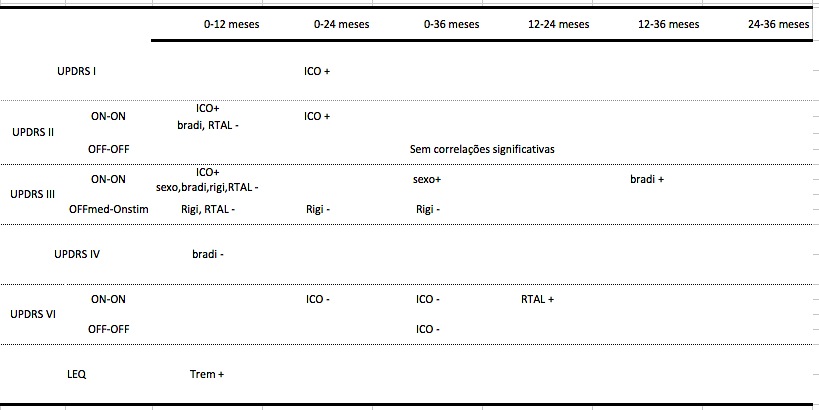


Tabela 2 Variação detectada no teste de comparação de médias. A seta ascendente corresponde a aumento do score e a seta descendente a diminuição do score.



Legenda: ICO- Idade *cut off* ≥ 60 anos; bradi- bradicinesia; RTAL- Resposta ao teste agudo da levodopa; rigi-rigidez; Trem-tremor

Tabela 3 Correlações encontradas pelo método OLS

# DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou a eficácia a longo prazo da ECP nos pacientes com DP comparativamente com o estado pré-operatório, com melhorias consistentes, que apesar de diminuírem progressivamente de magnitude, nunca igualam a disfunção prévia.

Começando pela parte III, quando se comparou o OFF *medication* pré-operatório com o ON *stimulation*/OFF *medication* pós-operatório nos primeiros três anos, as melhorias foram significativas e concordantes com a literatura: 57% ao primeiro ano, 57% ao segundo e 49% ao terceiro ano. Por exemplo, segundo *Krack et al* (2003), através de um estudo com *follow up* de 5 anos, no pós-cirurgia, o *score* da parte III da UPDRS melhorou 66% um ano após o procedimento, 59% aos 3 anos e 54% aos 5 anos ([9](#_ENREF_9)). Um outro estudo mais recente, de *Rizone et al* (2014), demonstrou melhorias semelhantes, de 56.8% no primeiro ano, 52% no segundo e 36% aos 11 anos de *follow up* ([16](#_ENREF_16)). Adicionalmente, apesar dos bons resultados verificou-se na presente análise um agravamento motor após o segundo ano. Esta variação temporal verificada poderá ser explicada pela evolução do processo neurodegenerativo intrínseco, que não é revertido pelo procedimento, e que exige o ajuste dos parâmetros da neuroestimulação e terapia farmacológica ao longo do tempo. No entanto, certas características inerentes à doença e ao próprio paciente podem influenciar o grau de declínio: no presente estudo verificou-se que doentes com melhor resposta ao teste agudo da levodopa e com DP com maior rigidez tinham melhores *scores* pós-cirurgia. É de salientar que, segundo vários artigos, a associação entre a resposta ao teste agudo da levodopa e o resultado da cirurgia é clara, nomeadamente nos scores motores e na qualidade de vida ([17](#_ENREF_17), [18](#_ENREF_18)). Em relação à associação verificada para a rigidez, sabe-se que os sintomas cardinais da DP, tremor, bradicinesia e rigidez, são os que melhor respondem à terapêutica com levodopa ([19](#_ENREF_19)). Assim sendo, e dado que a ECP e a levodopa atuam por mecanismos semelhantes, a doença com maior grau de rigidez e maior incapacidade, responderá de forma mais positiva à cirurgia ([19](#_ENREF_19)).

O efeito da levodopa versus estimulação é testado pela comparação da UPDRS parte III ON *medication* pré-operatória com o ON *stimulation* pós-cirurgia. Na presente análise não se detectaram diferenças significativas entre o pré-operatório e os dois primeiros anos, o que traduz a equivalência da estimulação e do tratamento farmacológico durante esse período temporal. No entanto, verificou-se um agravamento significativo do *score* aos três anos pós-cirurgia, estimado em 30%, o que poderá ser atribuível ao processo de neurodegeneração ou à inferioridade da estimulação isolada quando comparada à terapêutica médica. Estudos coorte demonstraram que os resultados da cirurgia são comparáveis aos conseguidos com a melhor terapêutica médica, apoiando a hipótese de o processo neurodegenerativo ser responsável pelo aumento do *score* ([20](#_ENREF_20)). Verificou-se novamente que pacientes com melhor resposta ao teste agudo da levodopa e com doença com maior grau de sintomatologia por desnervação dopaminérgica (bradicinesia e rigidez) obtinham melhores resultados, particularmente no primeiro ano pós-operatório, tendo surgido duas novas correlações: a idade maior ou igual a 60 anos e o sexo ([21](#_ENREF_21)). Neste caso, doentes com 60 anos ou mais e homens têm tendência a terem *scores* piores. Quanto à idade à altura da cirurgia, sabe-se que pacientes mais velhos têm tendência a melhorar menos que os mais novos, quando sujeitos ao mesmo procedimento ([22](#_ENREF_22)). No caso do sexo, associações com scores motores não estão bem estabelecidas e serão necessários mais estudos, com amostras maiores e bem equilibradas do ponto de vista do género. A relação mais significativa entre o sexo e os resultados pós ECP é com a qualidade de vida, sabendo-se que as mulheres tendem a ter melhorias mais expressivas no primeiro ano, comparativamente com os homens ([23](#_ENREF_23)). Assim sendo não se pode excluir que a mesma tendência se verifique nos parâmetros motores. No entanto, comparando o pré-operatório com os três anos esta correlação muda de sentido, implicando que as mulheres têm maior probabilidade de terem scores piores que os homens neste período temporal. Mais uma vez, impõe-se a realização de novos testes para determinar os fatores por trás desta tendência. A hipótese que se coloca é que apesar de terem melhores scores inicialmente, tendem a piorar progressivamente até aos três anos pós-cirurgia, ao ponto de obterem *score*s piores que os homens. A bradicinesia pré-operatória também apresentou uma correlação significativa no sentido inverso ao previamente verificado, neste caso, traduzindo uma maior probabilidade de *scores* piores entre o primeiro e o terceiro ano. Esta mudança de sentido da influência da bradicinesia nos *outcomes* pode dever-se ao efeito menos consistente da ECP neste sintoma no estado ON verificado em vários estudos ([21](#_ENREF_21)).

Resultados análogos à parte III verificaram-se na parte II da UPDRS, relativa às atividades da vida diária. Comparando os estados OFF pré e pós-operatórios, as melhorias foram significativas e semelhantes à literatura: 62% no primeiro ano, 53% no segundo e 47% no terceiro. Por exemplo, *Krack* *et al* (2003) registou uma melhoria de 66% no primeiro ano, 51 % aos 3 anos e 49% aos 5 anos ([9](#_ENREF_9)). *Tavella et al* (2002) relata diminuições de 58% aos 3 meses, 57% no primeiro ano e 55% aos dois anos ([24](#_ENREF_24)). Existe, porém, um agravamento do *score*, verificado na análise estatística e estimado em 42% entre os 12 e os 36 meses, concordante com anteriormente verificado na parte III. Comparando os scores em ON, o aumento do *score* neste período temporal também é evidente, tendo inclusive sido estimada a mesma magnitude para a diferença. Não se detectaram variáveis preditivas de melhores *outcomes* para os *scores* em OFF tendo-se no entanto verificado várias correlações significativas para os scores em OFF entre o pré-operatório e o primeiro ano: pacientes com menos de 60 anos, com maior bradicinesia e melhor resposta ao teste agudo da levodopa tinham maior probabilidade de terem *scores* mais baixos no pós-op. A única que se mantém estatisticamente significativa e com o mesmo sentido aos dois anos é a idade na altura da cirurgia, traduzindo a importância desta variável.

Também a UPDRS parte VI avalia o paciente na dualidade ON e OFF, tendo-se verificado resultados semelhantes às outras componentes. Em relação aos *scores* em OFF, as melhorias são notórias: 52% ao primeiro ano, 50% ao segundo e 42% ao terceiro. No entanto, comparando os *scores* entre o primeiro e o terceiro ano verifica-se um declínio significativo, estimado em 7%, já verificado para as outras partes da escala. Através da análise com o método OLS apenas a idade à altura da cirurgia apresentou uma correlação negativa aos três anos, traduzindo a maior probabilidade de pacientes com mais de 60 anos à altura da cirurgia terem scores piores também nesta componente da UPDRS. Nos *scores* em ON recorrendo à análise de comparação de médias não foram detectadas diferenças significativas, mas segundo *Guehl et al* (2006), existe um aumento do *score* em ON pós-cirurgia, verificado neste estudo em particular, aos 3 e 12 meses ([25](#_ENREF_25)). Para melhor esclarecer estas tendências aplicou-se o método OLS que detetou várias correlações significativas. Verificou-se novamente que pacientes com mais de 60 anos à altura da intervenção tinham tendência a terem piores *outcomes* aos dois e três anos pós cirurgia comparativamente com o pré-operatório. Adicionalmente melhores respostas ao teste agudo da levodopa continuam associadas a melhores outcomes, sendo que para este score isso se verifica entre o primeiro e o segundo ano.

A parte I da UPDRS não demonstrou, numa primeira análise, diferenças significativas entre o basal e o pós-operatório. No entanto, vários estudos demonstram diminuição das funções cognitivas e neuropsiquiátricas a curto e a longo prazo no pós-operatório da cirurgia. Segundo *Heo et al* (2008), no período pós-ECP verifica-se uma diminuição da memória, particularmente da relacionada com a aprendizagem, aumento de comportamentos depressivos e declínio da função do lobo frontal ([26](#_ENREF_26)). O facto de não se terem detectado diferenças significativas no presente estudo poderá dever-se à avaliação simplificada e subjetiva das funções cognitivas feita pela UPDRS parte I. *Funkiewiez et al* (2004) sugere mesmo que na maioria dos casos só se detectam alterações neste parâmetro a partir dos três anos pós-cirurgia ([27](#_ENREF_27)). No entanto, *Temel et al* (2006) detectou logo no primeiro ano de *follow up* uma diminuição significativa estimada em 27% neste *score* ([28](#_ENREF_28)). Para averiguar estas tendências realizou-se o método OLS que detectou uma correlação positiva para a idade à altura da cirurgia aos dois anos de *follow up*, ou seja, pacientes com mais de 60 anos têm mais tendência a terem agravamentos mais significativos deste score. Este facto está em concordância com a literatura que associa idades mais avançadas a piores *outcomes* neste campo ([26-28](#_ENREF_26)).

Quanto à parte IV, relativa às complicações da terapêutica, verifica-se uma redução notória e significativa em todos os períodos temporais estudados, quando comparados com o estado pré-operatório, estimada em 78% no primeiro ano, 76% no segundo e 67% aos três anos. Este facto não surpreende visto que é sabido que a principal vantagem da ECP reside na redução dos efeitos secundários da terapêutica, atribuído à diminuição da medicação dopaminérgica e ao efeito supressor direto da ECP sobre a discinesia ([29](#_ENREF_29)). Com o método OLS a única correlação encontrada foi para a bradicinesia ao primeiro ano, sendo que quanto maior fosse a bradicinesia menor seria o score no pós-operatório. Na literatura não se encontram referências a esta variável preditiva. Pode então deduzir-se que doentes com maior grau de bradicinesia antes da cirurgia exigiriam doses maiores de levodopa ou equivalente para controlar os sintomas. Assim sendo, com o procedimento, a diminuição de dose conseguida nestes pacientes seria maior e por conseguinte obteriam maior diminuição do *score*.

Também a dosagem de fármacos antiparkinsónicos, avaliada em levodopa-equivalente, reduziu significativamente após a cirurgia em todos os períodos temporais quando comparados com o pré-operatório, sendo a diferença média estimada em 72% ao primeiro ano, 72% ao segundo e 68% ao terceiro. Na literatura, a média de redução dos fármacos no pós-cirurgia foi de 50-56%, sendo que *Krack et al* (2003) verificou que de uma dosagem de levodopa de 1409± 605 mg basal, se passou para 584±366 mg no primeiro ano, 526±328 mg no terceiro e finalmente 518±333 mg no quinto ([8](#_ENREF_8), [9](#_ENREF_9)). Esta redução é importante para a diminuição das discinesias iatrogénicas e outras complicações inerentes, no entanto, sabe-se também que a redução drástica e precoce da levodopa pode ser responsável por algumas das complicações atribuídas à ECP, como apatia e problemas cognitivos ([8](#_ENREF_8)). A única correlação encontrada com o método OLS foi para o tremor no primeiro ano, estando associado a maiores reduções farmacológicas. Deduz-se que, à semelhança da bradicinesia, maior tremor exigiria doses maiores de levodopa ou equivalente, o que após a cirurgia levaria a reduções relativas maiores.

Quanto às limitações deste trabalho de investigação, a mais proeminente e que poderá ter mais implicações é o tamanho amostral. O facto de o estudo se realizar apenas num hospital, de se tratar de uma cirurgia para pacientes selecionados e ainda pouco realizada em Portugal, faz com que o número de pacientes disponíveis seja à partida reduzido. Adicionalmente, não se podem obviar as limitações inerentes aos estudos observacionais, nomeadamente a maior probabilidade da ocorrência de viéses. Neste caso, é de considerar particularmente a presença de viéses de informação e fatores de confusão, estes últimos porque os pacientes em estudo podem diferir em muitos outros fatores para além daqueles que são estudados e que podem influenciar a direção da associação

No futuro, seria interessante a realização de um estudo multicêntrico envolvendo todos os hospitais portugueses com esta valência, de modo a alargar o tamanho amostral e ter uma perspectiva mais alargada e heterogénea da ECP do NST. Também o aumento do tempo de *follow up* seria vantajoso, de modo a averiguar se os benefícios da ECP se mantém para lá do período estudado e se o padrão de declínio detectado um ano após o procedimento se mantém ou se estabiliza.

Uma das principais forças da presente investigação é, na minha opinião, o facto de se ter procedido à análise da UPDRS quase na sua íntegra, englobando as dimensões funcionais e motoras dos pacientes, o que permitiu obter uma perspectiva mais alargada da doença e do seu impacto. Também na análise dos preditivos de sucesso se aplicou esta premissa, o que fez com que se pudesse descriminar para cada parte da escala as características que previam um melhor *outcome* e assim poder prever, para cada paciente, o resultado mais preciso da cirurgia.

# CONCLUSÃO

Para além de demonstrar a eficácia da ECP e os potenciais preditivos de sucesso para a cirurgia, este estudo poderá ter impacto na prática clínica, não só através da informação que fornece sobre as tendências mas também na optimização dos *timings* da cirurgia para cada doente. Desta forma, poder-se-á obter um maior sucesso terapêutico, minorar o impacto da doença e melhorar a qualidade de vida doentes com Parkinson em Portugal. Dado que pacientes com mais de 60 anos à altura da cirurgia e com pior resposta à levodopa obtiveram consistentemente piores resultados, sugere-se propor mais cedo os pacientes para cirurgia e prever a sua eficácia a partir do teste agudo da levodopa. Assim, não só se optimizam os resultados, como também se pode antecipar o acompanhamento necessário no pós-cirurgia.

# BIBLIOGRAFIA

1. Chou KL. Clinical Manifestations of Parkinson's Disease UptoDate2014 [19 de outubro de 2014]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-parkinson-disease?source=search_result&search=parkinson&selectedTitle=1%7E150>.

2. Branco M, Nogueira P, Contreiras T. Uma observação sobre a prevalência de algumas doenças crónicas em Portugal Continental. Instituto Nacional de Saúde Dr Ricardo Jorge, Observatório Nacional de Saúde (ONSA), Lisboa. 2005.

3. Ferreira JG, N; Valadas, A; Januário, C; Silva, M; Nogueira, L; Vieira, J; Lima, A. Estudo Epidemiológico de Avaliação da Prevalência da Doença de Parkinson em Portugal. Sinapse. 2014. may, 2014.

4. INE. Risco de Morrer - 2012. 2014 23 de maio de 2014.

5. Østergaard K, Sunde N, Dupont E. Effects of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with severe Parkinson's disease and motor fluctuations. Movement Disorders. 2002;17(4):693-700.

6. Benabid A, Pollak P, Gross C, Hoffmann D, Benazzouz A, Gao D, et al. Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. Stereotactic and functional neurosurgery. 1994;62(1-4):76-84.

7. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas J, Perret J, et al. Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. The Lancet. 1995;345(8942):91-5.

8. Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. The Lancet Neurology. 2009;8(1):67-81.

9. Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. New England Journal of Medicine. 2003;349(20):1925-34.

10. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. New England Journal of Medicine. 2006;355(9):896-908.

11. Pinto S, Gentil M, Krack P, Sauleau P, Fraix V, Benabid AL, et al. Changes induced by levodopa and subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian speech. Movement Disorders. 2005;20(11):1507-15.

12. Hjort N, Østergaard K, Dupont E. Improvement of sleep quality in patients with advanced Parkinson's disease treated with deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. Movement disorders. 2004;19(2):196-9.

13. Fraix V, Pollak P, Van Blercom N, Xie J, Krack P, Koudsie A, et al. Effect of subthalamic nucleus stimulation on levodopa-induced dyskinesia in Parkinson’s disease. Neurology. 2000;55(12):1921-3.

14. Kleiner-Fisman G, Fisman DN, Sime E, Saint-Cyr JA, Lozano AM, Lang AE. Long-term follow up of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with advanced Parkinson disease. Journal of neurosurgery. 2003;99(3):489-95.

15. Smith C. Levodopa dose equivalency - A systematic review. 2010.

16. Rizzone M, Fasano A, Daniele A, Zibetti M, Merola A, Rizzi L, et al. Long-term outcome of subthalamic nucleus DBS in Parkinson's disease: From the advanced phase towards the late stage of the disease? Parkinsonism & related disorders. 2014;20(4):376-81.

17. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 2006 Jun;21 Suppl 14:S290-304. PubMed PMID: 16892449.

18. Welter M, Houeto J, du Montcel ST, Mesnage V, Bonnet A, Pillon B, et al. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson’s disease. Brain. 2002;125(3):575-83.

19. McNeely ME, Earhart GM. Medication and subthalamic nucleus deep brain stimulation similarly improve balance and complex gait in Parkinson disease. Parkinsonism & related disorders. 2013;19(1):86-91.

20. Lozano AM, Mahant N. Deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease: mechanisms and consequences. Parkinsonism & related disorders. 2004;10:S49-S57.

21. Fasano A, Daniele A, Albanese A. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. The Lancet Neurology. 2012;11(5):429-42.

22. Kumar R, Lozano A, Kim Y, Hutchison W, Sime E, Halket E, et al. Double-blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. Neurology. 1998;51(3):850-5.

23. Accolla E, Caputo E, Cogiamanian F, Tamma F, Mrakic‐Sposta S, Marceglia S, et al. Gender differences in patients with Parkinson's disease treated with subthalamic deep brain stimulation. Movement disorders. 2007;22(8):1150-6.

24. Tavella A, Bergamasco B, Bosticco E, Lanotte M, Perozzo P, Rizzone M, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: long-term follow-up. Neurological Sciences. 2002;23(2):s111-s2.

25. Guehl D, Cuny E, Benazzouz A, Rougier A, Tison F, Machado S, et al. Side‐effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: clinical evolution and predictive factors. European journal of neurology. 2006;13(9):963-71.

26. Heo J-H, Lee K-M, Paek SH, Kim M-J, Lee J-Y, Kim J-Y, et al. The effects of bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN DBS) on cognition in Parkinson disease. Journal of the neurological sciences. 2008;273(1):19-24.

27. Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, Krack P, Fraix V, Klinger H, et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson’s disease. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2004;75(6):834-9.

28. Temel Y, Kessels A, Tan S, Topdag A, Boon P, Visser-Vandewalle V. Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: a systematic review. Parkinsonism & related disorders. 2006;12(5):265-72.

29. Oyama G, Foote KD, Jacobson CE, Velez-Lago F, Go C, Limotai N, et al. GPi and STN deep brain stimulation can suppress dyskinesia in Parkinson's disease. Parkinsonism & related disorders. 2012;18(7):814-8.