

ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA PARA TREMOR PARKINSONIANO E NÃO PARKINSONIANO

INTRODUÇÃO

Muito embora a estimulação crônica de estruturas subcorticais seja conhecida desde a década de 50, foi logo após a introdução da cirurgia estereotáxica em humanos¹ que a “era moderna” da estimulação cerebral profunda (ECP) nasceu pelas mãos de Benabid e equipe (1987), quando comparou a estimulação estereotáxica do núcleo ventral intermédio (Vim) do tálamo à talamotomia, para o tratamento dos sintomas motores da Doença de Parkinson (DP)²⁻³.

Novos estudos comprovaram a segurança da técnica e em 1997 a FDA aprovou a ECP talâmica para o Tremor Essencial (TE) e para o tremor relacionado com a DP⁴.

Enquanto a estimulação do Vim revelou-se eficaz no tratamento do tremor, novos alvos foram sendo investigados. A ECP do Globo pálido interno (GPi) mostrou ser eficaz no tratamento da rigidez, oligocinesia, tremor e discinesias induzidas pela L-DOPA, e a ECP do núcleo subtalâmico (NST) no tratamento de sintomas cardinais da DP, incluindo alterações axiais e cognitivas⁵⁻⁶.

Em 2002 a FDA aprovou a ECP nestes dois alvos (GPi e NST) para uso em pacientes com DP⁷.

A segurança, associada à adaptabilidade e reversibilidade, levou a um abandono gradual das técnicas lesionais (talamotomia e palidotomia).

PROCEDIMENTO E TECNOLOGIA

A estimulação cerebral profunda é uma forma de neuromodulação cerebral e consiste na implantação cirúrgica de eletrodos, usados para estimular diretamente regiões específicas do cérebro de acordo com a patologia.

ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA PARA TREMOR PARKINSONIANO E NÃO PARKINSONIANO

A localização anatômica precisa dessas regiões é feita por mapeamento estereotáxico, com a combinação das imagens obtidas por ressonância magnética e por tomografia computadorizada.

Durante a colocação dos eletrodos, realizam-se estimulações que permitem ajustar a intensidade da estimulação e o posicionamento dos eletrodos.

O equipamento consta de eletrodos, extensão (fios) e de um neuroestimulador (bateria) que é implantado na região infraclavicular.

A possibilidade do uso de sistemas de programação não invasiva (telemetria), que controlam o comprimento de onda, amplitude e a frequência dos estímulos, permite a otimização no pós-operatório, indo de encontro às necessidades de cada paciente.

Trata-se, portanto, de uma técnica modulável, reversível e não lesiva.

OBJETIVO

Identificar a melhor evidência disponível na atualidade, relacionada ao uso da Estimulação Cerebral Profunda em pacientes com tremor parkinsoniano ou não parkinsoniano.

MATERIAL E MÉTODO

DÚVIDA CLÍNICA

Pacientes com tremor parkinsoniano ou não parkinsoniano o uso da Estimulação Cerebral profunda é segura e eficaz?

PERGUNTA ESTRUTURADA

- ✓ A dúvida clínica é estruturada através dos componentes do P.I.C.O.
(P (Paciente); I (Intervenção); C (Comparação); O (“Outcome”))

BASES DE INFORMAÇÃO CIENTÍFICA CONSULTADAS

ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA PARA TREMOR PARKINSONIANO E NÃO PARKINSONIANO

- ✓ Primária: PubMed-Medline, EMBASE
- ✓ Secundária: Biblioteca Cochrane

ESTRATÉGIAS DE BUSCA DA EVIDÊNCIA

PUBMED-MEDLINE

Busca: (Therapy/Broad[filter]) AND (((((Deep Brain Stimulation OR Electric Stimulation Therapy) AND (Parkinson Disease OR Essential Tremor OR Multiple Sclerosis))) AND Random*))

EMBASE

'deep brain stimulation'/exp OR 'deep brain stimulation' AND (Parkinson AND ('disease'/exp OR disease) OR essential AND ('tremor'/exp OR tremor) OR multiple) AND ('sclerosis'/exp OR sclerosis)

COCHRANE

'deep brain stimulation' AND (Parkinson disease OR essential tremor OR multiple sclerosis)

TRABALHOS RECUPERADOS

BASE DE INFORMAÇÃO	NÚMERO DE TRABALHOS
Primária	
PubMed-Medline	232
EMBASE	257
Secundária	
Biblioteca Cochrane	111

Tabela 1 – Nº de trabalhos recuperados com as estratégias de busca utilizadas para cada base de informação científica

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DOS TRABALHOS RECUPERADOS

Segundo o desenho de estudo

ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA PARA TREMOR PARKINSONIANO E NÃO PARKINSONIANO

- ✓ Foram incluídos trabalhos com desenho de Ensaio Clínico Controlado Randomizado;
- ✓ Quando a questão clínica era considerada relevante e não foram encontrados ECRs, foram incluídos trabalhos com a maior força de evidência disponível;
- ✓ Os Ensaio Clínicos Controlados Randomizados foram avaliados segundo o escore JADAD⁹ (A);
- ✓ Não foi utilizado o erro tipo II na seleção dos estudos, para não produzir uma limitação ainda maior.

Segundo os componentes do P.I.C.O.

- ✓ **Paciente**
 - Pacientes com tremor parkinsoniano ou não parkinsoniano
- ✓ **Intervenção**
 - Estimulação Cerebral Profunda
- ✓ **Comparação**
 - Tratamento clínico otimizado
 - Ablação (talamotomia ou palidotomia)
- ✓ **“Outcome” (Desfecho)**
 - Desfechos clínicos

Segundo o idioma

- ✓ Só foram incluídos trabalhos disponíveis na língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

Segundo a publicação

- ✓ Somente os trabalhos cujos textos completos estavam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

TRABALHOS SELECIONADOS NA PRIMEIRA AVALIAÇÃO

- ✓ Todos os trabalhos recuperados nas bases de informação primária e secundária foram avaliados;
- ✓ Nas bases primárias, após a primeira avaliação crítica, foram selecionados: PubMed-Medline (14), EMBASE (zero) e Cochrane (zero);

ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA PARA TREMOR PARKINSONIANO E NÃO PARKINSONIANO

- ✓ Na busca manual não foram selecionados trabalhos.

EVIDÊNCIA SELECIONADA NA AVALIAÇÃO CRÍTICA

- ✓ Os trabalhos considerados para sua leitura em texto completo foram avaliados criticamente segundo os critérios de inclusão e exclusão, por Desenho de estudo, PICO, língua e disponibilidade do texto completo.
- ✓ De 11 trabalhos (10 de DP e 1 de Tremor não parkinsoniano) considerados para avaliação crítica, nenhum foi excluído por indisponibilidade de texto completo
- ✓ Os trabalhos incluídos na avaliação são do período entre 2005 e 2013.
- ✓ Quando, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a evidência selecionada na busca, era definida como Ensaio Clínico Controlado Randomizado (ECR), e submetida a um Check-list apropriado de avaliação crítica (Tabela 3).
- ✓ A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD, considerando os Ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore ≥ três (3), consistentes (grau A).

Roteiro de Avaliação Crítica de Ensaios Clínicos Controlados Randomizados (Check-list)	
Dados do estudo Referência, Desenho de estudo, JADAD, força da evidência	Cálculo da amostra Diferenças estimadas, poder, nível de significância, total de pacientes
Seleção dos pacientes Critérios de inclusão e exclusão	Pacientes Recrutados, randomizados, diferenças prognósticas
Randomização Descrição e alocação vendada	Seguimento dos pacientes Tempo, perdas, migração
Protocolo de tratamento Intervenção, controle e cegamento	Análise Intenção de tratamento, analisados intervenção e controle
Desfechos considerados Principal, secundário, instrumento de medida do desfecho de interesse	Resultado Benefício ou dano em dados absolutos, benefício ou dano em média

Tabela 2 – Roteiro de Avaliação Crítica de Ensaios Clínicos Controlados Randomizados (Check-list)

EXPOSIÇÃO DOS RESULTADOS DA EVIDÊNCIA SELECIONADA

ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA PARA TREMOR PARKINSONIANO E NÃO PARKINSONIANO

- ✓ Os resultados referentes à situação clínica considerada (tremor parkinsoniano ou não parkinsoniano) serão expostos individualmente, através dos seguintes itens: número de trabalhos selecionados (segundo os critérios de inclusão), motivos principais de exclusão (tabela 3), questão clínica, e síntese da evidência disponível;
- ✓ As referências relacionadas aos trabalhos incluídos e excluídos estarão dispostas no item referências bibliográficas;
- ✓ Para resultados com evidência disponível serão definidos de maneira específica, sempre que possível: a população, a intervenção, os desfechos, a presença ou ausência de benefício e/ou dano, e as controvérsias;
- ✓ Não será incluído nos resultados, questões relacionadas a custo;
- ✓ Os desfechos considerados serão limitados à eficácia e segurança das intervenções;
- ✓ Os resultados serão expostos preferencialmente em dados absolutos, risco absoluto, número necessário para tratar (NNT), ou número para produzir dano (NNH), e eventualmente em média e desvio padrão.

RESULTADOS				
Paciente	1ª Seleção	Incluídos	Excluídos	Motivos principais de exclusão
Tremor parkinsoniano	15	11	4 ^{21,22,23}	Estudos diferentes de ECR; Comparação entre técnicas; Desfechos intermediários; JADAD < 3; Não respondem ao PICO
Tremor não parkinsoniano	2	2		

Tabela 3 – Trabalhos incluídos, excluídos e motivos de exclusão.

QUESTÃO CLÍNICA 1

Pacientes com tremor parkinsoniano podem se beneficiar da estimulação cerebral profunda?

Schüpbach WM, 2013²⁵

Em pacientes com 52 anos de idade (em média); doença de Parkinson com tempo de evolução de 7.5 anos (média); sintomas motores de intensidade leve a moderada no estado “ON” medicação (Hoehn and Yahr stage < 3); melhora dos sinais motores de 50% ou mais com medicação dopaminérgica, avaliada

ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA PARA TREMOR PARKINSONIANO E NÃO PARKINSONIANO

com a Unified Parkinson's Disease Rating Scale, parte III (UPDRS-III [0 – 108]); flutuações da resposta motora e discinesia presentes por 3 anos ou menos; escore maior que 6 (UPDRS-II) para as atividades da vida diária, na pior condição, apesar do tratamento médico; comprometimento na função social e ocupacional devido à DP (Social and Occupational Functioning Assessment Scale [SOFAS] score entre 51 e 80%); ausência de demência (Mattis Dementia Rating Scale score > 130 [0 a 144]); ausência de depressão com pensamento suicida com escore menor que 25 na Beck Depression Inventory II (0 a 63); ausência de doença psiquiátrica grave, a ECP no NST bilateralmente comparado com tratamento clínico otimizado, na análise de 24 meses:

- Melhora a qualidade de vida (Índice sumário do PQD-39 [0-100]);
DM = 8.0 ± 1.6 (IC95% = 4.2 a 11.9; $p = 0.002$). **(B)**
- Melhora a função motora quando sem uso de medicação (UPDR parte III); DM= 16.4 ± 1.4 IC95% = 13.7 a 19.1); $p < 0.001$. **(B)**
- Melhora as atividades da vida diária durante as piores condições (UPDR parte II); DM= 6.2 ± 0.9 (IC95% = 4.5 a 8.0); $p < 0.001$. **(B)**
- Diminui as complicações motoras induzidas pela levodopa (UPDR parte IV); DM= 4.1 ± 0.4 (IC95% = 3.2 a 4.9); $p < 0.001$. **(B)**
- Aumenta o tempo (hs) com boa mobilidade e sem discinesia; DM= 1.9 ± 0.8 (IC95% = 0.4 a 3.4); $p = 0.01$. **(B)**
- Reduz a dose diária (mg) de levodopa ou equivalente; $p < 0.001$. **(B)**
- Não há diferença na cognição (Mattis Dementia Rating Scale [MDRS]); $p = 0.28$. **(B)**
- Não há diferença nas avaliações cognitivas avaliadas pelas escalas Mattis Dementia Rating Scale ou UPDRS-I; $p > 0.05$. **(B)**
- Melhora o humor, avaliado pelo examinador (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale) e pelo paciente (Beck Depression Inventory II); $p < 0.05$. **(B)**
- Melhora a morbidade geral psiquiátrica (Brief Psychiatric Rating Scale);
 $p < 0.05$. **(B)**

ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA PARA TREMOR PARKINSONIANO E NÃO PARKINSONIANO

- Não há diferença na avaliação da apatia (Starkstein Apathy Scale); $p = 0.08$. **(B)**
- Não há diferença no risco de eventos adversos severos (morte por suicídio, evento que ameaça a vida, piora acentuada dos sintomas da DP, psicose, ideia suicida); (NNH = NS). **(B)**

Eventos adversos severos relacionados à cirurgia (abscesso cerebral, edema inespecífico) ou ao dispositivo (deslocamento, reoperação), ocorreram em 17.7% dos pacientes

Williams A, 2010¹⁰

Em pacientes com Doença de Parkinson (DP) avançada com pelo menos 5 anos de evolução; idade média de 59 anos; sem controle adequado com terapia medicamentosa; sem problemas cognitivos ou psiquiátricos significativos ativos; o uso da ECP no NST (174) ou GPi (4) mais tratamento clínico otimizado comparado com tratamento clínico otimizado, na análise de 1 ano:

- Melhora a qualidade de vida (Índice sumário do PQD-39 [0-100]), comparado ao período antes da implantação (baseline), em média, 5.0 (-5.0) pontos no grupo ECP e em 0.3 (-0.3) pontos no grupo com apenas tratamento clínico otimizado (DM = -4.7 [IC 95% -7.6 a -1.8]; $p = 0.001$). Os domínios com significância estatística foram: mobilidade, atividades da vida diária e desconforto corporal. Não há diferença no domínio cognição ($p = 0.17$). **(B)**
- Há melhora da UPDRS parte II (atividade da vida diária) tanto em estado ON (ON estimulação/ON medicação) como no estado OFF (ON estimulação/OFF medicação, ($p < 0.0001$) para ambas as comparações entre os grupos; o que se repete também para a UPDRS parte III (função motora). **(B)**
- Não há diferença, até um ano, na avaliação da função cognitiva (DRS-II); DM = 0.05; IC95% -0.7 a 0.8. **(B)**

ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA PARA TREMOR PARKINSONIANO E NÃO PARKINSONIANO

- Aumenta o risco de eventos adversos relacionados à cirurgia em 20% (NNH = 5); análise por intenção de tratamento. **(B)**
- Não há diferença nos eventos adversos severos relacionados à DP ou à terapia medicamentosa; NNH = NS. **(B)**

No grupo cirurgia (ECP) 19% apresentaram eventos adversos severos relacionados à cirurgia (hemorragia, infecção).

Weaver FM, 2009¹¹

Em pacientes com 62 anos de idade, em média; Doença de Parkinson idiopática diagnosticada há 12 anos (média); estágio Hoehn and Yahr maior ou igual a 2 quando está sem uso de medicação; responsivos à levodopa; com sintomas incapacitantes persistentes (flutuação motora, discinesia), apesar da medicação; com má função motora ou controle dos sintomas por pelo menos 3 horas durante um período de 24 horas; recebendo tratamento médico estável por 1 mês ou mais; sem abuso de álcool ou droga; sem demência ou gravidez; a ECP bilateral do STN (n=60) ou do GPi (n=61) comparada com tratamento clínico otimizado, na avaliação de 6 meses a ECP:

- Aumenta o tempo do estado ON em média 4.5 h/dia (sem discinesia incômoda). DM 4.5 h/d (IC95% 3.7 a 5.4 h/d); [p < 0.001]. **(B)**
- Diminui o tempo do estado OFF em média 2.5 h/dia (p < 0.001). **(B)**
- Melhora a função motora quando sem uso de medicação (UPDR parte III); DM = 10.6 (IC95% 8.1 a 13.2), p < 0.001. **(B)**
- Melhora as atividades da vida diária (UPDR parte II); DM = 4.6 (IC95% 3.4 a 5.9), p < 0.001. **(B)**
- Diminui as complicações da terapia (UPDR parte IV); DM = 2.9 (IC95% 2.1 a 3.7), p < 0.001. **(B)**
- Melhora a qualidade de vida (PDQ-39) nos domínios mobilidade, atividades da vida diária, cognição, desconforto corporal e comunicação. (p < 0.01). **(B)**

ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA PARA TREMOR PARKINSONIANO E NÃO PARKINSONIANO

- Aumenta o risco, de pelo menos um evento adverso sério (queda, , distonia, estado confusional) em 29% (NNH = 3). **(B)**

29% dos pacientes submetidos à ECP tiveram pelo menos um evento adverso severo: hemorragia cerebral, infecção relacionada ao procedimento cirúrgico ou ao dispositivo

Schüpbach WM, 2007¹²

Em pacientes com menos de 55 anos de idade; doença de Parkinson com tempo de evolução de 5 a 10 anos; sintomas motores de intensidade leve a moderada (Hoehn and Yahr stage ≤ 3); flutuações da resposta motora com período “OFF” durante mais que 25% do período do dia; com qualquer atividade profissional; ressonância magnética cerebral normal; ausência de doença psiquiátrica grave; ausência de demência (Mattis Dementia Rating Scale score $> 130/144$); comprometimento na função social e ocupacional devido à DP (Social and Occupational Functioning Assessment Scale [SOFAS] score entre 51 e 80%), a ECP no NST bilateralmente comparado com tratamento clínico otimizado, na análise de 18 meses:

- Melhora a qualidade de vida (Índice sumário do PQD-39 [0-100]), comparado ao período antes da implantação (baseline), em média, 6.5 (-6.5) pontos no grupo ECP e piora 4.0(+4.0) pontos no grupo com apenas tratamento clínico otimizado; $p = 0.001$. **(B)**
- Melhora as atividades da vida diária (UPDR parte II, OFF medicação); DM = 8.8; [IC95% 3.15 a 14.44]; $p = 0.004$. **(B)**
- Não há diferença na atividade da vida diária (UPDR parte II, ON medicação); DM = 1.2; [IC95% -1.08 a 3,48]; $p = 0.28$. **(B)**
- Melhora a função motora quando sem uso de levodopa (UPDR parte III); $p < 0.05$. **(B)**
- Diminui as complicações motoras (discinesia, flutuação motora) induzidas pela levodopa (UPDR parte IV); $p < 0.05$. **(B)**

ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA PARA TREMOR PARKINSONIANO E NÃO PARKINSONIANO

- Reduz a dose diária de levodopa ou equivalente; $p < 0.001$. **(B)**
- Não há diferença na cognição (Mattis Dementia Rating Scale [MDRS]); $p > 0.05$. **(B)**
- Não há diferença na avaliação psiquiátrica avaliada pelas seguintes escalas: Mattis Dementia Rating Scale; Comprehensive Psychiatric Rating Scale; Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; Brief Anxiety Scale; $p > 0.05$. **(B)**
- Não há diferença no número de eventos adversos; $p > 0.05$. **(B)**

Não foram observados efeitos adversos severos associados ao procedimento

Deuschl G, 2006¹³ / Witt K, 2008¹⁴ / Daniels C, 2011¹⁵ / Witt K, 2011¹⁶

Em pacientes com DP idiopática há pelo menos 5 anos; menos de 75 anos de idade; com limitação nas atividades diárias por problema motor ou discinesia, apesar do tratamento clínico; sem demência (pontuação total da MDRS > 130) ou doença psiquiátrica grave; sem contraindicação cirúrgica; a ECP do NST bilateral comparado com tratamento clínico otimizado, análise de 6 meses a ECP:

- Melhora a qualidade de vida (Índice sumário do PQD-39 [0-100]), comparado ao período antes da implantação (baseline), em média, 9.5 (-9.5) pontos no grupo ECP e piora em 0.2 (+0.2) pontos no grupo com apenas tratamento clínico otimizado; $p = 0.001$. Os domínios com significância estatística foram: mobilidade, atividades da vida diária e desconforto corporal. Não há diferença no domínio cognição; ($p = 0.44$). **(B)**
- Não há diferença, quando comparado pacientes com pontuação no quartil mais baixo do MDRS (130 – 137 pontos), na qualidade de vida; $p > 0.05$. **(B)**
- Há melhora da UPDRS parte II (atividades da vida diária) tanto em estado ON (ON estimulação/ON medicação) como no estado OFF (ON

ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA PARA TREMOR PARKINSONIANO E NÃO PARKINSONIANO

estimulação/OFF medicação, ($p < 0.005$) para ambas as comparações entre os grupos; o que se repete também para a UPDRS parte III (função motora). **(B)**

- Melhora da discinesia (Dyskinesia Scale) quando com uso de medicação ($p < 0.001$), todavia, não melhora sem o uso de medicação; ($p = 0.78$). **(B)**
- Reduz o uso diário de levodopa ou dose equivalente de outro medicamento; ($p < 0.001$). **(B)**
- Não diminui nem aumenta a demência (Mattis Dementia Rating Scale) ou a depressão (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale); $p > 0.05$. **(B)**
- Melhora a qualidade de vida física e mental (SF-36); $p < 0.05$. **(B)**
- Aumenta o risco de eventos adversos severos em 9% (morte por qualquer causa, suicídio, readmissão hospitalar com piora da mobilidade ou infecção); (NNH = 11). **(B)**

13% dos pacientes submetidos à ECP eventos adversos severos (hemorragia intracerebral com morte, suicídio, infecção no sítio do dispositivo)

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA NO TREMOR PARKINSONIANO

BENEFÍCIO

Em pacientes com DP idiopática; tempo de evolução maior que 5 anos; sem problemas cognitivos ou psiquiátricos incapacitantes; sem controle adequado com terapia medicamentosa, a ECP do NST ou GPi comparada com o tratamento clínico otimizado, por um período de até 24 meses: melhora a qualidade de vida, a função motora e reduz a dose diária de L-dopa.

DANO

Aumenta o risco de eventos adversos severos (morte por qualquer causa, suicídio, readmissão hospitalar com piora da mobilidade ou infecção, queda, distonia, estado confusional), em um índice que pode variar de 9 a 29%; (NNH = 3 - 11).

A ocorrência de pelo menos um efeito adverso severo relacionado à cirurgia ou ao dispositivo (grupo ECP) varia de 13 a 29% (mediana de 17%)

ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA PARA TREMOR PARKINSONIANO E NÃO PARKINSONIANO

NÃO HÁ BENEFÍCIO OU DANO

Na cognição e avaliação psiquiátrica

QUESTÃO CLÍNICA 2

Qual a eficácia e segurança da ECP do núcleo ventral intermédio talâmico [Vim], no tratamento de pacientes com tremor essencial?

Schuurman PR, 2008¹⁷

Nota: Análise até 6 meses, pois após este período 23% dos pacientes do grupo talamotomia receberam também ECP, comprometendo os resultados de 2 e 5 anos, deste estudo.

Em pacientes com 60 anos em média; tremor severo dos braços unilateral ou bilateral, devido à DP, tremor essencial (TE) ou esclerose múltipla (EM); tempo de evolução da doença de 10 anos, em média; sem melhora com tratamento farmacológico otimizado há pelo menos um ano; sem disfunção cognitiva (score > 24 no Mini-Mental State Examination); sem contraindicação cirúrgica; sem atrofia cerebral avançada (CT), a ECP do Vim, unilateral ou bilateral, comparada com a talamotomia unilateral (para a mão com maior comprometimento), na análise de 6 meses:

- Não existe diferença na melhora do tremor (supressão total ou quase total); NNT = NS. **(B)**
- A melhora do tremor (supressão total ou quase total) dos braços ocorre em 100% e 87% dos pacientes com TE e DP, nos grupos ECP e talamotomia respectivamente, em relação ao baseline. **(B)**
- Melhora o tremor em 20% dos pacientes com EM, em relação ao baseline. **(B)**

ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA PARA TREMOR PARKINSONIANO E NÃO PARKINSONIANO

- Melhora as atividades da vida diária em pacientes com TE (FAI); DM = 6.6 (IC95% 2.5 a 10.7), $p < 0.05$, Poder 94%. **(B)**
- Melhora as atividades da vida diária em pacientes com DP (FAI); DM = 4.7 (IC95% 1.2 a 8.0), $p < 0.05$, Poder 80%. **(B)**
- Não há diferença nas atividades da vida diária (FAI) em pacientes com EM; DM = 0.8 (IC%95% -3.8 a 5.4), $p > 0.05$. **(B)**
- Reduz o risco de eventos adversos (deterioração da cognição, disartria, distúrbio da marcha ou equilíbrio) em 29.5%, (NNT = 3). **(B)**

Rehncrona S, 2003²⁴

Foram avaliados de maneira duplamente cega (estado ON ou OFF da estimulação) 39 pacientes portadores de DP (20) e TE (19), submetidos à implantação de eletrodos no núcleo ventral intermédio talâmico (Vim), nos períodos de 2 e 6 anos. A Essential Tremor Rating Scale (ETRS) foi utilizada para a avaliação.

- A ECP do Vim melhora o tremor de ação e postural, em ambos os períodos de seguimento (2 e 6 anos) em relação ao baseline; $p < 0.025$. **(B)**
- Há melhora nos testes de função das mãos; $p < 0.025$. **(B)**

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA ECP (Vim) no Tremor Não-Parkinsoniano RESULTADOS ATÉ 6 MESES

BENEFÍCIO

Em pacientes com TE; tremor severo dos braços, refratário ao tratamento medicamentoso; a ECP do Vim melhora a qualidade de vida até 6 meses e o tremor até 6 anos. **(B)**

QUESTÃO CLÍNICA 3

ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA PARA TREMOR PARKINSONIANO E NÃO PARKINSONIANO

Qual a eficácia e segurança da ECP bilateral do NST quando comparada com a cirurgia por ablação (palidotomia) em pacientes com DP avançada?

Esselink RA, 2009¹⁸ / Smeding, 2005¹⁹

Em pacientes com DP idiopática; idade média de 60 anos; redução inequívoca nos sintomas da fase off com levodopa, e pelo menos um dos seguintes sintomas, apesar do tratamento farmacológico adequado: flutuação da resposta motora severa, discinesia ou bradicinesia; sintomas bilaterais; sem atrofia cerebral (CT ou RMI); score Hoehn and Yahr ≤ 3 na melhor fase on; score da Dementia Rating Scale maior que 120; ausência de psicose ou depressão, a ECP bilateral do NST comparada com a palidotomia:

Até 1 ano

- Não há diferença nos domínios cognitivos mais comprometidos¹⁹. (p > 0.05 para todos). **(B)**

Até 4 anos

- Melhora os sintomas motores na fase OFF, avaliado pelo motor UPDRS parte II (0-108), com uma diferença na mediana de 18.5 pontos (p = 0.04) a favor do grupo STN. **(B)**
- Melhora os sintomas motores na fase ON (motor UPDRS parte III), com uma diferença de 6.5 pontos (p = 0.04), a favor do grupo NST. **(B)**
- Não há diferença: nas atividades da vida diária (ADL UPDRS [0-52]), qualidade de vida (PDQL [37-185]), dose diária de levodopa ou equivalente (LED). **(B)**
- Não há diferença em eventos adversos persistentes, (NNT = NS). **(B)**

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA ECP BILATERAL DO NST versus PALIDOTOMIA

ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA PARA TREMOR PARKINSONIANO E NÃO PARKINSONIANO

BENEFÍCIO

Em pacientes com DP idiopática; idade média de 60 anos; refratário ao tratamento medicamentoso; sintomas bilaterais incapacitantes; score Hoehn and Yahr ≤ 3 , score da Dementia Rating Scale maior que 120; ausência de psicose ou depressão, a ECP bilateral do NST comparada com a palidotomia melhora os sintomas motores na fase OFF e ON (motor UPDRS) até 4 anos.

NÃO HÁ BENEFÍCIO OU DANO

Não há diferença atividades da vida diária, qualidade de vida, dose diária de L-dopa ou equivalente e eventos adversos persistentes até 4 anos.

Não há diferença nos domínios cognitivos mais comprometidos até 1 ano.

DISCUSSÃO

Com base em indicações para Estimulação Cerebral Profunda bem estabelecidas, que apontam melhor resultado terapêutico, esta Diretriz de Utilização avaliou o seu uso no tratamento do tremor parkinsoniano e não parkinsoniano (tremor essencial e esclerose múltipla).

Foi realizada leitura crítica de cada um dos estudos para busca de vieses que pudessem comprometer a validade interna dos estudos. Na ausência de vieses graves que invalidassem os estudos, esses foram incluídos na revisão.

Os vieses importantes encontrados foram: pequeno valor amostral na maioria dos trabalhos perfazendo erro tipo II considerável, enorme variedade de critérios de inclusão que são usados em diferentes estudos dificultando a comparação dos resultados, pequeno tempo de seguimento na maioria dos estudos e falta de ferramentas de medição de resultados padronizadas.

Foram incluídos somente estudos que avaliaram pelo menos um desfecho clínico ou clinicamente relevante (por ex. função, atividades da vida diária,

ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA PARA TREMOR PARKINSONIANO E NÃO PARKINSONIANO

qualidade de vida, redução do uso de medicação). Quando existia mais de uma publicação do mesmo estudo foi avaliado apenas aquele cujo desfecho clínico era considerado relevante e apresentava o maior tempo de seguimento.

Quando houve análise de subgrupo, a qual aumenta a possibilidade de associação ao acaso, foi calculado o poder do estudo para detectar a diferença dos resultados, sendo considerado relevante se maior que 80%.

REFERÊNCIAS

1. Levy R. A Short History of Stereotactic Neurosurgery. Available from: <http://www.neurosurgery.org/cybermuseum/stereotactichall/stereoarticle.html>
2. Hariz MI, Blomstedt P, Zrinzo L. Deep brain stimulation between 1947 and 1987: the untold story. *Neurosurg Focus*. [Historical Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2010 Aug; 29(2):E1.
3. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, De Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson's disease. *Appl Neurophysiol* 1987;50:344-346
4. Yu H, Neimat JS. The treatment of movement disorders by deep brain stimulation. *Neurotherapeutics*. [Review]. 2008 Jan; 5(1):26-36.
5. Limousin P, Greene J, Pollak P, Rothwell J, Benabid AL, Frackowiak R. Changes in cerebral activity pattern due to subthalamic nucleus or internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1997; 42:283-91.
6. Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M. Multicentre european study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 66:289-96.
7. Schwalb JM, Hamani C. The history and future of deep brain stimulation. *Neurotherapeutics*. [Historical Article Review]. 2008 Jan;5(1):3-13.
8. Lyons MK. Deep brain stimulation: current and future clinical applications. *Mayo Clin Proc*. 2011; 86(7):662-72. PubMed PMID: 21646303.

ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA PARA TREMOR PARKINSONIANO E NÃO PARKINSONIANO

9. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
10. Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, et al; PD SURG Collaborative Group. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol* 2010; 9(6):581-91. PMID: 20434403.
11. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ Jr, et al; CSP 468 Study Group. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009 7;301(1):63-73. PMID: 19126811.
12. Schüpbach WM, Maltête D, Houeto JL, du Montcel ST, Mallet L, Welter ML, et al. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2007 23; 68(4):267-71. PMID: 17151341.
13. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, et al; German Parkinson Study Group, Neurostimulation Section. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006 31;355(9):896-908. PMID: 16943402.
14. Witt K, Daniels C, Reiff J, Krack P, Volkmann J, PINSKER MO, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2008; 7(7):605-14. PMID: 18538636.
15. Daniels C, Krack P, Volkmann J, Raethjen J, PINSKER MO, KLOSS M, et al. Is improvement in the quality of life after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease predictable? *Mov Disord* 2011; 26(14):2516-21. PMID: 22170276.
16. Witt K, Daniels C, Krack P, Volkmann J, PINSKER MO, KLOSS M, et al. Negative impact of borderline global cognitive scores on quality of life after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2011 15;310(1-2):261-6. PMID: 21733529.
17. Schuurman PR, Bosch DA, Merkus MP, Speelman JD. Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression. *Mov Disord*. 2008 15; 23(8):1146-53. PMID: 18442104.

ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA PARA TREMOR PARKINSONIANO E NÃO PARKINSONIANO

18. Esselink RA, de Bie RM, de Haan RJ, Lenders MW, Nijssen PC, van Laar T, et al. Long-term superiority of subthalamic nucleus stimulation over pallidotomy in Parkinson disease. *Neurology* 2009 14;73(2):151-3. PMID: 19597136.
19. Smeding HM, Esselink RA, Schmand B, Koning-Haanstra M, Nijhuis I, Wijnalda EM, et al. Unilateral pallidotomy versus bilateral subthalamic nucleus stimulation in PD--a comparison of neuropsychological effects. *J Neurol* 2005; 252(2):176-82. PMID: 15729523.
20. Okun MS, Gallo BV, Mandybur G, Jagid J, Foote KD, Revilla FJ, et al; SJM DBS Study Group. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11(2):140-9. PMID: 22239915.
21. Moro E, Lozano AM, Pollak P, Agid Y, Rehnrcrona S, Volkmann J, et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010 15;25(5):578-86. PMID: 20213817.
22. Anderson VC, Burchiel KJ, Hart MJ, Berk C, Lou JS. A randomized comparison of thalamic stimulation and lesion on self-paced finger movement in essential tremor. *Neurosci Lett* 2009 22; 462(2):166-70. PMID: 19591898.
23. Rodriguez-Oroz MC, Zamarbide I, Guridi J, Palmero MR, Obeso JA. Efficacy of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease 4 years after surgery: double blind and open label evaluation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(10):1382-5. PMID: 15377681.
24. Rehnrcrona S, Johnels B, Widner H, Törnqvist AL, Hariz M, Sydow O. Long term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: double-blind assessments. *Mov Disord.* 2003; 18(2):163-70. PMID: 12539209.
25. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, Hälbig TD et AL Deuschl G; EARLYSTIM Study Group. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013 14;368(7):610-22. doi: 10.1056/NEJMoa1205158. PMID: 23406026.

ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA PARA TREMOR PARKINSONIANO
E NÃO PARKINSONIANO