

### INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma doença altamente prevalente, e causa maior de morbidade em pacientes em todo o mundo. Cerca de 1% da população sofre de epilepsia, com uma incidência anual de 50/100.000 indivíduos. Em 60% a 70% dos pacientes com epilepsia, o tratamento com medicamentos antiepilépticos resulta em remissão, mas os demais pacientes, em que os sintomas são refratários aos medicamentos, há atualmente limitadas alternativas de tratamento. Talvez a opção mais eficaz em pacientes com epilepsia refratária é a cirurgia de ressecção, que envolve a excisão da região epileptogênica do cérebro. Em pacientes com zonas bem definidas epiléticas, este pode oferecer uma alta probabilidade de controle de longo prazo. Em pacientes intratáveis em quem ressecção falha no controle de convulsões, ou para pacientes que não são candidatos apropriados, há um número limitado de opções disponíveis paliativas<sup>1</sup>(D).

Recentemente, tem havido ressurgimento do interesse no uso da estimulação elétrica do cérebro para o tratamento de pacientes no qual todo o resto falhou. Múltiplos alvos de estimulação profunda do cérebro têm sido estudados, incluindo o cerebelo, o hipocampo, o núcleo subtalâmico, o núcleo caudado, o núcleo centromediano, e o núcleo anterior do talamo<sup>1</sup>(D).

**Cerebelo:** o interesse em estimular o cerebelo para o tratamento da epilepsia, começou ao se descobrir que a estimulação elétrica do cerebelo pode modificar ou mesmo interromper convulsões induzidas corticalmente. Estas descobertas levaram a estudos de estimulação cerebelar em animais, avaliando métodos de indução de crises, parâmetros de estimulação e locais dos eletrodos. Os resultados destes estudos iniciais, incluindo a ausência de efeitos adversos significativos, levou a pesquisa suplementar em estimulação cerebelar em pacientes com epilepsia refratária. Depois de numerosos pequenos estudos clínicos que produziram resultados promissores, foram avaliados 5 pacientes, com crises clinicamente intratáveis, com eletrodos colocados sobre a superfície superior do cerebelo. Os pacientes tiveram

## Uso da Estimulação Cerebral Profunda na Epilepsia

variedade de crises parciais e generalizadas, e nos 15 a 21 meses após a implantação dos eletrodos, a frequência de ataques foi avaliada com e sem estimulação, não demonstrando diferenças significativas. Seguindo a essa casuística, 12 pacientes, com epilepsia refratária de várias origens e padrões clínicos, foram submetidos a estimulação sobre a superfície superior do cerebelo, a 2 cm da linha média, por meio de trepanação suboccipital. Os pacientes foram alocados para uma de três fases, com duração de dois meses cada, para um total de 6 meses: 1) estimulação contínua com alternância de hemisfério cerebelar minuto a minuto; 2) estimulação de ambos os hemisférios cerebelares quando ativado pelo paciente e 3) não estimulação. Não houve diferenças na frequência ou na gravidade entre as fases, e complicações incluíram: a migração do eletrodo em 25% dos casos, a infecção da ferida em 16,6%, e a falha mecânica em 8,3%. Entretanto, após os importantes avanços tecnológicos em tecnologia de estimulação cerebral desde os primeiros estudos de estimulação cerebelar, incluindo a introdução de sistemas de estimulação cerebral profunda (ECP) para várias doenças, a estimulação cerebelar foi reavaliada para a epilepsia, estudando-se 5 pacientes com epilepsia intratável em quem eletrodos bilaterais foram colocados sobre a superfície superior medial do cerebelo. Apesar do pequeno número de pacientes, os pesquisadores encontraram uma redução significativa ( $p = 0,023$ ) na frequência de crises tônico e tônico-clônicas. Os pacientes com estimuladores ligados tiveram uma redução de 33% nas convulsões, em comparação com nenhuma mudança na frequência de crises em pacientes com os estimuladores desligados. Durante seis meses de estimulação houve uma redução da taxa média de 41% dos ataques. Houve complicações incluindo migração do eletrodo em 60% dos casos, e infecção de feridas em 20%. Apesar dos resultados conflitantes a partir de estudos com animais e ensaios clínicos, continua a haver interesse considerável na estimulação do cerebelo para o tratamento de epilepsia intratável, com dúvidas sobre o alvo da estimulação e a frequência apropriada.

**Hipocampo:** pacientes com epilepsia lobo temporal (ELT) medicamente intratáveis são rotineiramente submetidos a estudos cirúrgicos para determinar se eles são candidatos apropriados para à lobectomia temporal

anteromesial ou à amidalohipocampectomia seletiva. Entretanto, pacientes com ELT mesial bilateral, ou aqueles com uni-lateral envolvendo um hipocampo dominante, que é essencial para a função de memória adequada, não podem ser candidatos à ressecção. Além disso, embora a ressecção em ELT provou ser eficaz, nem todos os pacientes experimentam alívio completo, com risco de déficit neurológico. Por estas razões, tem havido interesse visando o hipocampo para a estimulação tratar a ELT mesial. As vantagens potenciais da estimulação, em relação à ressecção anteromesial temporal, incluem a reversibilidade da estimulação, bem como um risco teoricamente menor de prejuízo à memória, linguagem e déficits visuais. O uso de estimulação do hipocampo no tratamento da ELT mesial foi estudado em pacientes, com eletrodos subdurais ou em profundidade implantados antes de uma lobectomia temporal, por período de 2 a 3 semanas, durante o qual foram descontinuados antiepilépticos, não havendo crises clínicas. Em outra série de 4 pacientes com ELT mesial unilateral, em quem a ressecção foi contra-indicada devido aos riscos para a memória, um eletrodo foi colocado ao longo do eixo longitudinal do hipocampo afetado, e descobriu-se que a estimulação produziu uma redução não significativa na média de convulsões de 15%. Ainda, em número pequeno de pacientes os eletrodos bilaterais foram colocados ao longo do eixo do hipocampo, e após um período inicial de três meses, verificou-se uma redução de 33% nas convulsões durante a fase de estimulação em comparação com a fase sem estimulação.

**Núcleo Subtalâmico (STN):** O papel dos gânglios da base na epilepsia já tem sido explorado anteriormente. O uso de alta frequência de estimulação cerebral profunda (ECP) subtalâmica bilateral foi testado para suprimir crises contínuas de ausência espontâneas em ratos e sugeriram a sua aplicação clínica em humanos. Uma série de 3 pacientes com epilepsia refratária à medicação foram implantados com a estimulação cerebral profunda (ECP), apresentando uma redução significativa na frequência dos ataques com estimulação, de até 83%. Desde então, diversos estudos de pacientes têm demonstrado resultados variados. Outra série de pacientes com subtipos diferentes de epilepsia tratados com estimulação do STN, demonstrou

redução de 67% a 80% na frequência de crises parciais. Ainda em pacientes com epilepsia mioclônica refratária, a estimulação do STN / substantia nigra resultou em uma redução de 30% a 100% na frequência de crises em todos os pacientes.

### **Núcleo Caudado:**

O papel do núcleo caudado na modulação da atividade convulsiva foi sugerida por estudos em animais que demonstram reduzida frequência de pico de amplitude do hipocampo com a estimulação do núcleo caudado. Em várias séries de pacientes a estimulação do núcleo caudado foi realizada para tratamento de epilepsia resistente, demonstrando que a estimulação de baixa frequência (4-6 Hz) levou a uma diminuição na atividade interparoxismal e de descargas focais na neocortex e temporal medial, bem como abrupta cessação nas descargas generalizadas.

**Núcleo Centromediano (CMN):** o núcleo centromediano ajuda a regular as estruturas envolvidas na gênese de convulsões generalizadas através de conexões generalizadas para várias áreas incluindo estruturas corticais do lobo temporal mesial. Uma série de pacientes com crises refratárias generalizadas ou multifocais, submetidos a ECP bilateral de CMN, tiveram uma redução substancial da frequência das crises, tanto clinicamente, como pelo EEG. A estimulação do CMN em pacientes com epilepsia intratável demonstrou redução média de 30% na frequência de crises tônico-clônicas quando o estimulador estava ligado, em comparação com uma redução de 8%, quando ele estava desligado. Não houve efeitos colaterais relatados tratamento.

**Núcleo anterior do tálamo (ANT):** Os primeiros estudos em ambos os modelos animais de epilepsia e em humanos com epilepsia refratária demonstraram que a lesão do ANT pode diminuir a frequência e duração de crises. Uma série de pacientes com epilepsia medicamente refratária, submetidos à colocação do eletrodo bilateral no ANT, apresentou uma redução média de convulsão global superior a 50%. No entanto, a queda na frequência começou imediatamente após o implante de eletrodos e antes de

## Uso da Estimulação Cerebral Profunda na Epilepsia

do começo da estimulação. Mais recentemente, em pacientes com epilepsia intratável, foi implantado eletrodos bilaterais na ANT, e no final de 3 meses houve uma redução de 40,4% na frequência mediana de crises no grupo estimulado em comparação a uma diminuição de 14,5% no grupo controle sem estimulação ( $p = 0,0017$ ). Pacientes com crises provenientes de um ou ambos os lobos temporais tiveram uma diferença significativa na redução média de convulsão no grupo de estimulação em comparação com o grupo controle (44,2% e 21,8%, respectivamente,  $p = 0,025$ ), enquanto os pacientes com crises de origem do frontal, parietal, ou lobo occipital não. Durante o longo prazo de acompanhamento, houve um aumento de 41% na frequência de crises em 13 meses, e 56% de diminuição em 25 meses. Catorze pacientes estavam livres de crises por pelo menos 6 meses, durante todo o estudo. Nove pacientes tiveram um aumento na frequência de crises mediana de 25 meses. O evento adverso mais comum foi parestesias, relatada em 18,2% dos participantes, que tendem a ocorrer durante o 1<sup>o</sup> mês de implantação. Houve aumento de depressão e deficiência de memória, embora a maioria foram eventos transitórios e desapareceram durante o período de acompanhamento.

A Comissão Europeia (CE) em 2010 concedeu a “Conformité Européenne Mark” (CE) para a estimulação cerebral profunda (ECP) como um tratamento adjuvante para crises parciais em adultos com epilepsia refratária. A comissão de dispositivos neurológicos do FDA (Food and Drug Administration EUA) concluiu que os benefícios clínicos da estimulação cerebral profunda superam os riscos de seu uso, em pacientes adultos com crises parciais que não foram controladas com dois ou mais medicamentos anti-epilépticos, e recomendou sua aprovação por unanimidade.

### **OBJETIVO**

Identificar a melhor evidência disponível na atualidade, relacionada ao uso da Estimulação Cerebral Profunda em pacientes com Epilepsia.

## MATERIAL E MÉTODO

### DÚVIDA CLÍNICA

Pacientes com Epilepsia podem se beneficiar da Estimulação Cerebral Profunda?

### 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

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

### ESTRATÉGIAS DE BUSCA DA EVIDÊNCIA

#### PUBMED-MEDLINE

**Estratégia 1:** (Electric Stimulation Therapy OR Deep Brain Stimulation OR DBS) AND (Epilepsy OR Seizures OR Epilepsy, Temporal Lobe OR Epilepsies, Partial OR Epilepsy, Partial, Motor OR Epilepsy, Tonic-Clonic OR Temporal Lobe OR Hippocampus OR Thalamus OR Nucleus Accumbens OR Globus Pallidus OR Anterior Thalamic Nuclei OR Subthalamic Nucleus OR Corpus Callosum OR Prefrontal Cortex OR Cerebral Cortex OR Posterior Thalamic Nuclei) NOT (Depressive Disorder, Major OR Depressive Disorder OR Depressive Disorder, Treatment-Resistant OR Obsessive-Compulsive Disorder OR Bipolar Disorder OR Depression OR Parkinson\* OR Parkinson's disease OR dystonia OR pain) AND Random\* = **296** recuperados

**Estratégia 2:** (Electric Stimulation Therapy OR Deep Brain Stimulation OR DBS) AND (Epilepsy OR Seizures OR Epilepsy, Temporal Lobe OR Epilepsies, Partial OR Epilepsy, Partial, Motor OR Epilepsy, Tonic-Clonic OR Temporal Lobe OR Hippocampus OR Thalamus OR Nucleus Accumbens OR Globus Pallidus OR Anterior Thalamic Nuclei OR Subthalamic Nucleus OR Corpus Callosum OR Prefrontal Cortex OR Cerebral Cortex OR Posterior Thalamic Nuclei) NOT (Depressive Disorder, Major OR Depressive Disorder OR Depressive Disorder, Treatment-Resistant OR Obsessive-Compulsive Disorder OR Bipolar Disorder OR Depression OR Parkinson\* OR Parkinson's disease OR dystonia OR pain) AND Prognosis/narrow[filter] = **66** recuperados

## Uso da Estimulação Cerebral Profunda na Epilepsia

**Estratégia 3:** (Electric Stimulation Therapy OR Deep Brain Stimulation OR DBS) AND (Epilepsy OR Seizures OR Epilepsy, Temporal Lobe OR Epilepsies, Partial OR Epilepsy, Partial, Motor OR Epilepsy, Tonic-Clonic OR Temporal Lobe OR Hippocampus OR Thalamus OR Nucleus Accumbens OR Globus Pallidus OR Anterior Thalamic Nuclei OR Subthalamic Nucleus OR Corpus Callosum OR Prefrontal Cortex OR Cerebral Cortex OR Posterior Thalamic Nuclei) NOT (Depressive Disorder, Major OR Depressive Disorder OR Depressive Disorder, Treatment-Resistant OR Obsessive-Compulsive Disorder OR Bipolar Disorder OR Depression OR Parkinson\* OR Parkinson's disease OR dystonia OR pain OR vagus OR transcranial) AND (Therapy/broad[filter] OR Epidemiologic methods) = **1128** recuperados

**Estratégias 1 OR 2 OR 3 = 1289** recuperados

### EMBASE

electric AND ('stimulation'/exp/mj OR stimulation) AND ('therapy'/exp/mj OR therapy) OR deep AND ('brain'/exp/mj OR brain) AND ('stimulation'/exp/mj OR stimulation) OR dbs AND ('epilepsy'/exp/mj OR epilepsy OR 'seizures'/exp/mj OR seizures OR epilepsy, AND temporal AND lobe OR epilepsies, AND partial OR epilepsy, AND partial, AND motor OR epilepsy, AND 'tonic clonic' OR temporal AND lobe OR 'hippocampus'/exp/mj OR hippocampus OR 'thalamus'/exp/mj OR thalamus OR nucleus AND accumbens OR globus AND pallidus OR anterior AND thalamic AND nuclei OR subthalamic AND nucleus OR corpus AND callosum OR prefrontal AND cortex OR cerebral AND cortex OR posterior) AND thalamic AND nuclei NOT (depressive AND disorder, AND major OR depressive AND ('disorder'/exp/mj OR disorder) OR depressive AND disorder, AND 'treatment resistant' OR 'obsessive compulsive' AND ('disorder'/exp/mj OR disorder) OR bipolar AND ('disorder'/exp/mj OR disorder) OR 'depression'/exp/mj OR depression OR parkinson\* OR parkinson AND ('disease'/exp/mj OR disease) OR 'dystonia'/exp/mj OR dystonia OR 'pain'/exp/mj OR pain) AND [embase]/lim = **63** recuperados

### COCHRANE/Lilacs/BVS

Deep Brain Stimulation AND Epilepsy = **11** recuperados

### TRABALHOS RECUPERADOS

BASE DE INFORMAÇÃO	NÚMERO DE TRABALHOS
<b>Primária</b>	
PubMed-Medline	<b>1289</b>
EMBASE	<b>63</b>
<b>Secundária</b>	

Biblioteca Cochrane/Lilacs/BVS	11
--------------------------------	----

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

- ✓ Só foram incluídos os trabalhos com desenho de estudo epidemiológico (Ensaio Clínico [Randomizado ou não, Coorte Observacional ou Estudo Antes e Depois), e Revisões Sistemáticas de estudos epidemiológicos.

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

- ✓ **Paciente**
  - Pacientes com Epilepsia
- ✓ **Intervenção**
  - Estimulação Cerebral Profunda
- ✓ **Comparação**
  - Simulação de Estimulação Cerebral Profunda (Sham), tratamento clínico ou depois da Estimulação Cerebral Profunda
- ✓ **“Outcome” (Desfecho)**
  - Desfechos clínicos não intermediários

### 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



## Uso da Estimulação Cerebral Profunda na Epilepsia

- ✓ 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/Lilacs/BVS (zero);
- ✓ 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 14 trabalhos considerados para avaliação crítica, nenhum foi excluído por indisponibilidade de texto completo
- ✓ Os trabalhos incluídos na avaliação são do período entre 2000 e 2012.
- ✓ Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a evidência selecionada foi expressa em Check-list apropriado de avaliação crítica (Tabela 2)
- ✓ Os ECR foram classificados segundo o escore: JADAD < 3 como inconsistentes (força 2b – grau B), e escore ≥ 3, consistentes (força 1b – grau A).

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

- ✓ Os resultados referentes à situação clínica considerada (Epilepsia) serão expostos individualmente, através dos seguintes itens: número de trabalhos selecionados (segundo os critérios de inclusão), motivos principais de exclusão (tabela 3), questão clínica, descrição dos estudos incluídos e síntese da evidência disponível;
- ✓ As referências relacionadas aos trabalhos incluídos estarão dispostas no item referências bibliográficas;
- ✓ Os resultados serão definidos de maneira específica: 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.

<b>RESULTADOS</b>				
<b>Paciente</b>	<b>1ª Seleção</b>	<b>Incluídos</b>	<b>Excluídos</b>	<b>Motivos principais de exclusão</b>
Epilepsia	1363	14	1349	Estudos que não atendem ao PICO; Comparação entre técnicas; Desfechos intermediários; Idioma; Desenho não epidemiológico: Revisões Narrativas; Série de casos; Guidelines; Resumos de Congresso; Cartas e Comentários; Análise post-hoc.

Tabela 3 – Número de trabalhos incluídos, excluídos e motivos de exclusão.

**QUESTÃO CLÍNICA 1**

Pacientes com Epilepsia podem se beneficiar da estimulação cerebral profunda?

**2. Fisher R, 2010**

Os pacientes submetidos a cirurgia de estimulação cerebral profunda (n: 157) tinham entre 18 e 65 anos de idade, com crises parciais, incluindo convulsões

## Uso da Estimulação Cerebral Profunda na Epilepsia

secundariamente generalizadas, pelo menos 6 por mês, mas não mais de 10 por dia, submetidos ao menos a três drogas anti-epiléticas com falha no adequado controle das convulsões. A cirurgia de estimulação (ECP) foi feita com o implante de eletrodos no núcleo anterior do tálamo bilateralmente usando uma técnica estereotáxica. Um mês após o implante, os participantes foram randomizados para estimulação a 5 V ou nenhum estímulo em 0 V (controle), com 90  $\mu$ s pulsos, e 145 pulsos/s, na posição "ON" por 1 min, e "OFF" POR 5 min. O objetivo (eficácia) primário foi a demonstração de que a taxa de convulsão mensal foi reduzida da linha de base no grupo estimulado mais do que no grupo de controle. Outras medidas de desfecho incluíram a escala Liverpool de gravidade das crises (EBP), Qualidade de Vida em Epilepsia (QOLIE-31), e testes neuropsicológicos. Após 3 meses de tratamento cego, todos os participantes receberam estímulo de 4 meses a 13 meses em uma fase aberta. Mudanças de parâmetros limitados de estimulação foram permitidos. No final do mês 13, os participantes entraram no longo prazo de acompanhamento em que as drogas anti-epiléticas e parâmetros de estimulação puderam variar livremente. A dimensão da diferença relativa aumentou ao longo do tempo, e tornou-se estatisticamente significativa no último mês da fase cega ( $p = 0,0017$ ). Todas as análises de sensibilidade confirmaram a redução significativa na frequência dos ataques no grupo estimulação em relação ao grupo de controle, até ao final da fase cega. Mudanças nos desfechos secundários não apresentaram diferenças significativas durante a fase duplo-cega, incluindo as taxas de resposta de 50%, EBP, ou no questionário QOLIE-31, embora todas fossem significativamente melhores em relação à linha de base até o final da fase de cegamento. Crises parciais complexas melhoraram mais no grupo estimulado versus controle durante toda a fase de cegamento (36,3% de melhora vs 12,1%,  $p = 0,041$ ). O tipo de convulsão prospectivamente designado pelo paciente como sendo mais grave obteve melhora de 40% no grupo estimulado versus 20% no grupo controle ( $p = 0,047$ ). Como um outro índice de gravidade das crises, durante a fase cega, as lesões produzidas por convulsões ocorreram em 26% dos indivíduos de controle, e 7% nos pacientes sob estimulação ativa ( $p = 0,01$ ). Pacientes com origem da convulsão em uma ou ambas as regiões temporais tiveram uma redução, em relação à linha de base, de 44,2% no grupo estimulado versus 21,8% em pacientes que receberam tratamento controle ( $p = 0,025$ ). Pacientes com origem da convulsão frontal, parietal, ou occipital não demonstraram diferenças significativas na redução de crises entre o grupo estimulado e grupo controle. Pacientes com origem de convulsão multifocal ou difusa mostraram uma redução não significativa de 35,0% em comparação a uma redução de 14,1% no grupo controle. Aqueles com

## Uso da Estimulação Cerebral Profunda na Epilepsia

implantação prévia de um estimulador vagal ou com cirurgia de epilepsia de ressecção mostraram melhoras comparáveis com aqueles sem terapias anteriores. A variação da frequência mediana de convulsão em relação à linha de base foi de 41% aos 13 meses e 56% em 25 meses. A resposta de 50% foi de 43% em 13 meses, 54% em 25 meses, e 67% em 37 meses. Mudanças na gravidade (EBP) em relação à linha de base foram de  $13,4 \pm 21,4$  aos 13 meses, e  $12,4 \pm 20,7$  aos 25 meses ( $p < 0,001$ ). A pontuação QOLIE-31 melhorou da linha de base de  $5,0 \pm 9,2$  e  $4,8 \pm 9,3$  em 13 e 25 meses, respectivamente ( $p < 0,001$ ). Dos pacientes, 3% tiveram piora de crises  $> 50\%$  (devido ao aumento do número de crises parciais simples). Dos pacientes que completaram 2 anos de seguimento, 16% tiveram uma redução  $\geq 90\%$  na frequência de convulsões, em comparação à linha de base. Dos pacientes 13% estavam livres de crises por pelo menos 6 meses, 7,3% eram livres de crises por pelo menos 1 ano, 3,6% por ao menos 2 anos, e 0,9% por mais de 4 anos. Desde a implantação até o 13º mês, 808 eventos adversos foram relatados, sendo 7% graves, e 29,5% dos eventos foram considerados dispositivo relacionados. Os eventos adversos mais comuns foram: parestesias (18,2%), dor no implante (10,9%), e infecção local do implante (9,1%). Houve 16,4% de perda de aderência devido a eventos adversos. Entre os pacientes implantados, com um seguimento médio de 3 anos, houve 5% de mortes. Em longo prazo de seguimento a taxa de mortalidade considerada foi de 6,2 por 1.000 anos. Nenhuma das mortes foram julgadas dispositivo relacionadas. Não houve hemorragias sintomáticas ou clinicamente significativas, mas 4,5% dos casos foram detectados incidentalmente por neuroimagem. Ao longo do período de estudo, 12,7% desenvolveram infecções no local do implante, quer no bolso do estimulador (7,3%), a extensão do trato encapsulado (5,5%), ou no local da perfuração (1,8%). Significativamente mais participantes do grupo estimulado em comparação com o grupo controle relataram eventos adversos relacionados à depressão e perda de memória. Pessoas com epilepsia são acreditados para estar em maior risco de incorrer em lesões acidentais, como contusões, feridas, escoriações, fraturas e contusões. Considerando eventos, na fase cega, que estão relacionados com uma convulsão, os pacientes no grupo da estimulação tiveram menos lesões relacionadas a convulsões (7,4%) do que os pacientes no grupo controle (25,5%,  $p = 0,01$ )<sup>2</sup>(A)

### 3. Velasco F, 2005

## Uso da Estimulação Cerebral Profunda na Epilepsia

A estimulação da superfície superomedial cerebelar de pacientes com convulsões motoras intratáveis com medicamentos específicos para seus tipos de convulsão, e acompanhados por uma média de  $\geq 3$  meses de observação antes da implantação. Todos os pacientes tinham entre 8 e 22 diferentes convulsões motoras por mês (tônico-clônicas, tônicas, queda-ataques, ausências mioclônicas e atípicas). Após a cirurgia, o implante permaneceu 1 mês sem estimulação (Sham). Posteriormente, durante três meses, os pacientes foram randomizados para receber ou não estímulo. Após o quarto mês após o implante, todos os pacientes permaneceram sob estimulação. A cirurgia estereotáxica levou ao implante de eletrodo na superfície direita e esquerda superomedial do cerebelo. A estimulação seguiu os parâmetros de amplitude do pulso de  $0,45 \mu\text{s}$ ; corrente de  $3,8 \text{ mA}$  e  $2,28 \text{ V}$ . Nenhuma diferença significativa nas medidas foi encontrada em relação entre a fase pré-implante e 1 mês de Sham (mês de implantação: sem estimulação) ( $p = 0,58$ ). Houve redução significativa na frequência de convulsões, quando comparados os grupos de estimulação ativa e “sham” ( $p = 0,023$ ), em três meses de seguimento. Após o 9º mês de seguimento há redução significativa na taxa de convulsões tônico-clônicas ( $p = 0,027$ ). Todos os pacientes mostram redução da taxa ao longo deste período. Alterações significativas no número de convulsões entre os valores da linha de base (pré-estimulação) e os posteriores (pós-estimulação), foram determinadas entre o 21º e o 24º mês, com redução no número médio de 24%. Em relação à comparação entre as convulsões / mês por paciente, houve redução para 1,2 convulsões/mês, quando comparado com média de cinco convulsões/mês ( $p < 0,001$ ). A melhora da frequência de convulsões reduzidas com a estimulação, foi mantida ao longo de um período de 2 a 4 anos. As crises tônicas foram significativamente reduzidas, passando de média de 6,2 / mês / paciente na fase pré-estimulação para 3,2 / mês / paciente na fase pós-estimulação, com redução de 52% ( $p < 0,05$ ). Houve uma redução de 18% a 35% de atques com queda, entre o 11º e 14º mês. O número de convulsões mioclônicas com ausências atípicas reduziu em 16% em relação ao período pré-estímulo. O pós-operatório imediato não teve intercorrências. No entanto, 60% dos pacientes tiveram que ser reoperados por migração do eletrodo, e 20% dos pacientes evoluiu para a infecção do sistema de estimulação, que terminou em explante 11 meses depois da operação inicial<sup>3</sup>(B).

### 4. Tellez-Zenteno JF, 2006

## Uso da Estimulação Cerebral Profunda na Epilepsia

Adultos com epilepsia do lobo temporal mesial, clinicamente intratáveis, com ao menos quatro crises mensais, e nos quais a cirurgia de ressecção foi contraindicada por causa de riscos para a memória, foram selecionados para a estimulação elétrica hipocampal. O tratamento consistiu de três fases de tratamento, de 2 meses, onde o estimulador foi aleatoriamente alocado para ser ativado para um mês e OFF para 1 mês. A estimulação hipocampal foi realizada após acesso estereotáxico e inserção no cérebro de eletrodos. Um gerador de pulso implantável foi instalado, usando pulsos de 90  $\mu$ s, em uma frequência de 190 Hz. Os pacientes foram randomizados para se estabelecer a sequência de ON e OFF para cada uma das três fases de tratamento. Os pacientes receberam  $\geq 2$  drogas anti-epiléticas para o tratamento de crises parciais. O resultado primário foi a diferença média da frequência das crises mensais entre os períodos ON e OFF, e entre a base ON e a base OFF, em pacientes individuais. Os desfechos secundários incluíram diferença na função de memória, eventos adversos, humor, na gravidade das crises, e na qualidade de vida (QV) entre os períodos ON e OFF, e entre as bases ON e OFF. A aprendizagem foi avaliada medindo a memória tardia e o teste de reconhecimento. Foram aplicados ainda uma versão abreviada do Teste de Nomeação de Boston, o subteste da Wechsler Intelligence Scale-III, provas do Exame Afasia multilingue, questionário de auto-relato de memória, o Hopkins Teste de Aprendizado Verbal (HVLTV), o Teste de Memória Visual Breve (BVMVT), a Escala clínica de avaliação de memória, o impacto da epilepsia e gravidade das crises avaliados usando o auto-administrado CES-D, QOLIE-89, o impacto na epilepsia de Liverpool, e a escala Liverpool de gravidade de convulsão. A frequência de crises no início e durante o acompanhamento foi altamente variável entre os pacientes, e essa variabilidade se reflete nos resultados. As comparações entre os períodos ON e OFF mostraram uma redução significativa mediana na frequência das crises para todos os pacientes de 15% durante os períodos ON (IC95% 2% a 29%). Durante os períodos ON as convulsões diminuíram em 26% em relação à linha de base (redução não significativa). Em contraste, durante os períodos OFF, as convulsões aumentaram em 49% (média do grupo) em relação à linha de base (aumento não significativo). A análise por tipo de crise (parciais simples, parciais complexas, e generalizada) não demonstrou diferenças entre os períodos ON e OFF. Nenhum paciente piorou durante o período ON nas medidas de depressão, de qualidade de vida, de gravidade das crises, do impacto de epilepsia, ou sintomas individuais. Os testes neuropsicológicos não revelaram diferenças entre ligado, desligado ou períodos de referência, em nenhum dos pacientes sobre qualquer das medidas formais, ou na escala de memória subjetiva. Não havia nenhum padrão claro de alterações

cl clinicamente significativas associadas com o estimulador ou durante o curso do tratamento<sup>4</sup>(B).

### 5. Velasco AL, 2007

Em hospital de cirurgia de epilepsia, 30% dos pacientes intratáveis de epilepsia do lobo temporal foram submetidos a implante de eletrodos bilateral do hipocampo para fins de diagnóstico antes de realizar uma lobectomia temporal. Deste grupo de pacientes foram seguidos por > 18 meses (variação: 18-84 meses). Eles foram acompanhados por pelo menos 6 meses antes da implantação de diagnóstico. Os pacientes tinham um histórico de epilepsia do lobo temporal mesial, com as típicas crises parciais complexas, e alguns deles tiveram convulsões adicionais tônico-clônicas. O número de convulsões pré-estimulação variou de 15 a 70 crises por mês (em média, 28 convulsões). Os pacientes foram selecionados com base nos seguintes critérios: focos bilaterais independentes, focos do hipocampo esquerdo, e foco no hipocampo direito. Os pacientes foram submetidos implantação bilateral do eletrodo no hipocampo, por estereotaxia. O paciente saiu das drogas antiepilépticas e começou a gravação contínua para localizar os focos epiléticos. Depois de definir o foco, a medicação foi reinstalado e os eletrodos de diagnóstico foram removidos. Quatro eletrodos permanentes foram implantados com alvo preciso para o local em que o foco epilético foi localizado. Os parâmetros para a estimulação elétrica do hipocampo foram: frequência de 130 Hz, com impulsos individuais de 450  $\mu$ S de duração e amplitude de 300 mA. De forma aleatória, duplo-cega, os pacientes foram divididos em pacientes por período de 1 mês sem iniciar a estimulação hipocampal, e pacientes que começaram a estimulação elétrica do hipocampo imediatamente após o sistema cerebral de estimulação implantado. Durante período de 18 meses, os pacientes retornaram a cada 3 meses. Após 18 meses, os pacientes retornavam uma vez por ano. Todos os pacientes toleraram bem tanto o procedimento cirúrgico como a estimulação elétrica. As ressonâncias pós-cirúrgicas de controle não mostraram qualquer evidência de hemorragia ou edema. Alguns pacientes (20%) tiveram erosão da pele e infecção local após a implantação de 24 meses, e 20% tiveram a necessidade de explante depois de 24 meses de estimulação elétrica do hipocampo. Dos pacientes, 50% tiveram uma queda na contagem de convulsões, que foi observada dentro do primeiro ou segundo mês de estimulação elétrica do hipocampo. Destes 80% tornaram-se livres de crises, e 20% tiveram breves, ocasionais, complexas crises parciais, sem generalização. Os restantes 50% dos

## Uso da Estimulação Cerebral Profunda na Epilepsia

pacientes mostraram uma resposta mais lenta, que apareceu 6-8 meses após a estimulação do hipocampo, e redução nas convulsões não tão evidente, sendo que nenhum destes ficaram livre de crises. Na média, houve uma redução significativa nas convulsões, em 2 meses de estimulação elétrica do hipocampo, sendo que redução tornou-se progressivamente significativa a partir de 6 meses ( $p < 0,0005$ ). O número médio total de convulsões do grupo por mês teve redução; o grupo de Ressonância Magnética (RNM) normal teve redução significativa nas convulsões por mês a partir de estimulação em três meses ( $p < 0,0005$ ). O grupo com esclerose hipocampal na RNM, não houve redução significativa nas convulsões em 8 meses de seguimento ( $p < 0,05$ ), e a partir do mês 10 a 18 o número de convulsões permaneceu estável, e nenhum desses paciente ficou livre de crises<sup>5</sup>(B).

### 6. McLachlan RS, 2010

Pacientes (n: 2) com idades entre 45 e 54 anos, com epilepsia focal intratáveis medicamente, e pobres candidatos à cirurgia de ressecção, após implantação estereotáxica de eletrodos com alvo hipocampal, foram de forma duplo-cega, randomizada, controlada, e crossover, após um período inicial de 3 meses sem estimulação, o estimulador foi ligado ou desligado aleatoriamente por um determinado intervalo de 3 meses. A estimulação foi contínua, monopolar, bilateral, na amplitude 185 Hz e 90 pulsos/ $\mu$ s. O resultado primário foi uma diferença na frequência mensal de crises parciais e secundariamente generalizadas durante 4 fases de 3 meses de duração cada: linha de base, ligado, washout, e desligado. Além do número de convulsões mensais, foram avaliados: a função de memória (Hopkins Verbal Learning Test e Brief Visuospatial Memory Test), mudanças na gravidade das crises e quaisquer efeitos adversos. A frequência de convulsões durante o início do estudo, após implantação dos eletrodos, mas sem qualquer estimulação, era a mesma taxa de convulsão mensal conhecida. Assim, não houve nenhum efeito da Implantação. Durante a estimulação hipocampal bilateral, a frequência média mensal de convulsão diminuiu 33% em relação ao período sem estímulo. Durante o período de washout, as convulsões diminuíram em 25%, apesar de nenhum estímulo. Houve diferença significativa na frequência das crises mensais entre as 4 fases ( $p < 0,01$ ). Não foram observadas alterações na gravidade e no tipo de convulsões durante o seguimento dos pacientes<sup>6</sup>(B).



### 7. Velasco F, 2000

Foram selecionados pacientes (n: 15) com epilepsia refratária, que não eram candidatos à cirurgia ablativa, pois tinham evidência de início de convulsões (bilaterais ou multifocais), ou foco unilateral com sobreposição de áreas eloqüentes, ou nenhuma evidência de início focal em seus ataques epiléticos, com longa história de crises entre 4 e 33 anos (média de 14,5 anos), com crises numerosas (faixa de 18-3581/mês), de mais de um tipo, e todos estavam completamente incapacitados pelos ataques. Os pacientes foram divididos em dois grupos: epilepsia idiopática ou Síndrome de Lennox-Gastaut (Group I), e convulsões de início focal (Group II). As convulsões ocorreram apesar da medicação anticonvulsivante adequada. Os eletrodos foram bilateralmente implantados com instrumento estereotáxico de tendo como alvo o núcleo talâmico centromediano. Os parâmetros de estimulação foram 60 Hz, 4-6 V (400-600 mA). Os pacientes foram acompanhados mensalmente no com dados coletados sobre a ocorrência de convulsões. A medicação anticonvulsivante permaneceu inalterada. Entre 6 e 9 meses após o início da ESCM, os pacientes entraram em um protocolo duplo-cego para a estimulação. Em 50% dos pacientes, o estimulador foi desligado entre 6 e 9 meses, e em 50% foi desligado entre 9 e 12 meses. No final do período de 3 meses de estimulação OFF, o estimulador foi ligado aos parâmetros anteriores. Uma análise longitudinal para 1 ano de acompanhamento foi realizado, comparando o número médio de ocorrência de convulsões no mês anterior à estimulação, começando com decréscimos no número de crises por mês, e uma média do número de crises por mês para o mês de 12 em estimulação período. Esta análise foi efetuada para o número total de convulsões e para cada tipo de crise em separado. A análise do número médio de convulsões no total e de cada tipo de crise foi realizada durante o período de dados de base de 3 meses, durante o os 3 meses de estimulação no período que precede o período de dupla cego com estimulação OFF, e durante os 3 meses do período de estimulação OFF. Para determinar se o resultado final sobre o controle das crises pode ser previsto a partir da resposta observada durante o período inicial de 3 meses na período de estimulação, os pacientes foram divididos em dois grupos: pacientes com um bom resultado (diminuição  $\geq$  de 80% nas convulsões de final 3 meses de follow-up), e os pacientes com um resultado ruim (diminuição  $\leq$  de 80% nas convulsões). A redução dos dados de base para os três meses iniciais de estimulação entre os dois grupos foi comparada. Durante o período de base (pré-estimulação), as convulsões tônico clônicas generalizadas ocorreram com uma frequência de 8 a 68 por mês, enquanto que as convulsões de ausência atípica

## Uso da Estimulação Cerebral Profunda na Epilepsia

foram mais freqüentes (10 a 3000/mês), e as convulsões complexas parciais ocorreram 26 a 119 vezes por mês. Todos os pacientes demonstraram alguma melhora na ocorrência de convulsão. No entanto, o Grupo I teve uma diminuição global de 81,6%, e 70% dos pacientes melhoraram mais de 80% (bom resultado). Em contraste, a melhora global no Grupo II foi de 57,3%, e apenas 40% dos pacientes tiveram bons resultados. A estimulação cerebral profunda induziu a uma redução significativa e sustentada do número de convulsões tônico-clônicas, que desapareceram completamente em 50% dos pacientes. As convulsões de ausência atípica também foram significativamente reduzidas, e desapareceram em 30% dos pacientes. Não ocorreram alterações significativas nas convulsões parciais durante o 1º ano de acompanhamento sob estimulação, embora as convulsões tenham desaparecido em 20% dos pacientes. A estimulação cerebral profunda diminuiu significativamente o número total de convulsões, bem como os diferentes tipos de convulsões. Desligar os neuroestimuladores durante 3 meses, não foi acompanhado por um retorno de convulsões para níveis de base, e as convulsões permaneceram significativamente reduzidas em relação à base. Os resultados foram igualmente significativos em valores absolutos e relativos (redução percentual) para o número de convulsões. Por outro lado, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os períodos de ligado e desligado para o número total de convulsões ( $P = 0,230$ ), ou para qualquer um dos tipos de crises: tônico-clônica ( $P = 0,268$ ), ausência atípica ( $P = 0,0292$ ), ou complexa parcial ( $P = 0,718$ ). Durante a fase inicial de 3 meses no período de estimulação, todos os pacientes tiveram uma redução nas convulsões. No entanto, não houve diferenças significativas entre os pacientes de bons e de resultados pobres<sup>7</sup>(B).

### 8. Chkhenkeli SA, 2004

Os efeitos da eletroestimulação do núcleo caudado, núcleo talâmico centromediano, e núcleo cerebelar, e em focos epiléticos corticais e do lobo temporal mesiobasal, sobre a atividade cerebral elétrica foram estudados durante as avaliações de diagnóstico de pacientes adultos (n: 150) com epilepsia intratável (faixa etária 21-40 anos, com média idade de 24 anos, duração da doença 8-21 anos, média duração de 14 anos), submetidos ao implante de eletrodos intracerebrais de diagnóstico cronicamente (por 2-8 semanas), bem como durante a cirurgia. Estes pacientes constituídos por cerca de 8% dos pacientes avaliados como candidatos a cirurgia, cerca de 14% submetidos a cirurgia durante um período de tempo de 25 anos. A

## Uso da Estimulação Cerebral Profunda na Epilepsia

maioria desses pacientes pode ser definida como pacientes com epilepsia de localização relacionada ao lobo temporal, do grupo de síndromes epiléticas sintomáticas, e tendo 5 a 37 (média de 11) crises por mês. A intratabilidade de convulsões foi determinada com base na falha terapêutica de "primeira linha", com antiepiléticos (AEDs) (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, valproato) usado em mono ou politerapia em doses máximas toleradas. A natureza da intratabilidade e devastadora, de ataques frequentes, foi a principal indicação para a avaliação dos pacientes como candidatos a cirurgia. Todos os pacientes foram avaliados no pré e pós-operatório utilizando a escala de inteligência do adulto wechsler, TAT, e testes neuropsicológicos MMPI. Nenhum paciente com QI inferior a 70 foi incluído. Dos pacientes 70% receberam o implante neuroestimulador para fins terapêuticos (65% núcleo caudado para estimulação crônica, 25% para a estimulação do núcleo talâmico centromediano, e 10% para estimulação do núcleo cerebelar). Dos pacientes 35% foram avaliados com eletrodos implantados, mas sem receber terapêutica crônica de estimulação, ou por comorbidades, ou por não exibirem efeitos inibidores favoráveis em resposta ao teste de estimulação. Os pacientes de estimulação crônica foram divididos em dois grupos: o grupo de lesão (Grupo I, n: 32) que recebeu ablação do foco epilético dominante usando crioamidalahippocampotomia seletiva estereotáxica total (75% dos pacientes), ou lobectomia padrão temporal anterior (25% dos pacientes), e não beneficiado com a primeira cirurgia. Os pacientes que receberam diferentes procedimentos cirúrgicos foram agrupados neste grupo lesão por causa da semelhança do objetivo cirúrgico: a remoção do foco, ou focos epiléticos dominantes, e extinguir os focos epiléticos restantes inoperáveis no sistema de estimulação cerebral crônica terapêutico. Neste grupo, 70% dos pacientes receberam estimulação do núcleo caudado crônica, 25% dos pacientes receberam estimulação do núcleo talâmico, e 5% dos pacientes receberam estimulação do núcleo cerebelar. O Grupo II (n: 22) consistiu de pacientes sem clínica evidente, ou com dados de imagem suficiente para identificar o foco epilético dominante. Desses pacientes 75% recebeu estimulação cerebral crônica terapêutico do núcleo caudado, 20% dos pacientes receberam estimulação do núcleo talâmico, e 5% recebeu estimulação do cerebelar. A frequência de corrente constante de estímulo de 0,2  $\mu$ s, com impulsos diferentes para cada estrutura: 4-8 Hz para núcleo caudado, 50-100 Hz para núcleo talâmico, e 20-130Hz para núcleo cerebelar. O primeiro protocolo de estimulação terapêutica utilizou um esquema contínuo: 12 a 14 h por dia de estimulação, com exclusão do sono, e a hora da refeição. Este método foi implementado para pacientes que exibiram predominantemente crises diurnas, não tinha uma aura clara, e cujo EEG e / ou

## Uso da Estimulação Cerebral Profunda na Epilepsia

SEEG demonstrava um alto nível de atividade interictal intermitente. O segundo protocolo incluía o estímulo intermitente por 12 a 14 h por dia, com um ciclo de 10 minutos "on" e 15-20 min "off". O terceiro regime de tratamento consistiu de estimulação contínua de 20-30min, três ou quatro vezes por dia, ou 3-5 ciclos de estimulação 5 min "on", com 5 min de "off" também três ou quatro vezes por dia. Os pacientes que sofreram auras foram levados a usar a estimulação adicional durante suas auras. No Grupo I (lesão) de pacientes, uma situação livre de crises foi obtida em 70% dos pacientes que receberam somente neuroestimulação (n: 15). Os 30% restantes alcançaram redução relevante nas convulsões. Os pacientes com epilepsia de difícil controle multifocal (n: 17) receberam amigdalahipocampectomia total junto com a implantação de neuroestimuladores. Neste subgrupo de pacientes, 40% dos pacientes tornaram-se livres de crises, 50% teve redução nas convulsões, e 10% não tiveram melhora significativa. Uma diminuição na frequência e gravidade das convulsões epiléticas clínicas desenvolveu-se gradualmente, e desenvolveu mais cedo em pacientes com terapia combinada (cirurgia ablativa anterior e eletroestimulação terapêutica). As mudanças positivas no EEG foram associadas com melhora clínica: a redução da severidade e da frequência das crises, ou a sua cessação completa<sup>8</sup>(B).

### 9. Kerrigan JF, 2004

Os pacientes incluídos tinham convulsões mal controladas, apesar da administração de medicação ideal, e não eram candidatos à ressecção cirúrgica de um foco convulsivo identificável. O implante de eletrodo de estimulação foi conseguido através de uma moldura estereotáxica, sendo que o local alvo (núcleo anterior do tálamo) foi identificado em cada lado por uma selecção visual, com referência a um atlas estereotáxico padrão. Os geradores de impulsos programáveis foram colocados cirurgicamente na região subclavicular e ligado aos fios de estimulação por meio de uma extensão de ligação. Uma corrente bipolar alternada usando eletrodos adjacentes foi aplicada unilateralmente, com estimulação de intensidades entre 1 e 10 V, amplitude de pulso entre 90 e 330 microssegundos, e durações de pulso total de entre 3 e 10 s. A contagem de convulsão para cada tipo de convulsão foram mantidas ao longo da duração do período de estudo. As contagens de convulsão durante o período de intervenção foram comparadas com a frequência das convulsões de base. As drogas antiepiléticas (DAE) concomitantes foram inalteradas durante os primeiros 3 meses de estimulação elétrica, mas posteriormente puderam ser modificadas ou alteradas. A estimulação prolongada

elétrica intermitente do núcleo anterior do tálamo foi bem tolerada por todos os pacientes. Nenhum dos estudos de neuroimagem após a cirurgia mostraram evidência de hemorragia e, nenhum dos pacientes experimentaram infecções no local. A frequência de linha de base de crises mensais totais de convulsões em média para os pacientes foi de  $46,8 \pm 26,4$ . A média do período de tratamento de 12 meses para os pacientes foi de  $25,0 \pm 11,5$  crises por mês, o que não foi significativamente diferente da linha de base. No entanto, a frequência de convulsões, durante o intervalo de tratamento de 12 meses, incluídos os períodos de atividade convulsiva esteve aumentada em vários pacientes quando os estimuladores foram acidentalmente ou intencionalmente, desligados, ou quando as medicações foram reduzidas. Apenas 20% dos pacientes apresentou diferença significativa, com a comparação da frequência na linha de base de crises totais, contra o período de tratamento reunidos de 12 meses ( $p < 0,05$ ) na frequência total de crises. Por 3 meses após o implante, convulsões potencialmente prejudiciais (que chamamos de "graves" ataques) diminuíram para  $< 50\%$  do seu valor de linha de base em 80% dos pacientes. A diminuição em convulsões potencialmente resultando em quedas foi significativa em todos os pacientes, por comparação das frequências de convulsão pós-implantação com a frequência de linha de base<sup>9</sup>(B).

### 10. Boon P, 2007

Pacientes (n: 12) com epilepsia refratária com as seguintes características: suspeita de epilepsia do lobo temporal com base em vídeo-EEG; frequência de crises de pelo menos um ataque parcial complexo (CPS) por mês, durante um período confirmado prospectivo pré-intervenção da linha de base de 6 meses; e exigência de monitoramento de vídeo-EEG invasivo do cérebro, devido a achados incongruentes durante avaliações pré-cirúrgicas para localizar o início das crises. Os eletrodos foram implantados na amígdala e na parte anterior do hipocampo. A descoberta de um foco unilateral ou bilateral ou regional de início no lobo temporal foi o critério para oferecer aos pacientes a opção de submeter-se a estimulação cerebral profunda (ECP) contínua. Pacientes com crises unilaterais foram estimulados usando a amígdala ipsilateral e eletrodos hipocampais. Em doentes com início de convulsão do lobo temporal mediano bilateral, a estimulação do hipocampo bilateral foi realizada. A frequência para ambos, amígdala e hipocampo, nos eletrodos foi ajustada para 130 Hz, amplitude de pulso, a 450  $\mu$ S, e média de saída de corrente de 2,3 V, com base na experiência anterior com ECP no lobo temporal medial. O procedimento de implantação estereotáxica de eletrodos ECP foi normal em 90%

dos pacientes, com ocorrência de hemorragias assintomáticas ao longo da trajetória dos eletrodos de profundidade (achado de imagem). O acompanhamento médio foi de 31 meses (variação de 12 a 52 meses). A frequência de crises mensal, durante os últimos 6 meses de follow-up foi comparada com um período pré-intervenção (da linha de base), com 10% dos pacientes sem convulsões (por  $\geq 12$  meses), 10% tiveram uma redução  $> 90\%$  da frequência de crises, 50% tiveram uma redução da frequência de crises de  $\geq 50\%$ , 20% tiveram uma redução da frequência de crises de 30% a 49%, e 10% tiveram uma redução  $< 30\%$  na frequência de convulsões e 10% não respondeu. Ambos os pacientes submetidos à cirurgia de ressecção ficaram livre de crises por  $\geq 12$  meses<sup>10</sup>(B).

### 11. Lim SN, 2007

Pacientes com uma longa história de crises freqüentes e difíceis foram selecionados segundo os seguintes critérios: (1) mal controladas convulsões apesar com ótimo tratamento múltiplo, com medicações anti-epiléticas; ressonância magnética (RNM) com nenhuma anormalidade estrutural no cérebro; inadequação para a cirurgia cerebral ressecção. Antes da implantação, crises diárias foram prospectivamente registradas por pelo menos nove meses (média de  $12,5 \pm 7,5$  meses); dados para uma frequência de crises de 9 meses da linha de base foram obtidos para comparar com o período após a implantação do eletrodo. Os doentes tinham 2-4 semanas de nenhum estímulo (período sham) após a cirurgia de implantação. Os estimuladores foram então ligados usando parâmetros de estimulação padrão. Potenciais efeitos adversos foram monitorados de perto. Todos os eventos adversos permaneceram inalterados durante 1 mês de estimulação. Os eletrodos foram locados nos neurônios do núcleo talâmico. Cada paciente recebeu acompanhamento pós-implantação de vídeo-EEG por 5-7 dias. O gerador de pulso programável foi colocado e conectado a eletrodos de estimulação. Os parâmetros de estimulação iniciais foram os seguintes: frequência de 90-110 Hz; amplitude de pulso de 60-90 $\mu$ S, e a amplitude do pulso, 4-5 V. A frequência das crises de base foi 7,8-216,7/mês. A média de acompanhamento pós-operatório foi de 43,8 meses (variação de 33-48 meses). A redução global de convulsão foi de 51% com um intervalo de 37% a 75%. A simples inserção dos eletrodos ECP reduz a frequência de convulsões no período Sham (redução média, 67%, variando de 44-94%). A média de redução da convulsão foi de 49% após o início da estimulação (variação de 35-76%). Comparando-se a frequência de convulsões entre o período Sham e o

## Uso da Estimulação Cerebral Profunda na Epilepsia

período de estimulação obteve-se diferença significativa ( $p < 0,001$ ). Nos pacientes de estimulação do núcleo talâmico, as convulsões motoras cessaram 1 a 5 s após a estimulação ser ativada, e nenhuma das estimulações falsas houve qualquer alteração. A frequência de convulsão diminuiu de  $7,8 \pm 1.8/\text{mês}$  para  $4,9 \pm 1.7/\text{mês}$  durante os primeiros 4 meses. A frequência das crises contínua diminuindo, podendo tornar-se livre de crises por 15 meses. Por outro lado, a frequência de crises pode aumentar significativamente, apesar de doses crescentes de drogas antiepiléticas<sup>11</sup>(B).

### 12. Osorio I, 2007

Pacientes entre 18 e 65 anos de idade, de qualquer raça, sem evidência de doença sistêmica ou neurológica progressiva; Crises parciais com ou sem generalização secundária, provenientes da região mesial temporal, frontal, ou "pré-frontal" fármaco intratáveis; Frequência de crises mensal mínima de 6, ao longo de um período de 6 meses; Desqualificados como candidatos para ablação ou cirurgia de epilepsia paliativa. A sequência de intervenções constou de: (1) uma linha de base (6 meses) durante o qual o tipo de crise mensal e a frequência foram gravadas e medicamentos mantiveram-se inalterados; (2) estimulação (vários dias) para identificar parâmetros de estimulação seguros, toleráveis e eficazes; (3) recuperação pós-cirúrgica (6 semanas) sem estimulação elétrica, e (4) estimulação elétrica periódica (36 meses). Após os pacientes serem considerados inoperáveis (convulsões bitemporais independentes), foram levados à cirurgia estereotáxica e implantação de eletrodos em cada núcleo talâmico anterior. A estimulação talâmica foi desencadeada pela detecção de convulsão automatizada. A estimulação elétrica de alta frequência, definida como mínimo de 100Hz, foi selecionada. Além disso, uma vez que estes dispositivos não têm meios para a detecção de captura automatizada, o ciclo de estimulação foi periódica, e em torno do pulso de disparo: 1 min ON e 5 min OFF para cada gerador. Os escores basais variaram de 7 a 1.120 crises por mês. Dos pacientes 75% tinham complexas crises parciais e secundariamente generalizadas. Houve uma diferença estatisticamente significativa ( $p \leq 0,01$ ) na redução média de 75,6% (variação: 53,4-92,8%) na frequência de crises entre a linha de base e as fases de tratamento (parâmetro estimulação da média: 175Hz; 4.1V; 90 $\mu$ s; 1minON , 5minOFF) para todos os pacientes. No início

do curso do tratamento (1 a 3 meses), os indivíduos tiveram uma redução média na frequência dos ataques de 74,8% ( $p \leq 0,01$ ). Em 25% dos casos, a frequência média das crises, durante 4 a 9 meses, teve um aumento de 94% na taxa de convulsões. Em todos os outros momentos importantes, as frequências de convulsão foram significativamente abaixo dos valores de suas iniciais ( $p \leq 0,05$ ). No final do acompanhamento (meses 34 a 36), todos os sujeitos tinham mostrado o controle significativo das convulsões ( $p \leq 0,01$ )<sup>12</sup>(B).

### 13. Oh YS, 2012

Os pacientes foram selecionados para estimulação cerebral profunda (ECP) bilateral no núcleo talâmico anterior, com base nos seguintes critérios: freqüentes (mais de 4 por um mês) e convulsões incapacitantes não controladas por múltiplas drogas antiepilépticas (DAE); não candidatos a tratamento cirúrgico ressectivo conforme determinado por vídeo-EEG monitoramento (zona de início ictal multifocal por exemplo). Os pacientes (n: 9) que completaram pelo menos 1 ano de acompanhamento, após a implantação, foram avaliados. As avaliações pré-cirúrgicas realizadas foram de monitoramento de vídeo EEG, RNM, SPECT, 18-FDG PET e avaliação neuropsicológica completa, com o Mini Exame do Estado Mental (MMSE), o Wechsler Intelligence Scale Adulto (K-WAIS), Rey-Kim Memory Test (RKMT), Escala de Avaliação de Memória coreana (K-MAS), o teste Pegboard Grooved, o Wisconsin Card Sorting (WSCT), e teste de função do lóbulo frontal, Trail Making Test (TMT-A e B), a categoria Span Test-Digit, a palavra teste de Fluência, o teste de substituição de símbolos dígitos, e a Bateria de Avaliação Frontal (FAB). O Rey-Kim Auditory Memory Test é uma versão padronizada coreana do teste de aprendizagem verbal auditiva Rey, que é conhecido por ser uma medida confiável para a detecção e identificação dos mecanismos de memória defeituosos. O teste FAB incluiu testes de semelhanças, fluência léxica, série de motor, instruções conflitantes, vai-não-vai, e comportamento de prensão. Maior a pontuação nos testes representado melhor desempenho neuropsicológico, exceto para o Trail Making Test e o Teste Pegboard ranhuras, para que notas mais baixas indicam melhores resultados. A colocação dos eletrodos de ECP e geradores de pulso implantáveis, tem como alvo o núcleo talâmico anterior, com os parâmetros: frequência de 100-185 Hz, a tensão de 1,5-3,1 V, duração de pulso 90-150  $\mu$ s, o



## Uso da Estimulação Cerebral Profunda na Epilepsia

modo de estimulação contínua, e estímulo em um ou dois eletrodos ECP (configurações monopolar), utilizados em todos os pacientes. A idade dos pacientes no momento da cirurgia variou de 14 a 49 anos. A duração da epilepsia variou de 8 a 39 anos. Todos os pacientes tinham experimentado mais de 2 anos de acompanhamento pós-operatório, variando de 22 a 60 meses (média  $34,6 \pm 16,6$  meses). As avaliações pós-operatórias neuropsicológicas foram realizadas após mais de um ano (média  $15,9 \pm 5,0$  meses) após a operação de estimulação talâmica (ECP). Todos os pacientes tiveram crises parciais complexas evoluindo para crises generalizadas secundárias. Suas latências ictais não foram lateralizadas ou multifocais. Depois de longo prazo de acompanhamento, 77,8% dos pacientes tiveram uma redução significativa na sua frequência de crises (redução > de 50%). A taxa global média de redução de convulsão após a estimulação (ECP) foi de 57,9% (35,6 a 90,4%). Os resultados foram favoráveis para as tarefas de fluência na palavra (letra e categoria,  $p < 0,05$ ), e uma melhora significativa foi observada no RKMT de memória verbal tardia ( $p = 0,017$ ) após procedimentos ECP. Não houve mudanças significativas em habilidades gerais (IQ, MMSE), processamento de informações (dígitos para a frente e para trás, um rastro, e Símbolo-Dígito Substituição), ou de função executiva (Trail B, FAB, e WCST). Curiosamente, não houve correlação estatisticamente significativa entre o efeito clínico após ECP (taxa de redução de crises) e medições Neuropsicológicas; lembrança verbal tardia ( $p = 0,17$ ), Teste de Fluência da Palavra ( $p = 0,47$ ), assim como outros domínios (desempenho, verbal e QI total; curto prazo, visual e memória total; vários testes de função do lobo frontal, incluindo TMT-A e B, e WCST)<sup>13</sup>(B).

### 14. Fountas KN, 2010

Publicou-se os resultados de uma série de pacientes que sofreram várias formas de epilepsia clinicamente intratáveis, sendo tratados com estimulação cerebelar, do núcleo caudado ou dos núcleos caudado e denteado. O alvo era o núcleo anatômico cerebelar denteado, e a estimulação bilateral foi aplicada através de eletrodos occipitais estereotaxicamente implantados. Os parâmetros de estimulação consistiram de 10 a 100 Hz de frequência, 1  $\mu$ s de duração, e voltagem de 10 V. A estimulação foi entregue uma vez por dia para um total de 3 minutos, durante um período de 1 a 8 dias. Eles observaram melhora em todos os casos, no entanto, a melhora era temporária. Outra série de pacientes (n: 6) foi submetida à aplicação de estimulação cerebelar cortical que sofriam de epilepsia refratária de várias origens e com diferentes tipos de convulsões. Um eletrodo foi colocado sobre a

## Uso da Estimulação Cerebral Profunda na Epilepsia

superfície do lobo anterior cerebelar, e um eletrodo sobre o hemisfério cerebelar, através de uma pequena craniectomia suboccipital. Em outros pacientes, um eletrodo foi bilateralmente colocado sobre os hemisférios cerebelares. Os eletrodos implantados foram conectados a dois receptores implantados e os parâmetros de estimulação utilizados foram os seguintes: ondas quadradas, 1- $\mu$ s de duração e de 10 Hz de frequência. Descobriu-se que 83,3% das pacientes mostraram reduzida frequência dos ataques no período pós-estimulação em comparação com a linha de base pré-implantação. Da mesma forma, os resultados de uma série de pacientes que sofriam de epilepsia clinicamente intratável (padrão convulsão generalizada motora), submetidos a implante de eletrodos para cerebelo cortical, com parâmetros de estimulação de 3 V e 10 pps, demonstraram 33,3% redução significativa pós-estimulação na frequência de convulsão, outros 33,3% apresentaram alguma melhora, enquanto 16,6%, demonstrou alguma frequência maior de crises pós-estimulação. Foi relatado que todos os pacientes queixaram-se de dores de cabeça pós-operatória, o que não pode ser demonstrado estar associado com o processo de estimulação, que houve infecção de ferida pós-operatória em 16,6% dos pacientes, e depressão pós-operatória em 33% dos casos. Uma série de pacientes com espasticidade e epilepsia e pacientes que sofrem de epilepsia refratária apenas, tiveram como alvo anatômico, a superfície superior do cerebelo, com implante de eletrodos bilateralmente. O sistema de radiofrequência foi utilizado, e durante a última fase um gerador de impulsos foi acoplado ao sistema de radiofrequência. Os parâmetros de estimulação utilizados foram: intensidade de corrente de 1-1,4 mA, duração de 0,5 mseg, 150 pps, Imonodirecional e sequencia de quatro minutos ON / OFF. No grupo de pacientes com uma média de estimulação de duração de 13,6 anos (faixa de 10-15 anos), foi descoberto que 71% estavam livres de crises, enquanto que os restantes 29% tinham redução de suas convulsões. Em outro grupo de pacientes com uma duração de estimulação média de 8 anos (faixa de 2-13 anos), 42% ficaram sem crises, 33% tinham reduzido as convulsões, e 25% não tiveram melhora. Além disso, eles descobriram que a quantidade necessária de medicamentos anticonvulsivos foi diminuída em 65% dos pacientes. Houve casos de infecção pós-operatória, para os quais os sistemas implantados tiveram de ser removidos. Descobriu-se que um total de 36 pacientes haviam sido relatado como tendo sofrido estimulação cerebelar cortical para a epilepsia. A frequência dos ataques foi reduzida em 91,6%, enquanto 33,3% haviam se tornado livre de crises. Resultados de uma série de pacientes submetidos a estimulação cerebelar cortical para epilepsia medicamente intratável, com crises generalizadas, mioclônicas, e / ou parciais de várias origens, com parâmetros de

## Uso da Estimulação Cerebral Profunda na Epilepsia

estimulação de: 10-14 V, 10 Hz e frequência de 200 Hz, não demonstrou diferenças significativas entre a frequência de crises pré e pós-estimulação. A única diferença estatisticamente significativa, era entre a frequência das crises observada nas fases em estágio inicial e final ON. Da mesma forma, os quocientes de grande escala de inteligência e memória não demonstraram alterações essenciais entre as avaliações pré e pós-estimulação. Não houve complicações neurológicas ou psiquiátricas na série. Outra série de pacientes com epilepsia clinicamente refratária de várias origens foi tratada com estimulação cerebelar. Os pacientes sofriam de epilepsia de vários padrões clínicos (grande mal, pequeno mal, atônicas, ausência e crises mioclônicas) e de longa duração (média de 20,6 anos). A cirurgia incluía a implantação de eletrodos sobre a superfície superior, cerebelar cortical, com parâmetros de estimulação de intensidade de 7 mA e frequência de 10 pps. A avaliação de estimulação foi dividida em três fases, cada uma com duração de dois meses consecutivos para todos os participantes. Os pacientes receberam dois meses de operação com estimulação contínua, 2 meses de estimulação contingente, e 2 meses sem estimulação. A seqüência das fases foi selecionado aleatoriamente para cada participante. Todos os pacientes foram avaliados antes e pós-estimulação. Não se encontrou diminuição na frequência ou na gravidade das crises dos pacientes durante os períodos de estimulação. No entanto, a grande maioria dos pacientes relataram que os estimuladores implantados os ajudou significativamente. Não houve eventos adversos psiquiátricos durante o período de estimulação, e os testes psicométricos não revelaram nenhuma diferença pré e pós-estimulação. Não houve mortes relacionadas ao procedimento, mas houve migração do eletrodo em 25% dos casos, infecção na ferida em 16,6%, e falha mecânica em 8,3%. Recentemente, a experiência na aplicação do estímulo cerebelar cortical em pacientes que sofrem de epilepsia intratável, demonstrou uma diminuição significativa de 33% na frequência de convulsões em pacientes sob estímulo. Do mesmo modo, durante o período de 6 meses, quando todos os pacientes tiveram seus estimuladores ON, houve uma redução média de 41% na taxa de convulsão. Houve migração do eletrodo em 60% e infecção de feridas em 20% dos pacientes<sup>14</sup>(B).

### 15. Morrel MJ, 2011

Os pacientes de 18 a 70 anos de idade (n: 191), com crises parciais que não foram controladas com 2 ou mais tratamentos com drogas antiepiléticas, com convulsões incapacitantes 3 ou mais por mês, em média, e submetidos a testes diagnósticos

## Uso da Estimulação Cerebral Profunda na Epilepsia

padrões que localizaram 1 ou 2 regiões de focos epiléticos, foram submetidos a estimulação cortical responsiva, via um neuroestimulador cranialmente implantado programável, tendo como alvo o foco epilético. O neuroestimulador é programado para detectar a atividade eletrocorticográfica anormal e então fornecer estimulação. É um estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado por simulação da estimulação (sham). Os desfechos medidos foram: crises incapacitantes, parciais simples, parciais complexas e, secundariamente, tônico-clônicas. O questionário de Qualidade de Vida em Epilepsia (QOLIE-89), quatro testes neuropsicológicos e questionários de humor, incluindo o Inventário de Depressão de Beck (BDI-II), e do Centro de Estudos Epidemiológicos Depression Scale (CES-D) foram obtidos antes da implantação, no final da estimulação, e 1 e 2 anos após a implantação. Eventos adversos foram classificados como graves ou leves, e como dispositivo relacionado ou não relacionado ao dispositivo. O desfecho de eficácia primário foi a diferença entre o tratamento e a simulação na redução da frequência média das crises durante a estimulação em relação ao período pré-implante (linha de base). A média de frequência dos ataques foi reduzida significativamente no tratamento em comparação com o grupo placebo ( $p = 0,012$ ). No primeiro mês pós-implante (sem estimulação) houve uma redução na frequência média das crises em ambos os grupos de estudo. No entanto, a redução de convulsão associada ao implante no grupo placebo diminuiu em meses subsequentes. A diferença na frequência de crises entre os grupos de tratamento e falsos aumentou com o tempo de implante, e foi maior durante o último mês da estimulação, quando o grupo de simulação aproximou a sua frequência de crises pré-implante. A diferença do número de crises, entre o grupo de estimulação e o grupo simulado, permaneceu significativa. Análises de eficácia adicionais mostraram mudanças favoráveis no grupo de tratamento e grupo simulado durante a estimulação cerebral profunda (ECP). A taxa de resposta da ECP (percentagem de indivíduos com uma redução de 50% no número de convulsões) foi de 29% no grupo de tratamento e 27% no grupo placebo. Dois indivíduos (2,1%) no grupo de tratamento (e nenhum no grupo placebo) foram livre de crises durante as 12 semanas de estimulação. Embora tanto os grupos de tratamento e de simulação experimentaram mais dias livres de crises durante o primeiro mês da estimulação em relação à linha de base, os dias livres de convulsão continuaram a aumentar no grupo de tratamento, mas não para o grupo placebo. Até o terceiro mês de estimulação, o grupo de tratamento teve 27% menos dias com convulsões enquanto o grupo simulado experimentou 16% menos dias (mudança na proporção de apreensão de dias livres,  $p = 0,048$ ). O índice de resposta de 1 ano pós implante foi de 43%, e para os pacientes que chegaram pós implante 2 anos foi

## Uso da Estimulação Cerebral Profunda na Epilepsia

de 46%. A partir da data de corte dos dados, 7,1% não apresentaram quaisquer crises durante o mais recente período de 3 meses. A qualidade de vida (QOLIE-8 teve sua pontuação melhor em relação à linha de base em ambos os grupos de tratamento e simulado no final do período de estimulação ( $p = 0,040$  e  $p = 0,032$ ) e houve melhorias continuadas para todos os sujeitos combinados em 1 ano ( $p < 0,001$ ) e 2 anos ( $p = 0,016$ ), bem como em escores da escala primária para linguagem ( $p < 0,001$  e  $p = 0,025$ ), memória ( $p < 0,001$  e  $p = 0,004$ ), atenção / concentração ( $p = 0,001$  e  $p = 0,019$ ), trabalho / condução / função social ( $p = 0,001$  e  $p = 0,002$ ), e desânimo e preocupação com as crises (todos  $p < 0,001$ ). O índice de eventos adversos para a ECP durante os primeiros 28 dias (dispositivo relacionado e não dispositivo relacionado) foi de 12%. Os eventos adversos durante o implante e nos primeiros 84 dias (dispositivo relacionados e não relacionados com o dispositivo) foram de 18,3%. Não houve diferença entre os grupos de tratamento e simulação da percentagem de indivíduos com eventos adversos leves ou graves (geral ou para qualquer tipo) sobre o BEP. Dois pacientes tinham dispositivo relacionados SAEs durante o BEP, um sujeito (tratamento) teve um evento relacionado a uma mudança de convulsões e um sujeito (sham) tinha 3 eventos relacionados com a mudança de convulsões. O índice global de hemorragia intracraniana foi de 4,7%. Sendo 70% dos eventos pós-operatórios: hematomas epidurais cirurgicamente evacuados, hemorragias intraparenquimatosas resolvidos sem cirurgia, e um hematoma subdural. Dos pacientes, 2,1% tiveram uma hemorragia grave. Eventos adversos relacionados com implante ou infecção no local da incisão ocorreram em 5,2%. Durante a estimulação, não houve diferença entre os grupos de tratamento e simulados na frequência de eventos adversos cognitivos, incluindo a memória. Não houve deterioração em qualquer medida neuropsicológica no final da estimulação ou com 1 ou 2 anos após a implantação. Na verdade, houve melhora estatisticamente significativa no grupo de tratamento ativo e simulado em 2 anos em aspectos do funcionamento verbal, habilidade visuo-espacial e memória ( $p < 0,05$ ). Não houve diferença na percentagem de eventos adversos nos grupos de tratamento e de placebo relacionados com a depressão ou suicídio durante a estimulação. Durante todo o estudo, 13,6% dos indivíduos tinham eventos relacionados à depressão e eventos adversos relacionados ao suicídio foram relatados em 6,8% dos pacientes<sup>15</sup>(A).

### DISCUSSÃO

Há evidência, gerada a partir de ensaio clínico randomizado, demonstrando benefício da estimulação cerebral profunda do núcleo talâmico anterior ou do foco epiléptico, em pacientes com epilepsia intratável. O dano principal do procedimento é morte, hemorragia, infecção ou estado epilético. Há também a possibilidade de impacto neuropsicológico e na memória. Mas a magnitude da redução da frequência e gravidade das convulsões superam os riscos.

Ainda há necessidade de se refinar e homogenizar as populações submetidas ao procedimento, bem como o prognóstico nas diferentes síndromes. Também com relação à técnica a ser empregada, a estimulação cerebral profunda no tratamento da epilepsia não se resume à tecnologia disponível, mas também à padronização do alvo de estímulo, da frequência, amplitude e corrente a serem utilizadas, bem como às variações possíveis para a utilização desses parâmetros na vida diária do paciente.

A falta de compreensão plena de quais mecanismos estão envolvidos na redução de crises com a estimulação cerebral profunda, sobretudo do núcleo talâmico anterior, não pode minimizar o potencial dessa modalidade de tratamento, para pacientes extremamente restritos e prejudicados nas atividades do cotidiano, pela refratariedade aos medicamentos, à estimulação vagal e à cirurgia de ressecção.

### SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

#### DA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA NA EPILEPSIA

##### BENEFÍCIO

Pacientes com epilepsia refratária, ou com contra-indicação, ao tratamento medicamentoso com drogas antiepiléticas e à cirurgia de ressecção cerebral, podem se beneficiar do tratamento com a estimulação cerebral profunda.

##### DANO

Pode haver a ocorrência de morte (5% ou 6,2 por 1.000 anos), hemorragia (global: 4,7% e grave: 2,1%), infecção local (5,0% a 20,0%) ou eventos relacionados à depressão (13,6%) ou ao suicídio (6,8%), em pacientes submetidos à estimulação cerebral profunda.

### REFERÊNCIAS

## Uso da Estimulação Cerebral Profunda na Epilepsia

1. Fridley J, Thomas JG, Navarro JC, Yoshor D. Brain stimulation for the treatment of epilepsy. *Neurosurg Focus* 2012;32:E13.
2. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010;51:899-908.
3. Velasco F, Carrillo-Ruiz JD, Brito F, Velasco M, Velasco AL, Marquez I, et al. Double-blind, randomized controlled pilot study of bilateral cerebellar stimulation for treatment of intractable motor seizures. *Epilepsia* 2005;46:1071-81.
4. Tellez-Zenteno JF, McLachlan RS, Parrent A, Kubu CS, Wiebe S. Hippocampal electrical stimulation in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2006;66:1490-4.
5. Velasco AL, Velasco F, Velasco M, Trejo D, Castro G, Carrillo-Ruiz JD. Electrical stimulation of the hippocampal epileptic foci for seizure control: a double-blind, long-term follow-up study. *Epilepsia* 2007;48:1895-903.
6. McLachlan RS, Pigott S, Tellez-Zenteno JF, Wiebe S, Parrent A. Bilateral hippocampal stimulation for intractable temporal lobe epilepsy: impact on seizures and memory. *Epilepsia* 2010;51:304-7.
7. Velasco F, Velasco M, Jiménez F, Velasco AL, Brito F, Rise M, et al. Predictors in the treatment of difficult-to-control seizures by electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus. *Neurosurgery* 2000;47:295-304.
8. Chkhenkeli SA, Sramka M, Lortkipanidze GS, Rakviashvili TN, Bregvadze ESh, Magalashvili GE, et al. Electrophysiological effects and clinical results of direct brain stimulation for intractable epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;106:318-29.
9. Kerrigan JF, Litt B, Fisher RS, Cranstoun S, French JA, Blum DE, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for the treatment of intractable epilepsy. *Epilepsia* 2004;45:346-54.
10. Boon P, Vonck K, De Herdt V, Van Dycke A, Goethals M, Goossens L, et al. Deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2007;48:1551-60.
11. Lim SN, Lee ST, Tsai YT, Chen IA, Tu PH, Chen JL, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for intractable epilepsy: a long-term follow-up study. *Epilepsia* 2007;48:342-7.
12. Osorio I, Overman J, Giftakis J, Wilkinson SB. High frequency thalamic stimulation for inoperable mesial temporal epilepsy. *Epilepsia* 2007;48:1561-71.
13. Oh YS, Kim HJ, Lee KJ, Kim YI, Lim SC, Shon YM. Cognitive improvement after long-term electrical stimulation of bilateral anterior thalamic nucleus in refractory epilepsy patients. *Seizure* 2012;21:183-7.
14. Fountas KN, Kapsalaki E, Hadjigeorgiou G. Cerebellar stimulation in the management of medically intractable epilepsy: a systematic and critical review. *Neurosurg Focus* 2010;29:E8.

## Uso da Estimulação Cerebral Profunda na Epilepsia

15. Morrell MJ; RNS System in Epilepsy Study Group. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology* 2011; 77:1295-304.