

O papel da neurocirurgia na doença de Parkinson: revisão de literatura

The role of neurosurgery in Parkinson's disease: literature review

Jemaila Maciel da Cunha¹, Emílio Conceição de Siqueira²

Cunha JM, Siqueira EC. O papel da neurocirurgia na doença de Parkinson: revisão de literatura / *The role of neurosurgery in Parkinson's disease: literature review*. Rev Med (São Paulo). 2020 jan.-fev.;99(1):66-75.

RESUMO: Com o envelhecimento populacional e aumento da expectativa de vida, as demências aumentaram significativamente. O aumento da população idosa amplia também o número de doenças crônicas associadas ao envelhecimento, como as doenças neurodegenerativas. A doença de Parkinson é uma desordem crônica e progressiva do sistema nervoso central, especificamente dos núcleos da base, envolvendo a perda progressiva de neurônios dopaminérgicos da substância negra. É a segunda doença neurodegenerativa mais comum, ultrapassada apenas pela doença de Alzheimer. Estima-se que aproximadamente cinco milhões de pessoas no mundo possuam doença de Parkinson e cerca de 200 mil indivíduos no Brasil. O tratamento cirúrgico na doença de Parkinson é de suma importância para a melhora da qualidade de vida dos pacientes. O presente trabalho visa contribuir com futuras pesquisas que abordem novos tratamentos para a doença de Parkinson. O objetivo deste artigo é demonstrar através de ampla revisão de literatura a importância do tratamento cirúrgico na doença de Parkinson, abordando suas indicações, tipos e técnicas, complicações e impacto na qualidade de vida do paciente submetido ao tratamento em questão, através de revisão bibliográfica, descritiva e retrospectiva dos últimos vinte anos (1998 a 2018). Foram selecionados artigos nas bases de dados Lilacs, SciELO, PubMed, Cochrane e Medline, nas línguas portuguesa e inglesa. Os termos usados na busca foram relacionados ao tratamento cirúrgico da doença de Parkinson. As principais técnicas cirúrgicas utilizadas são a estimulação cerebral profunda com implante de eletrodo e a ablação estereotáxica. É fundamental que os profissionais de saúde conheçam as possibilidades cirúrgicas na doença de Parkinson, visto que o pós-operatório necessita de acompanhamento multidisciplinar.

Descritores: Doença de Parkinson; Doença de Parkinson/terapia; Doença de Parkinson/cirurgia; Neurocirurgia; Estimulação cerebral profunda.

ABSTRACT: With population aging and increased life expectancy, dementias have grown significantly. The increase in the elderly population also increases the number of chronic diseases associated with aging, such as neurodegenerative diseases. Parkinson's disease is a chronic and progressive disorder of the central nervous system, specifically the nuclei of the base, involving the progressive loss of dopaminergic neurons of the substantia nigra. It is the second most common neurodegenerative disease, surpassed only by Alzheimer's disease. It is estimated that approximately five million people worldwide have Parkinson's disease and about 200 thousand individuals in Brazil. Surgical treatment in Parkinson's disease is of paramount importance for the improvement of patients quality of life. The present study aims to contribute to future research that addresses new treatments for Parkinson's disease. The aim of this article is to demonstrate, through a large literature review, the importance of surgical treatment in Parkinson's disease, addressing its indications, types and techniques, complications and impact on the quality of life of the patient submitted to the treatment in question, through bibliographical, descriptive and retrospective review of the last twenty years (1998 to 2018). Articles were selected in the databases Lilacs, SciELO, PubMed, Cochrane and Medline, in Portuguese and English languages. The terms used in the search were related to the surgical treatment of Parkinson's disease. The main surgical techniques used are deep brain stimulation with electrode implant and stereotactic ablation. It is essential that the health professionals know the surgical possibilities in Parkinson's disease, since the postoperative needs multidisciplinary follow-up.

Keywords: Parkinson disease; Parkinson disease/therapy; Parkinson disease/surgery; Neurosurgery; Deep brain stimulation.

1. Universidade de Vassouras, Pró-reitoria de Ciências Médicas, Discente do Curso de Medicina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5985-2131>. E-mail: jemaila@hotmail.com.

2. Universidade de Vassouras, Pró-reitoria de Ciências Médicas, Docente do Curso de Medicina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8489-6531>. E-mail: emiliouba@uol.com.br.

Endereço para correspondência: Jemaila Maciel da Cunha. Rua Plutão, n 74, Cidade Satélite Santa Bárbara, São Paulo, SP, CEP 08331050. E-mail: jemaila@hotmail.com.

INTRODUÇÃO

Com o envelhecimento populacional e crescimento da expectativa de vida, as demências aumentaram significativamente. O aumento da população idosa amplia também o número de doenças crônicas associadas ao envelhecimento, como as doenças neurodegenerativas. A Doença de Parkinson (DP) foi descrita pela primeira vez em 1817 por James Parkinson. Ao descrever a DP inicialmente a denominou “paralisia agitante”, sendo esta enfermidade caracterizada pela presença de movimentos tremulantes involuntários, diminuição da força muscular, tendência à inclinação do corpo para frente e alteração da marcha (festinação)^{1,2}. Entre 1865 e 1880, o neurologista Jean-Martin Charcot reavaliou o trabalho de James Parkinson, identificando outros sintomas, definindo a presença dos chamados quatro sinais cardinais da doença: tremor, lentidão do movimento (bradicinesia), rigidez muscular e dificuldades de equilíbrio, apresentando critérios para o diagnóstico diferencial e também sugerindo o primeiro tratamento³.

No Brasil, a notificação da DP não é compulsória, o que nos leva a números estimados de sua prevalência no país⁴. O CENSO 2010 do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), aponta o crescimento da população idosa, em 2060, o percentual da população com 65 anos ou mais de idade chegará a 25,5% (58,2 milhões de idosos), enquanto em 2018 essa proporção é de 9,2% (19,2 milhões). O índice de envelhecimento em 2018 foi de 43,19%, propiciando estimar-se uma população de cerca de 200 mil indivíduos com DP no país. No entanto, 10% dos doentes têm menos de 50 anos e 5% têm menos de 40 anos. Além disso, 36 mil novos casos surgem por ano no país⁵.

A DP atinge mais de 1% da população mundial acima dos 55 anos de idade e 3% acima dos 75 anos. Estima-se que aproximadamente cinco milhões de pessoas no mundo possuam esse distúrbio. Sua incidência no Brasil é de 3,3%⁶. Aos 70 anos de idade sua prevalência na população é de 550 casos por 100.000 habitantes⁷. A DP predomina no sexo masculino (homem–mulher/ 3:2), com início entre 50 e 65 anos de idade. A duração média da doença é de oito anos (podendo variar de 1 a 30 anos) e nas formas hereditárias, os sintomas geralmente se iniciam entre os adultos jovens (abaixo dos 45 anos)⁸.

A DP é uma desordem crônica e progressiva do sistema nervoso central (SNC) mais especificamente dos núcleos da base, envolvendo a perda progressiva de neurônios dopaminérgicos da substância negra, caracterizada pelos sinais cardinais de rigidez, acinesia, bradicinesia, tremor e instabilidade postural. Apresenta etiologia ainda desconhecida, porém, acredita-se que fatores genéticos e ambientais contribuam para seu aparecimento. Afirma-se ainda que o processo de envelhecimento está intimamente interligado a esta afecção devido à

aceleração da perda de neurônios dopaminérgicos com o passar dos anos⁵. É a segunda doença neurodegenerativa mais comum, ultrapassada apenas pela doença de Alzheimer⁶. A DP também pode ser secundária a outras doenças neurológicas, como por exemplo, a encefalite letárgica ou doença de Alzheimer e nestes casos recebe o nome de Síndrome de Parkinson⁹. Distinguir a DP de outras desordens é importante para o estabelecimento do diagnóstico e prognóstico. Existe uma longa lista de causas de parkinsonismo como toxinas, lesões estruturais do cérebro, desordens metabólicas e outras desordens neurológicas e a maioria delas é rara. Na prática, considera-se duas alternativas diagnósticas: parkinsonismo induzido por drogas e as síndromes Parkinson-Plus (degeneração ganglionar corticobasal, síndrome de demência Lytico-Bodig, síndrome de atrofia de múltiplos sistemas, atrofia palidal progressiva e paralisia supranuclear progressiva). É importante reconhecer o parkinsonismo induzido por drogas, pois pode ser reversível. Antagonistas da dopamina, incluindo agentes neurolépticos, drogas antieméticas e antagonistas dos canais de cálcio (flunarizina e cinarizina) podem induzir parkinsonismo. Outras drogas, como amiodarona, ácido valpróico e lítio podem também causar parkinsonismo, porém isto é incomum e os mecanismos são incertos⁸. Pessoas que sofreram casos de Acidente Vascular Encefálico (AVE), encefalites e traumatismo afastam o diagnóstico de DP. Deve-se, ainda, excluir a possibilidade de doença de Wilson, doença de Huntington, acantocitose e atrofia multissistêmica, que provocam sintomas de parkinsonismo. Em pacientes abaixo dos 40 anos e, principalmente, em pacientes com menos de 21 anos de idade que apresentem rigidez, tremor e bradicinesia, antes de diagnosticar DP é recomendado exames laboratoriais. Esses casos são denominados de Parkinsonismo Precoce (PP) e seu tratamento vai diferir da DP pela maior duração, pois tratam-se de pacientes jovens¹⁰.

O início da DP costuma ser insidioso e dificilmente o portador identifica o momento exato em que notou alguma mudança em si; geralmente parentes ou pessoas próximas que percebem alterações sutis. O diagnóstico é essencialmente clínico, não havendo teste específico que se confirme a presença da doença e é definido em pacientes com parkinsonismo progressivo na ausência de etiologia conhecida, com destaque para a apresentação da síndrome extrapiramidal manifestada por tremor de repouso, rigidez, perda do reflexo postural e hipocinesia, associado à resposta positiva após introdução da Levodopa^{8,9}. Não existe, até o momento, como prevenir, parar ou curar a DP¹¹. As abordagens terapêuticas existentes visam diminuir os sintomas motores da doença, objetivando manter o portador com o máximo de autonomia e independência funcional possível, proporcionando uma melhor qualidade de vida e procurando retardar ao máximo a progressão da doença^{9,11}.

Atualmente, há duas principais abordagens terapêuticas utilizadas: farmacológica, com grande parte das

pesquisas concentradas em melhorar os medicamentos já existentes, e a cirúrgica como última alternativa tradicional. O tratamento dos pacientes portadores de DP deve ser de início precoce, complexo e contínuo. Este deve ser também individualizado, pois cada paciente possui um conjunto peculiar de sinais e sintomas, resposta a medicações e uma gama de necessidades sociais, ocupacionais e emocionais que devem ser levadas em conta na hora da escolha do melhor tipo de tratamento⁹. A disponibilidade de tratamento farmacológico eficaz alterou radicalmente o prognóstico da DP possibilitando a manutenção da mobilidade por muitos anos e aumentando a expectativa de vida dos pacientes tratados de forma adequada¹².

Na década de 50, com o desenvolvimento da estereotaxia e a ausência de drogas eficazes para a DP, o tratamento cirúrgico tomou grande impulso nos Estados Unidos e na Europa. Apesar das restrições tecnológicas, foi nesta época que houve o desenvolvimento de toda a base anatomofisiológica dos alvos hoje utilizados. Após o desenvolvimento da levodopa em 1968, a cirurgia passou a ser abandonada na maioria dos centros, passando apenas a ser utilizada para casos especiais, principalmente em pacientes jovens que não respondessem ao tratamento medicamentoso^{10,13}. A levodopa que, no início, parecia ser a solução definitiva, com o passar dos anos revelou-se com efeitos colaterais tão indesejáveis quanto os causados pela própria doença, como as flutuações “on- off”, “wearing- off”, “freezing”, e as discinesias induzidas por drogas¹³. O tratamento medicamentoso pouco evoluiu nas últimas décadas e os métodos cirúrgicos voltaram a ser utilizados em pacientes com DP, trazendo qualidade de vida àqueles que não se beneficiam apenas com o tratamento farmacológico. A abordagem cirúrgica da DP tem como objetivo o tratamento do tremor, rigidez e bradicinesia, com graus variáveis de sucesso⁹. A indicação do tratamento cirúrgico da DP se dá pelas condições clínicas do doente, estado evolutivo da doença e sua resposta ao tratamento medicamentoso^{10,13}. É necessário que o paciente esteja com a saúde geral preservada e encontre-se mentalmente normal¹⁰. Atualmente três classes de cirurgia estão em pesquisa, incluindo lesões, estimulação cerebral profunda (DBS) com implante de eletrodos e transplante neural⁹. O tratamento cirúrgico na DP é de suma importância para a melhora da qualidade de vida dos pacientes. É necessário que se discuta os possíveis tratamentos sob as perspectivas dos profissionais da área da saúde a fim de elucidar a sua importância na qualidade de vida dos pacientes parkinsonianos e sua necessidade de abordagem interdisciplinar na atualidade. O presente trabalho visa contribuir com futuras pesquisas que abordem novos tratamentos para a DP. O objetivo deste artigo é demonstrar através de ampla revisão de literatura a importância do tratamento cirúrgico na DP, abordando suas indicações, tipos e técnicas, complicações e impacto na qualidade de

vida do paciente submetido ao tratamento em questão.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de levantamento bibliográfico, descritivo e retrospectivo dos últimos vinte anos (1998 a 2018), relacionado à DP e seu tratamento cirúrgico, incluindo artigos originais, relatos de caso e revisões de literatura, além de teses e dissertações referentes ao tema. Para a execução deste trabalho foi realizado levantamento nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Cochrane Library e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline), nas línguas portuguesa e inglesa. O limite de tempo pesquisado deu-se entre 1998 e 2018 (até o término da pesquisa em Maio de 2018). A busca dos periódicos se deu de dezembro de 2017 a maio de 2018. Os termos usados na busca foram: Doença de Parkinson, Neurocirurgia no Parkinson, Tratamento cirúrgico do Parkinson, Estimulação Cerebral Profunda, *Deep Brain Stimulation* (DBS), *Stereotactic Brain Surgery e Parkinson's disease*. Ao finalizar as pesquisas em cada base, as referências duplicadas foram excluídas. Foram incluídos textos que contém informações gerais sobre a doença de Parkinson, como sintomas, diagnóstico e tratamento farmacológico, além do tratamento cirúrgico que é o foco do trabalho, e excluídos textos que falam sobre aspectos específicos da doença que não os supracitados, como tratamento com fonoaudiólogo, exercício físico ou acompanhamento de enfermagem. Foram incluídos como referência apenas textos disponibilizados por completo de livre acesso para análise mais criteriosa e precisa. Foram selecionados 62 artigos, mas apenas 32 foram utilizados na revisão, de acordo com os critérios de inclusão supracitados.

RESULTADOS

A neuropatologia da DP envolve a degeneração de neurônios dopaminérgicos localizados na substância nigra do cérebro. É um processo pelo qual os neurônios são perdidos na região chamada de pars compacta, resultando do acúmulo de proteínas (principalmente alfa-sinucleína) nessa região. Segundo as atuais teorias da fisiopatogênese, o provável mecanismo de morte neuronal está relacionado à dano oxidativo a componentes celulares, disfunção mitocondrial, homeostase de cálcio perturbado, estimulação de proteases de cisteína, disfunção do sistema de autofagia-lisossoma e ubiquitina-proteassoma, e consequente acúmulo de alfa-sinucleína sob a forma de agregados com estrutura terciária aberrante. Há ainda uma hipótese de que a alfa-sinucleína poderia apresentar comportamento priônico, ou seja, proteínas com estruturas terciárias anormais teriam a capacidade de alterar a conformação tridimensional de outras cópias da alfa-sinucleína e de se

disseminarem neurônio a neurônio^{6,14}. A perda de terminais dopaminérgicos leva a uma diminuição na densidade do transportador de dopamina (DAT) que são responsáveis pela modulação da concentração de dopamina na fenda sináptica^{15,16}. Quando os sintomas estão presentes, essa redução na densidade do DAT pode atingir 90% dos níveis normais¹⁵.

O tratamento farmacológico da DP visa o controle dos sintomas, não impedindo completamente a progressão da doença. Este se baseia na substituição dopaminérgica, sendo a levodopa a droga mais comumente utilizada¹⁵. Este medicamento atravessa a barreira hematoencefálica e no SNC é convertido em dopamina pela ação enzimática da dopadescarboxilase. A associação de drogas que inibam a ação desta enzima favorece ainda mais os efeitos da levodopa. A eficácia da levodopa no tratamento do tremor, bradicinesia e rigidez pode chegar a 80%. Não existem contra indicações absolutas ao tratamento com o levodopa, devendo ser evitado em pacientes com antecedentes psicóticos e deve-se ter um cuidado especial em cardiopatas e portadores de glaucoma⁹. Sabe-se que o uso prolongado da levodopa acarreta flutuações do rendimento motor e também a discinesia, levando a rápidas mudanças entre períodos de acinesia severa e períodos de mobilidade que podem ser acompanhados de hiperdiscinesias^{9,17}. A discinesia pode aparecer alguns meses após o início do tratamento e manifesta-se através de movimentos coreicos ou atetóides. Estudos demonstram que cerca da metade dos pacientes em tratamento com este medicamento, após cinco anos, poderão apresentar estas complicações e essa proporção aumenta à medida que a doença evolui^{9,15}. Efeitos periféricos também podem ocorrer com a administração do levodopa, e se traduzem por manifestações gastrointestinais como náuseas e vômitos e também cardiovasculares, por exemplo, hipotensão postural e arritmias, esses efeitos podem ser minimizados com uso de um inibidor da descarboxilase⁹. É geralmente preferível atrasar o tratamento inicial com levodopa de modo a adiar o início destes efeitos relacionados¹⁵. Em geral, na prática clínica, a levodopa é quase sempre administrada junto com um inibidor de ação periférica como, por exemplo, a carbidopa ou benserazida. Se a levodopa for administrada isoladamente é provável que menos de 1% do fármaco chegue ao SNC, pois a maior parte da levodopa será descarboxilada por enzimas presentes na mucosa intestinal e em outros tecidos periféricos de forma que pequenas quantidades cheguem à circulação cerebral¹². Os agonistas da dopamina, a amantadina, os inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT) e outras drogas podem efetivamente melhorar a mobilidade e reduzir inicialmente as discinesias, mas geralmente falham após alguns anos¹⁷. Também existem casos em que os pacientes não respondem ao tratamento medicamentoso ou desenvolvem intolerância ao medicamento, tornando o tratamento um desafio para a medicina¹⁵.

O grande dilema é com qual droga iniciar o

tratamento da DP no momento do diagnóstico, quando os sinais e sintomas são ainda inexpressivos. A levodopa possui a desvantagem de acarretar uma série de complicações além de um efeito tóxico questionável. A selegilina e os agonistas dopaminérgicos têm sido usados com bons resultados no início da doença para se tentar diminuir os sintomas e retardar o início do uso de levodopa, reservando esta última para os casos refratários e com disfunção progressiva que levam a incapacidades⁸. O prolongamento da vida proporcionando avanço da sintomatologia, a toxicidade da levodopa e de outros fármacos antiparkinsonianos, a indução de discinesias e a maior precisão e segurança dos procedimentos neurocirúrgicos na atualidade contribuíram para o aumento do número de indicações de tratamento cirúrgico para DP.

O tratamento cirúrgico visa estabelecer um novo equilíbrio funcional dentro dos núcleos da base⁹ e foi estimulado devido à melhoria na compreensão da anatomia funcional que rege o controle motor e o refinamento de métodos e técnicas de neurocirurgia, neuroradiologia e neuropsicologia⁸. Este também controla efeitos adversos da medicação, incluindo as discinesias induzidas pela levodopa. O tratamento neurocirúrgico abrange tanto as técnicas ablativas quanto a neuroestimulação profunda (DBS). A neurorestauração (neurotransplante) e a neuroreposição ainda são alvos de pesquisas avançadas e não fazem parte da prática terapêutica corrente mas, teoricamente, permitem restabelecer as unidades neuronais degeneradas¹⁸.

Indicações do tratamento cirúrgico

A indicação do tratamento cirúrgico em doentes com DP é baseada na condição clínica do doente e na expressão da doença frente aos tratamentos medicamentosos e reabilitacionais. O tratamento neurocirúrgico deve ser considerado quando a terapia medicamentosa é ineficaz ou não tolerada ou gera adversidades nos doentes em que as manifestações da DP são incapacitantes e condições físicas incluindo a pressão arterial, o estado metabólico e condições de coagulação estejam normalizados e as condições mentais não sejam comprometidas a ponto de capacitá-los a participar de programas educacionais¹⁸. O paciente ideal é aquele que durante vários anos apresentou boa resposta à medicação, mas que passou a desenvolver complicações decorrentes do tratamento tais como o fenômeno on-off e as discinesias e que não podem ser controlados clinicamente. Pacientes com outras formas de parkinsonismo ou que tenham alterações cognitivas importantes (demência) não devem ser operados¹¹. Deve também ser opção em doentes com sintomatologia unilateral e acometimento contralateral pouco expressivo, estável ou com evolução lenta durante período prolongado de tempo mais que cinco anos, ou quando o tremor seja o sintoma preponderante, mesmo quando há melhora com a medicação. A idade não

é contraindicação para o procedimento. A pressão sistólica deve ser mantida abaixo de 150 mmHg durante o pré, trans e pós-operatório. Antiinflamatórios não-esteróides, anticoagulantes e antiagregantes plaquetários devem ser descontinuados, durante pelo menos 10 dias, antes do procedimento¹⁸.

Técnicas utilizadas

Em 1947, na *Temple University*, Filadélfia, o neurologista Spiegel e o neurocirurgião Wycis descreveram um aparato estereotáxico e seu uso em humanos para realizar procedimentos ablativos, inicialmente denominado “estereoencefalotomia”¹⁹, este foi baseado nas comissuras como pontos de referência e consistia numa série de fatias cerebrais coronais, cortadas em intervalos constantes em relação à comissura posterior no eixo ântero-posterior e à linha mediana no látero-lateral. Estas fatias coronais foram fotografadas com uma grade de referência milimétrica disposta ao redor das bordas de cada secção coronal. Utilizando esta grade de referência, o cirurgião podia simplesmente medir as coordenadas de altura e de lateralidade das estruturas-alvo subcorticais identificadas em uma das fatias coronais especificadas pela distância anterior ou posterior da comissura posterior. Desta maneira, as coordenadas podiam ser facilmente determinadas logo antes dos procedimentos cirúrgicos, para assim procederem ablações seletivas com maior praticidade. Estes estudos preliminares trouxeram subsídios importantes quanto aos métodos de localização necessários para serem realizadas as primeiras palidostomias no tratamento de distúrbios do movimento e dor crônica nos anos 50 assim como aspirações estereotáxicas de tumores císticos e seu tratamento pela instilação de fósforo radioativo, início da radioterapia intracavitária. O primeiro procedimento estereotáxico realizado no Brasil foi após o Congresso Latino Americano de Neurocirurgia em 1954, na Santa Casa do Rio de Janeiro por Paulo Niemeyer²⁰.

A técnica de estimulação crônica de estruturas subcorticais através de eletrodos permanentemente implantados (DBS) foi proposta logo após a introdução da cirurgia estereotáxica humana em 1947. Ablação estereotáxica e DBS se desenvolveram em paralelo. O primeiro uso do DBS reflete o da cirurgia ablativa estereotáxica: ambos foram inicialmente realizados para tratar a doença psiquiátrica. Em 1987, a descoberta de que a estimulação cerebral profunda de alta frequência foi capaz de imitar, de uma maneira reversível e ajustável, os efeitos da ablação de alvos funcionais reviveu a neurocirurgia funcional dos distúrbios do movimento. O grupo de Grenoble foi o primeiro a estudar sistematicamente o papel terapêutico da corrente elétrica de alta frequência na DBS e estabeleceu 130 Hz como a frequência “ideal” nos dias atuais usada em todo o mundo na DBS pálda e subtalâmica¹⁹.

Atualmente os sistemas de aquisição de imagem são integrados, computação gráfica à tomografia computadorizada, tornando os procedimentos mais acurados e rápidos²⁰. O registro de campo ou microrregistro celular intraoperatório e potenciais evocados dos núcleos talâmicos melhorou o entendimento da fisiopatologia dos movimentos anormais e é tido como o melhor método de localização fisiológica do alvo, porém deve estar sempre associado a um método anatômico. Essa tecnologia é complexa e de alto custo, acessível apenas a alguns poucos centros. A estimulação fisiológica com macroeletrodo é um método de localização funcional bastante utilizado em todo o mundo e indispensável. Apenas a localização anatômica, mesmo com os mais sofisticados programas de computador, não dispensa o seu uso¹³.

A partir de modelos animais de DP, os pesquisadores desenvolveram o modelo tradicional das vias motoras dos gânglios da base, que consiste em vias diretas e indiretas envolvendo o globus pallidus pars interna (GPi), o tálamo e o núcleo subtalâmico (STN). Pensava-se que a degeneração da pars compacta da substância negra levava a um esgotamento do débito dopaminérgico, alterando assim o equilíbrio nesse circuito gangliotalamocortical cortico-basal. Estudos posteriores revelaram que esse modelo tradicional pode ser simplista demais, pois muitos mais núcleos foram ligados às vias motoras dos gânglios da base. Ao longo dos anos, muitos alvos foram utilizados para o tratamento da DP²¹. Os alvos para cirurgia ablativa são o globo pálido ventral e posterior, os núcleos talâmicos Voa, Vop e Vim e a zona incerta¹⁸. A palidotomia póstero-ventral pode abolir o tremor, rigidez e a hipocinesia dos parkinsonianos pela redução da atividade do pálido medial levando a diminuição da atividade inibitória sobre as vias tálamo-corticais. Quando o tremor é o sintoma predominante, o alvo preferido pela maioria dos autores ainda é o complexo ventro-lateral do tálamo. A melhora do tremor por lesões no Vim e Vop é atribuída a interrupção do “loop” rubrotalamocortical desconectando os circuitos oscilatórios anormais que potencializam o tremor¹³.

A talamotomia estereotáxica ainda é usada numa tentativa de melhorar o tremor como manifestação mais incapacitante da DP^{8,22}. No entanto, este procedimento está sendo substituído pela palidotomia e pela DBS em um dos três núcleos-alvo: tálamo, STN ou GPi⁸. A melhora significativa do tremor e da rigidez na talamotomia ventro-lateral contribui para que apresentem melhor desempenho motor, tanto na fase on quanto em off. A melhora da fase on após a palidotomia póstero-ventral é discreta. De uma forma geral, os pacientes passam a ter fases on mais prolongadas, sem a acentuada incapacidade provocada pelas discinesias que apresentavam antes da cirurgia. Os períodos off são mais curtos, havendo uma melhora acentuada da incapacidade motora durante eles¹³. A lesão ou estimulação do GPi é um procedimento muito eficaz no tratamento da bradicinesia, rigidez e discinesia induzida

por levodopa. No entanto, ambos os procedimentos são efetivos apenas quando os pacientes estão em off, não sendo efetiva quando estão em on, exceto pela eliminação ou alívio das discinesias. A ingestão de levodopa também não é afetada por esses procedimentos²². Principalmente devido à sua menor morbidade e reversibilidade neurológica, a estimulação é sempre preferida à lesão^{21,22,23}. Por outro lado, a DBS apresenta uma série de complicações mecânicas, uma incidência muito maior de infecção (em torno de 8%), alto custo e a necessidade de troca do gerador a cada quatro a sete anos. Tais deficiências não ocorrem quando a lesão é escolhida. Outro ponto que deve ser levado em consideração é a dificuldade em realizar a DBS em países do terceiro mundo devido ao seu alto custo²². A melhoria nas condições motoras em pacientes com DP submetidos à cirurgia de implante de DBS está bem estabelecida na literatura¹⁵.

Em 1991, os grupos de Benabid et al. e Blond e Siegfried relataram a DBS talâmica para tremor. Estudos subsequentes descobriram que a DBS talâmica era mais segura que a talamotomia e, principalmente, a talamotomia bilateral²⁴. O DBS foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da DP idiopática, tremor essencial e distonia primária e transtorno obsessivo-compulsivo. A DBS consiste de pulsos elétricos contínuos através de um ou mais de quatro eletrodos em um eletrodo cronicamente implantado. O eletrodo DBS é colocado no circuito neural alvo usando neurocirurgia funcional estereotáxica e mapeamento eletrofisiológico. O eletrodo é conectado ao gerador interno de pulsos, que é colocado na região subclavicular. Todo o sistema é internalizado²³. O DBS altera a atividade dos circuitos neurais e a atividade de neurotransmissores, exercendo efeito semelhante ao bloqueio da atividade espontânea da estrutura alvo, dentro e além do campo de estimulação^{18,23}. Os mecanismos celulares da neuroestimulação são desconhecidos. Teoricamente a estimulação em baixa frequência ativa neurônios e axônios vizinhos aos eletrodos e inativa quando a frequência da estimulação é elevada¹⁸. A escolha dos eletrodos ativados e a amplitude dos pulsos (tensão) irão alterar a localização, volume e forma do campo elétrico. Outros parâmetros ajustáveis incluem a largura de pulso e a frequência do DBS. Larguras de pulso baixas (PW, 60s) afetam principalmente os axônios mielinizados, enquanto PWs mais longas também podem afetar o soma das células²³.

Uma vez escolhido o alvo da estimulação para o paciente, o procedimento cirúrgico geral para a implantação da unidade DBS segue passos básicos semelhantes, localização do alvo guiada por imagem, confirmação fisiológica do alvo usando MERs e macroestimulação, e implantação do terminal DBS final e ligação a um gerador de impulsos interno programável. Tradicionalmente, a localização do alvo guiada por imagem começa com a identificação de pontos de referência consistentes,

as comissuras anteriores e posteriores (CA e CP), que formam a base do sistema de coordenadas de Talairach. Em seguida, o alvo de escolha é localizado medindo distâncias conhecidas em relação a CA e CP. Infelizmente, esse método indireto não leva em conta a variabilidade anatômica individual. A ressonância magnética (RM) oferece uma melhor resolução para permitir a visualização direta de alguns limites nucleares, o que pode ajudar a explicar algumas variações individuais, no entanto, a RM pode ter problemas com a distorção espacial. O uso da RM contrastada para o planejamento da trajetória pré-operatória pode ajudar a evitar sulcos e vasos, o que reduz a incidência de complicações hemorrágicas. Recentemente, tem havido relatos de melhor direcionamento anatômico usando o núcleo rubro como referência. Diante das limitações dos atuais métodos de localização de alvo guiada por imagem, a confirmação fisiológica intraoperatória possui papel crítico na implantação do DBS. A tradução das coordenadas do alvo do espaço da imagem para o espaço físico do paciente é tradicionalmente realizada usando um quadro rígido, como o quadro Leksell ou Cosman – Roberts – Wells (CRW). Mais recentemente, tem havido desenvolvimentos de miniframes de prototipagem rápida e sistemas de estereotaxia sem moldura, com exatidão supostamente equivalente ou melhor que quadros tradicionais, bem como melhor conforto do paciente. A localização fisiológica intraoperatória geralmente é realizada sob anestesia local, no entanto pacientes com distonia grave ou pacientes pediátricos podem necessitar de anestesia geral. Os microeletrodos de tungstênio ou platina-irídio são usados para registrar potenciais de ação extracelulares de unidade única. O MER pode detectar transições entre a substância cinzenta e a branca com base nas diferenças de forma de onda e diferentes núcleos baseados em padrões característicos de alimentação. A identificação de neurônios cinestésicos, cujas frequências de disparo são moduladas pelo movimento, pode ajudar a localizar áreas motoras. Um mapeamento somatotópico mais refinado dentro de uma área motora particular pode ser conseguido por células relacionadas ao movimento correspondentes a movimentos de partes específicas do corpo. Macroestimulação geralmente fornece a confirmação final do local alvo ideal, sendo realizada no paciente acordado em parâmetros de estimulação clinicamente relevantes. Quando a posição final do eletrodo DBS é determinada, é importante confirmar que o limiar para o benefício clínico é substancialmente menor do que o limite para os efeitos adversos esperados. Após a determinação do alvo fisiológico desejado, é inserido o eletrodo de DBS quadripolar²¹.

Os efeitos adversos induzidos pela estimulação podem ser abolidos desligando-se a estimulação ou mudando-se o contato ativo ou outros parâmetros de estimulação. Complicações universais a qualquer alvo incluem hemorragia intracraniana, migração de chumbo,

erosão da pele e infecção por chumbo. Casos de infecções superficiais podem ser tratados sem remoção de hardware²¹. São inconvenientes da neuroestimulação a necessidade do frequente comparecimento do doente à unidade de assistência para regulação dos parâmetros de estimulação, a ocorrência de infecções que obrigam a remoção do sistema e o tratamento com antibióticos, a erosão do tegumento que cobre o equipamento, deslocamento do eletródio, quebra do eletródio ou conexões, exaustão da bateria e defeito do gerador¹⁸.

Estudos prospectivos, randomizados e controlados demonstram que a DBS é o padrão de tratamento para pacientes apropriadamente escolhidos com DP. A seleção de alvos deve ser baseada nos sintomas a serem tratados²¹.

Nem DBS ou medicação dopaminérgica podem prevenir ou tratar sinais tardios na DP, como deficiências motoras cognitivas ou axiais (estabilidade postural, deglutição, fala, e congelamento da marcha). Portanto, pode ser útil encaminhar bons candidatos para DBS antes que eles estejam com incapacidade e antes de terem sido diagnosticados com demência. Em países onde o DBS não está disponível, ablações unilaterais no tálamo, GPi e STN têm sido usadas com sucesso no tratamento da DP, tremor e distonia, embora o efeito terapêutico possa não durar mais do que o da DBS. As lesões bilaterais são evitadas devido ao alto risco de piora da fala e equilíbrio²³. A DBS é um procedimento dispendioso, devendo-se considerar questões econômicas da saúde. No entanto, a quantidade de terapia medicamentosa necessária nos pacientes operados foi cerca de um terço menor do que a quantidade exigida por aqueles em tratamento medicamentoso. Assim, o custo da cirurgia deve ser parcialmente compensado pela redução na quantidade de terapia medicamentosa exigida pelos pacientes operados²⁵.

A DBS demonstrou ser eficaz em pessoas com DP refratária ao tratamento clínico em estudos controlados prospectivos tanto na função motora quanto na qualidade de vida. No entanto, não está claro quais são os efeitos da DBS nos aspectos não motores da DP. A DBS levou a melhorias na função e qualidade de vida para muitas pessoas que sofrem de distúrbios do movimento²⁴.

Os estudos que avaliam a eficácia da cirurgia na DP se baseiam nas comparações dos escores motores antes e depois da cirurgia, especialmente segundo a escala UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale - item III função motora). Outras escalas, como a Hoehn e Yahr e a Schwab e England, também têm sido utilizadas. Muitos estudos foram realizados avaliando principalmente o aspecto motor, comparando os escores pré e o pós-operatório. Pode-se também avaliar com a escala UPDRS (item - II) as atividades da vida diária²⁶.

Os procedimentos estereotácticos na neurocirurgia molecular proporcionam métodos adequados para a introdução de material genético no tecido cerebral. Microcateteres podem ser implantados estereotaticamente

em direção a estruturas específicas. Algumas técnicas da neurocirurgia estereotáctica e funcional, nascidas no século passado, passam a se integrar à biologia molecular e juntamente com a terapia gênica vem a se tornar multidisciplinar. De uma disciplina cirúrgica puramente ablativa, a neurocirurgia passa a ser também restaurativa comprometendo-se com as técnicas da terapia celular²⁷. O emprego de células embrionárias homólogas, células heterólogas cultivadas de animais, células amitóticas de tumores produtores de neurotransmissores e neurohumores, células-tronco autólogas e cultivadas e tratadas com técnicas de engenharia genética, são possibilidades promissoras no tratamento de neuropatias degenerativas, incluindo a DP. Entretanto, muitas questões ainda necessitam ser solucionadas para que os implantes neurais sejam assimilados no tratamento da doença de DP, incluindo o papel dos transplantes na recuperação funcional, os mecanismos pelos quais neurônios incorporados ao encéfalo dos hospedeiros contribuem para a melhora funcional, como os fatores tróficos promovem melhora funcional, quais fatores tróficos são envolvidos, quais são as melhores fonte de células para o procedimento e se células que induzem regeneração são diferentes daquelas envolvidas no processo degenerativo. A maioria dos estudos utilizou vários tecidos neurais ou paraneurais para transplantes. Tanto enxertos de tecidos dopaminérgicos como paraneurais da medula adrenal ainda não se revelaram eficazes no tratamento da DP. A melhora funcional observada com implante de tecido fetal mesencefálico é mais consistente e mais prolongada que com o implante de tecido da medula adrenal. Tecido mesencefálico embrionário é mais viável e após o implante, sua eficácia é melhor. Há dúvidas se o tecido embrionário pode constituir uma boa fonte de dopamina ou de fatores neurotróficos. Questões biológicas e éticas não solucionadas limitam o seu uso na prática clínica. As linhagens celulares desenvolvidas com finalidade de liberar neurotransmissores específicos ou fatores de crescimento apresentam várias vantagens em relação a outras fontes doadoras. Demonstrou-se que células modificadas para produzir fator de crescimento nervoso são capazes de prevenir a morte de neurônios colinérgicos basais do telencéfalo que se degeneram após a transecção do fórnix. Fibroblastos modificados para produzir dopamina atenuam a alteração motora em modelos parkinsonianos em ratos. Entretanto, vários estudos demonstram a dificuldade de se transformar geneticamente células para produzir dopamina, uma vez os genes para muitas enzimas ao longo da biossíntese de catecolaminas necessitam ser inseridos para produção de dopamina. Os riscos destes procedimentos de tecidos heterólogos tratados incluem oncogênese, infecções virais e priônicas. Há também preocupação quanto à duração da expressão genética. É provável que em futuro próximo, células e tronco autólogos passarão a serem implantadas no parênquima encefálico com a finalidade de

suprir neurotransmissores e fatores tróficos para neurônios em degeneração¹⁸.

DISCUSSÃO

De acordo com os estudos analisados, as talamotomias foram eficazes para os pacientes que apresentavam tremor, rigidez e, em menor grau, para as discinesias induzidas por drogas, enquanto as palidotomias foram mais eficazes para a rigidez, bradicinesia e nas discinesias. Nos pacientes mais graves, para maior benefício, devem ser realizados procedimentos combinados (talamotomia associada à palidotomia ou palidotomia bilateral). Lesões bilaterais, principalmente talamotomias, são evitadas pelo índice relativamente alto de problemas relativos à fala. Palidotomias bilaterais ou talamotomia e palidotomia no mesmo hemisfério, ou contralaterais, são lesões com baixo índice de complicações sérias. Pacientes graves, com intensa bradicinesia, se beneficiam menos com a melhora dos sintomas de um só lado do corpo. Embora o lado do corpo tratado possa estar com os sintomas relativamente ou totalmente controlados, a incapacidade do outro dimídio prejudica o desempenho motor global¹³. Aguiar et al.²⁸ concluiu que um ano após a VIM-talamotomia ou PPV, a maioria dos pacientes apresentou benefícios motores prolongados do período em off e controle de discinesias no período on, com complicações persistentes mínimas²⁸. Para Samuel et al.²⁹, o efeito mais significativo após a palidotomia medial ventral unilateral na DP é a diminuição das discinesias contralaterais, enquanto as discinesias ipsilaterais e axiais melhoraram em graus menores. A presença de discinesias incapacitantes, portanto, continua sendo a principal indicação clínica atual para a palidotomia. A melhora do parkinsonismo subjacente é menos pronunciada, mas correlaciona-se significativamente com a ventralidade da palidotomia medial. A palidotomia é, no entanto, associada a um risco significativo de morbidade e mortalidade, e os eventos adversos potenciais devem ser ponderados em relação às melhorias esperadas nas discinesias e nos escores de bradicinesia. No pós-operatório, a resolução das discinesias induzidas por levodopa pode permitir que alguns pacientes tolerem doses mais altas de medicação dopaminérgica, a fim de melhorar ainda mais o parkinsonismo subjacente²⁹. A lesão do STN é uma operação muito eficaz e segura, com baixa taxa de recorrência e incidência de complicação aceitável. A complicação mais temida, a discinesia, pode ser tratada com sucesso no mesmo procedimento cirúrgico ou posteriormente pela lesão de outro alvo, Vim / VOP ou GPi, sem aumentar a incidência de complicações²². A neuroestimulação subtalâmica resultou em uma melhora clinicamente significativa na qualidade de vida de pacientes com menos de 75 anos de idade que tinham DP avançada com flutuações severas na mobilidade e discinesia¹⁷. Foi demonstrado que a DBS do STN ou GPi transporta

benefício motor acentuado em pacientes com DP avançada. Rodriguez-Oroz et al.³⁰ encontrou que quatro anos após a cirurgia de DBS do STN ou GPi, a gravidade motora e a incapacidade são menos pronunciadas do que no início, apesar da natureza progressiva e grave do processo da doença subjacente. O grau de melhora motora foi o mesmo em um e quatro anos de pós-operatório, indicando um efeito benéfico sustentado nos pacientes, apesar de manter uma redução de 50% na dose diária de levodopa em relação ao valor basal. Esse efeito poupador de levodopa não foi encontrado em pacientes tratados com estimulação pálida³⁰. A neuroestimulação leva a melhorias na função e qualidade de vida para muitas pessoas que sofrem de distúrbios do movimento^{24,31}. Limousin et al.³² concluiu que a estimulação talâmica crônica é eficaz no tratamento do tremor da DP e identificou uma melhora leve, mas significativa para a rigidez e acinesia destes doentes. O escore funcional da UPDRS melhorou significativamente³². Para Weaver et al.³³, a DBS foi mais eficaz do que a melhor terapia médica para aliviar a incapacidade em pacientes com DP moderada a grave com complicações motoras responsivas à levodopa e sem comprometimento cognitivo significativo. A extensão do benefício foi semelhante para pacientes mais jovens e mais velhos, embora os eventos adversos tenham sido maiores em pacientes mais velhos. Os pacientes que receberam DBS relataram um aumento médio de 4.6 horas por dia em período on, acompanhados por reduções no tempo com discinesia preocupante e diminuição dos períodos em off de 2.4 horas por dia³³. O melhor funcionamento motor experimentado pelos pacientes que receberam DBS foi acompanhado por melhorias significativas na qualidade de vida^{17,33}. Segundo Schuepbach et al.³¹ a neuroestimulação foi superior à terapia medicamentosa apenas em um estágio relativamente precoce da DP, antes do aparecimento de complicações motoras graves incapacitantes, podendo ser uma opção terapêutica para pacientes em um estágio anterior do que sugerem as recomendações atuais. A neuroestimulação em combinação com a terapia médica pode, portanto, melhorar os sintomas motores melhor do que a terapia médica sozinha neste estágio inicial³¹.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A cirurgia estereotáxica para DP é um procedimento capaz de melhorar a independência dos pacientes nas tarefas cotidianas, especialmente nos primeiros seis meses após o procedimento, sem estar associado a complicações graves e duradouras. A cirurgia contribui para melhora das flutuações, com diminuição dos períodos e gravidade na fase off, aumento da fase on, redução das discinesias, levando a melhora na execução e desempenho das atividades diárias e, portanto, benefício na qualidade de vida destes pacientes.

É fundamental que os profissionais de saúde conheçam as possibilidades cirúrgicas na DP, visto que o pós-operatório necessita de acompanhamento multidisciplinar. Há necessidade de treinamento de médicos especializados, enfermeiros e equipe multidisciplinar para lidar com pacientes com esses transtornos e dispositivos complexos. A fisioterapia e a fonoaudiologia podem ajudar o paciente com parkinsonismo moderadamente grave. Nos casos avançados, a qualidade de vida pode ser melhorada com determinadas medidas, como a colocação de trilhos

ou barras suplementares em casa, talheres de mesa com cabos maiores, protetores de mesa antiderrapantes e amplificadores de voz.

Mais pesquisas são necessárias para identificar os melhores critérios de seleção de candidatos à cirurgia e escolha dos alvos ideais para futuras terapias de neuromodulação. Os pacientes devem ser encorajados a aprender sobre sua doença (lendo material educacional fornecido pelas organizações que tratam do assunto) e a se manterem ativos física e socialmente.

Participação dos autores: *Cunha JM* - Elaboração do projeto inicial, levantamento bibliográfico em bases de dados, escrita do artigo, adequação do artigo às normas da Revista de Medicina, incluindo traduções, com posterior submissão à plataforma para publicação, correção do texto do artigo segundo orientações dos avaliadores da Revista de Medicina. *Siqueira EC* - Professor orientador, revisão final.

REFERÊNCIAS

- Galhardo MMAMC, Amaral AKFJ, Vieira ACC. Caracterização dos distúrbios cognitivos na doença de Parkinson. *Rev CEFAC*. 2009;11(12):251-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-18462009000600015>.
- Rito M. Doença de Parkinson: instrumentos avaliativos. *Arq Fisioter*. 2006;1(2):27-45.
- Soares GS, Peyré-Tartaruga LA. Doença de Parkinson e exercício físico: uma revisão da literatura. *Ciênc Mov*. 2010;24:69-86. <http://dx.doi.org/10.15602/1983-9480/cmb.v12n24p69-85>.
- Bovolenta TM, Felício AC. O doente de Parkinson no contexto das Políticas Públicas de Saúde no Brasil. *Einstein (São Paulo)*. 2016;14(3):7-9. doi: 10.1590/S1679-45082016ED3780.
- Souza CFM, Almeida HCP, Sousa JB, Costa PH, Silveira YSS, Bezerra JCL. A doença de Parkinson e o processo de envelhecimento motor: uma revisão de literatura. *Rev Neurociênc (São Paulo)*. 2011;19(4):718-723. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/8330>.
- Lopes LES, Carvalho MS, Freitas MM, Marques CSF, Souza Neto CM. Métodos terapêuticos para a doença de Parkinson disponíveis atualmente na neurociência. In: *International Nursing Congress. Good practices of nursing representations in the construction of society*. May 9-12, 2017. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/f912/d1cbe7d2f00af85dcad040e37eec71cf808a.pdf>.
- Valcarenghi RV, Alvarez AM, Santos SSC, Siewert JS, Nunes SFL, Tomasi AVR. O cotidiano das pessoas com a doença de Parkinson. *Rev Bras Enferm*. 2018;71(2):293-300. <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0577>.
- Moreira CS, Martins KFC, Neri VC, Araújo PG. Doença de Parkinson: como diagnosticar e tratar. *Rev Cient Fac Med Campos*. 2007;2(2):19-29. Disponível em: <http://www.fmc.br/revista/V2N2P19-29.pdf>.
- Saito TC. A doença de Parkinson e seus tratamentos: uma revisão bibliográfica [Monografia]. Londrina, PR: UniFil – Centro Universitário Filadelfia; 2011. p.36. Disponível em: <https://web.unifil.br/pergamum/vinculos/000004/00000414.pdf>.
- Steidl EMS, Ziegler JR, Ferreira FV. Doença de Parkinson: revisão bibliográfica. *Rev Eletronica Disciplinarum Scientia*. 2007;8(1):115-29. Disponível em: <https://periodicos.ufn.br/index.php/disciplinarumS/article/view/921/865>.
- Basto MA, Linhares P, Sousa AN, Rosas MJ, Garrett C, Mendes A, et al. A imagem na cirurgia da doença de Parkinson. *Acta Med Port*. 2003;16:135-40. Available from: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/download/1174/826>.
- Brandão RS, Araújo G, Coimbra J. Doença de Parkinson – suas características fisiopatológicas sob as perspectivas dos profissionais da área da saúde. In: *Anais Simpósio NIPPROMOVE*, 2015. Disponível em: http://nippromove.hospedagemdesites.ws/anais_simposio/arquivos_up/documentos/artigos/6d4e8edcce78666091ae0a216d6acbc6.pdf.
- Ferraz FP, Aguiar PMC, Ferraz HB, Bidó JO, Bouza AA, Andrade LAF. Talamotomia e palidotomia estereotáxica com planejamento computadorizado no tratamento da doença de Parkinson. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998;56(4):789-97. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X1998000500014>.
- Chauhan A, Jeans AF. Is Parkinson's disease truly a prion-like disorder? An appraisal of current evidence. *Neurol Res Int*. 2015;2015:345285. doi:10.1155/2015/345285.
- Machado FM, Reppold CT. The effect of deep brain stimulation on motor and cognitive symptoms of Parkinson's disease. *Dement Neuropsychol*. 2015;9(1):24-31. doi: 10.1590/S1980-57642015DN91000005.
- Felício AC. Doença de Parkinson: papel da neuroimagem molecular do transportador de dopamina nos casos de dúvida diagnóstica [Tese]. São Paulo: UNIFESP - Escola Paulista de Medicina; 2011. p.29. Disponível em: <http://repositorio.unifesp.br/handle/11600/9342>.
- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2006;355(9):896-908. doi: 10.1056/NEJMoa060281.
- Teixeira MJ, Fonoff ET. Neurosurgical treatment of movement disorders. *Rev Med (São Paulo)* 2004;83(1-2):1-16.
- Hariz MI, Blomstedt P, Zrinzo L. Deep brain stimulation between 1947 and 1987: the untold story. *Neurosurg Focus*. 2010 Aug;29(2):E1. doi: 10.3171/2010.4.FOCUS10106.

20. Teixeira MJ, Fonoff E. Breve história da estereotaxia. *Rev Med (São Paulo)* 2004;83(12):50-53. <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v83i1-2p50-53>.
21. Yu H, Neimat JS. The treatment of movement disorders by deep brain stimulation. *Neurotherapeutics*. 2008;5(1):26-36. doi: 10.1016/j.nurt.2007.10.072.
22. Vilela Filho O, Silva DJ. Unilateral subthalamic nucleus lesioning - a safe and effective treatment for Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60(4):935-48. doi: 10.1590/s0004-282x2002000600010.
23. Schwalb JM, Hamani C. The history and future of deep brain stimulation. *Neurotherapeutics*. 2008;5(1):3-13. doi: 10.1016/j.nurt.2007.11.003.
24. Stewart HB. Deep brain stimulation. *Neurol Clin Pract*. 2012;67-71. doi: 10.1212/CPJ.0b013e31824c6cee.
25. Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, et al. 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. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70093-4.
26. Pinto RASR, Borges V, Aguiar PMC, Ferraz FAP, Hisatugo MKI, Ferraz HB. Avaliação das atividades da vida diária dos pacientes com doença de Parkinson submetidos a cirurgia estereotáxica. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60(2-B):435-41. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2002000300018>.
27. Ajaújo IS. Aplicações de técnica estereotáctica para a neurocirurgia molecular: uma revisão. *Rev Bras Neurol*. 2009;45(4):27-33. <http://files.bvs.br/upload/S/0101-8469/2009/v45n4/a27-33.pdf>.
28. Aguiar PMC, Feraz HB, Ferraz FP, Saba RA, Hisatugo MKI, Andrade LAF. Motor performance after posteroventral pallidotomy and vim-thalamotomy in Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58(3-B):830-5. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X200000500007>.
29. Samuel M, Caputo E, Brooks DJ, Schrag A, Scaravilli T, Branston NM, et al. A study of medial pallidotomy for Parkinson's disease: clinical outcome, MRI location and complications. *Brain*. 1998;121:59-75. Doi: 10.1093/brain/121.1.59.
30. 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. doi: 10.1136/jnnp.2003.031294.
31. Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*. 2013;368(7):610-22. doi: 10.1056/NEJMoal205158.
32. Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssenset M, et al. Multicentre european study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66:289-96. doi: 10.1136/jnnp.66.3.289.
33. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(1):63-73. doi: 10.1001/jama.2008.929.

Recebido: 15.06.18

Aceito: 11.12.19