

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas

**CONFUSÃO MENTAL NO PÓS-OPERATÓRIO DE PACIENTES COM
DOENÇA DE PARKINSON SUBMETIDOS AO IMPLANTE DE
ESTIMULADOR CEREBRAL PROFUNDO NO NÚCLEO SUBTALÂMICO**

AUTOR: ATAHUALPA CAUÊ PAIM STRAPASSON

ORIENTADOR: Prof. Dr. ÁPIO CLÁUDIO MARTINS ANTUNES

CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. CARLOS ROBERTO DE MELLO RIEDER

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

PORTO ALEGRE

2017

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas

**CONFUSÃO MENTAL NO PÓS-OPERATÓRIO DE PACIENTES COM
DOENÇA DE PARKINSON SUBMETIDOS AO IMPLANTE DE
ESTIMULADOR CEREBRAL PROFUNDO NO NÚCLEO SUBTALÂMICO**

AUTOR: ATAHUALPA CAUÊ PAIM STRAPASSON

ORIENTADOR: Prof. Dr. ÁPIO CLÁUDIO MARTINS ANTUNES

CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. CARLOS ROBERTO DE MELLO RIEDER

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

PORTO ALEGRE

2017

CIP - Catalogação na Publicação

Strapasson, Atahualpa Cauê Paim
CONFUSÃO PÓS-OPERATÓRIA EM PACIENTES COM DOENÇA DE
PARKINSON SUBMETIDOS AO IMPLANTE DE ESTIMULADOR
CEREBRAL PROFUNDO NO NÚCLEO SUBTALÂMICO / Atahualpa
Cauê Paim Strapasson. -- 2017.
68 f.

Orientador: Ápio Cláudio Martins Antunes.
Coorientador: Carlos Roberto de Mello Rieder.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2017.

1. Doença de Parkinson. 2. Eletrodo cerebral
profundo. 3. Núcleo subtalâmico. 4. Confusão. 5.
Pósoperatório. I. Antunes, Ápio Cláudio Martins,
orient. II. Rieder, Carlos Roberto de Mello,
coorient. III.
Título.

Neurosurgery is an arrogant occupation. Astronomers study the stars but never touch them. Particle physicists see God in the vapor trails of their great atom-smashers, but cannot see the particles themselves, cannot reach into protons and feel the quarks with their fingers. Molecular biologists sing the praises of the double helix, but the gene is forever an abstraction, invisible to the naked eye. These scientists must be content with the shadow nature casts upon their instruments and photographic emulsions. But not the neurosurgeon, for whom the greatest mystery of creation resides in a few pounds of greasy flesh and blood. Only the neurosurgeon dares to improve upon five billion years of evolution in a few hours.

Frank Vertosick Jr., MD. 2008.

Agradecimentos

Agradeço a minha esposa Mariana por todo o amor compartilhado, parceria e apoio em todos os aspectos da minha vida.

Agradeço aos meus pais, Itacir e Beatriz, por tudo que me ensinaram e proporcionaram, por todo amor, dedicação e carinhos concedidos.

Agradeço a minha irmã Raíssa por toda amizade e companheirismo.

Agradeço ao meu professor e orientador Prof. Dr. Ápio Antunes, por todos ensinamentos, toda cobrança e paciência para minha formação como neurocirurgião.

Agradeço ao meu co-orientador Prof. Dr. Carlos Roberto Rieder, por todo apoio e exemplo profissional e acadêmico que representa.

Agradeço ao Dr. Paulo Oppitz, por ter me apresentado à Neurocirurgia Funcional, bem como por todos os ensinamentos e exemplo de excelência profissional, de ética e compromisso no trato com os pacientes e colegas.

RESUMO

O implante de eletrodos cerebrais profundos (DBS) no núcleo subtalâmico (STN) é um tratamento eficaz para pacientes portadores de doença de Parkinson (PD), sendo um dos eventos adversos o desenvolvimento de confusão no pós-operatório. O objetivo foi determinar a incidência e os fatores envolvidos no desenvolvimento de confusão pós-operatória nesse grupo de pacientes. Foi realizado um estudo de coorte histórica retrospectiva por revisão de prontuários de pacientes com PD submetidos ao implante de DBS no STN, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre de janeiro/2013 a julho/2015. O desfecho primário foi presença de confusão mental no pós-operatório. Foi avaliada a associação do desfecho com fatores imaginológicos e clínicos. Trinta e seis pacientes foram submetidos à cirurgia de DBS no STN para PD. A incidência de confusão mental pós-operatória foi 33,3% (IC95% 18,6-51%). A análise univariada identificou os seguintes fatores associados com o desenvolvimento do desfecho: idade (63,6±8,0 versus 53,4±8,7 anos, $p=0,002$), tempo de doença (16,8±5,2 versus 12,1±2,8 anos, $p=0,012$), índice de comorbidade de Charlson (2,5 [1,3 a 3,0] versus 1,0 [1,0 a 2,0], $p=0,005$), largura do terceiro ventrículo (5,5±2,2 versus 4,0±1,7mm, $p=0,039$), índice da cella média (5,0±1,1 versus 5,8±0,9, $p=0,018$) e sangramento intracraniano pós-operatório (25% versus 0%, $p=0,031$). Contudo, com a análise de regressão de Poisson, nenhuma variável se manteve estatisticamente significativa. Nessa coorte a incidência de confusão pós-operatória foi 33,3%. Após análise de fatores confundidores, nenhuma das variáveis estudadas mostrou-se estatisticamente significativa. A perda de significância provavelmente decorre da amostra pequena de pacientes.

Palavras-chave: “doença de Parkinson”, “núcleo subtalâmico”, “estimulador cerebral profundo”, “confusão”, “pós-operatório”.

ABSTRACT

Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus is an efficient treatment for patients suffering from Parkinson's disease. Postoperative confusion is one of the reported adverse effects of the procedure. The objective of the present study is to study the incidence and the variables related to the development of postoperative confusion in patients suffering from Parkinson's disease who underwent deep brain stimulation to the subthalamic nucleus. A retrospective historical cohort study was undertaken by chart review of patients in the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. The primary outcome was the incidence of postoperative confusion. The association of the outcome and imaging and clinical variables was evaluated. Thirty-six patients were submitted to DBS surgery of the STN for PD. The incidence of postoperative confusion was 33.3% (CI95% 18.6-51%). Univariate analysis identified the following variables associated with the development of confusion: age (63.6 ± 8.0 versus 53.4 ± 8.7 years-old, $p= 0.002$), disease duration (16.8 ± 5.2 versus 12.1 ± 2.8 years, $p=0.012$), Charlson comorbidity index ($2.5 [1.3-3]$ versus $1 [1-2]$, $p= 0.005$), width of the third ventricle (5.5 ± 2.2 versus 4 ± 1.7 mm, $p= 0.039$), cella media index (5 ± 1.1 versus 5.8 ± 0.9 , $p= 0.018$) and postoperative intracranial haemorrhage (25% versus 0%, $p= 0.031$). After adjustment, however, no variable maintained a statistically significant correlation with confusion. The incidence of postoperative confusion in this cohort was 33.3%. After confounding factors analysis, none of the studied variables was statistically associated with the development of the primary outcome. The lack of statistical significance probably occurs due to the reduced sample size.

Key words: „Parkinson's disease“. „subthalamic nucleus“, „deep brain stimulation“, „confusion“, „postoperative“.

LISTA DE TABELAS

Artigo científico em português

Tabela 1	46
Tabela 2	47
Tabela 3	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CI95%	<i>Confidence interval of 95%</i>
CT	<i>Computed tomography</i>
DBS	<i>Deep Brain Stimulation</i> , Estimulador cerebral profundo
DP	Desvio padrão
EARLYSTIM	<i>Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications</i>
GPI	Globo Pálido Interno
GPPG	Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
MRI	<i>Magnetic resonance imaging</i>
PD	<i>Parkinson's Disease</i> , Doença de Parkinson
PDQ39	<i>Parkinson's Disease Questionnaire</i>
PO	Pós-operatório
RME	Ressonância magnética encefálica
RR	Risco relativo
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SD	<i>Standard deviation</i>
STN	<i>Subthalamic nucleus</i> , Núcleo subtalâmico
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
TCC	Tomografia computadorizada de crânio

UFCSPA	Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Declaro que não há conflito de interesse entre os autores e a instituição na qual o estudo foi realizado.

SUMÁRIO

1. Introdução	15
2. Revisão da literatura.....	18
3. Referências bibliográficas.....	22
4. Objetivos.....	26
5. Artigo em português.....	28
6. Artigo em inglês.....	49

1. INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (PD) é caracterizada pela degeneração de neurônios dopaminérgicos na substância negra, no mesencéfalo – levando a um quadro clínico de bradicinesia, tremor de repouso e rigidez muscular, de início assimétrico e curso progressivo, que costuma responder ao uso de agonistas dopaminérgicos (especificamente levodopa), acompanhada também de outros achados como instabilidade postural, alterações cognitivas e demência, transtornos do ciclo sono-vigília e disfunções autonômicas (1) . É a segunda doença neurodegenerativa mais comum (a primeira sendo doença de Alzheimer), e tem uma prevalência de aproximadamente 0,3% da população geral e 1% da população acima dos 60 anos, em estudos internacionais (2).

O tratamento da doença de Parkinson envolve o uso de medicamentos. Contudo, pacientes que apresentam complicações motoras – isto é, flutuações no estado motor (*wearing-off* ou fenômeno *on-off*) e discinesias – também se beneficiam do uso do tratamento cirúrgico, principalmente com a implantação de estimuladores cerebrais profundos (ou *deep brain stimulation*, DBS) nos núcleos subtalâmico (*subthalamic nucleus*, STN) ou globo pálido interno (GPi), com melhora especialmente dos sintomas motores da doença e consequente melhora da qualidade de vida dos pacientes (3–6). Dois ensaios clínicos randomizados e multicêntricos são o marco na determinação da eficácia da cirurgia. Deuschl e colaboradores (6) demonstraram melhora na qualidade de vida em 6 meses da cirurgia (implante de DBS no STN ou GPi, bilateralmente) versus tratamento clínico, avaliado pela *Parkinson's Disease Questionnaire* (PDQ39), além de melhora motora no período *off* avaliado pela *Unified*

Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), bem como um ganho de 4,4h no período *on* – em pacientes com PD avançada. Já Weaver e colaboradores (5) demonstraram após 6 meses aumento do período *on* sem discinesias em pacientes com PD avançada submetidos ao implante de DBS (STN ou GPi, bilateral) de 4,6h (comparado com zero nos pacientes tratados com medicamentos), além de melhora motora e de qualidade de vida (71% vs. 32%), conforme avaliado pelo PDQ39. A preferência entre os dois alvos é ainda motivo de certa controvérsia (havia preocupação que a estimulação subtalâmica pudesse levar a complicações neuropsiquiátricas e comportamentais), já que é sabido também que além de desempenhar funções motoras, o STN apresenta também funções cognitivas e emocionais (7). Contudo, há uma tendência atual de escolher o núcleo subtalâmico como alvo preferencial, por maior redução nas medicações antiparkinsonianas e melhora mais significativa no período *off*, sem os parafefeitos previamente citados (8–10). Atualmente a indicação do implante de DBS na PD tem sido estendida para pacientes ainda na fase precoce da doença. O estudo EARLYSTIM (11) avaliou pacientes com PD precoce (média de 8 anos de evolução) submetidos ao implante de DBS no STN versus tratamento clínico otimizado, demonstrando um aumento na qualidade de vida, além de uma menor deficiência motora, menor incidência de complicações secundárias ao uso de levodopa, e maior quantidade de tempo *on* sem discinesias.

Como em qualquer intervenção terapêutica, há o risco de eventos adversos. Ainda que seja considerado um procedimento seguro, tem uma incidência cumulativa total de eventos adversos de aproximadamente 11%, considerando os imediatos e tardios (12). Dentre os efeitos imediatos, pode-se

destacar o desenvolvimento de confusão pós-operatória – a qual acomete em média 10% dos pacientes, chegando em algumas séries até 36% (13). Deuschl e colaboradores (6) encontraram uma incidência de confusão pós-operatória de 4/78 pacientes. Follet e colaboradores (8) encontraram uma incidência de confusão pós-operatória de 1,3% para pacientes submetidos ao implante de DBS no GPi e de 3,4% no STN. Confusão pós-operatória constitui um desafio a mais no manejo desses pacientes, já que o uso de grande parte dos antipsicóticos são contraindicados na doença de Parkinson, e agitação psicomotora pode levar a algum dano no equipamento instalado. Assim sendo, definir fatores associados a essa condição são de suma importância para melhorar o manejo desses pacientes.

2. REVISÃO DA LITERATURA

A busca para artigos para revisão da literatura foi realizada utilizando as palavras-chave “*Parkinson’s disease*”, “*deep brain stimulation*”, “*delirium*”, “*confusion*” e suas combinações, utilizando-se a base de dados MEDLINE/PubMed e Scielo.

Benabid e colaboradores (13), em uma revisão geral sobre o uso do DBS no STN para tratamento da doença de Parkinson descrevem uma incidência média na literatura de 10% para o desenvolvimento de confusão pós-operatória, chegando em algumas séries até 36%. Outras grandes séries e estudos de pacientes submetidos a cirurgia de DBS também descrevem a incidência de confusão pós-operatória. Deuschl e colaboradores (6), em um dos ensaios clínicos que definiram a eficácia dessa modalidade terapêutica na PD, considerando um total de 76 pacientes operados, descrevem a ocorrência de 4 casos de confusão pós-operatória (1 considerado “leve” e 3 “moderado”) – uma incidência de 5,26%. Outro estudo (5) descreve uma incidência de 12,4% (15 eventos em 121 pacientes), mas considera os primeiros três meses de pós-operatório. Uma série de 319 pacientes submetidos ao tratamento com DBS para transtornos do movimento, considerando diferentes alvos (STN, GPi e núcleo ventral intermédio), encontrou uma incidência de 5% (14). Estudo por metanálise de desfechos após DBS direcionado ao STN para PD (12) definiu uma incidência de confusão transitória no pós-operatória de 15,6%, considerando 778 pacientes em 29 estudos.

Estudos que compararam diferentes técnicas cirúrgicas no tratamento da PD também relataram a incidência de confusão pós-operatória. O estudo NSTAPS (10) descreve uma incidência de 22% (14/65) e 24% (15/63) de delirium pós-operatório, considerando os alvos GPi e STN, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Blomstedt e colaboradores (15) compararam procedimentos ablativos e DBS, considerando diferentes alvos. Em respeito a alvos talâmicos, a incidência de confusão para DBS foi 6,3% e para talamotomia foi de 2%. Considerando o GPi, a incidência foi de 9,1% e 7,9% para DBS e palidotomia, respectivamente. O STN foi alvo apenas em cirurgias de DBS, e a incidência de confusão descrita foi de 9,1%. Deve-se ressaltar que as cirurgias ablativas (talamotomia e palidotomia) são unilaterais, ao contrário do DBS, usualmente bilateral. Follet e colaboradores (8) descrevem uma incidência de confusão de 1,3% (2/152) para estimulação palidal e de 3,4% (5/147) para estimulação subtalâmica, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,28$).

Há estudos que avaliaram especificamente as complicações após o implante de DBS para tratamento de PD. Goodman e colaboradores (16) descrevem uma incidência de 13% de confusão pós-operatória em uma série de 100 pacientes submetidos a DBS no STN. Nesse estudo, 4 pacientes com confusão necessitaram um tempo de permanência maior que 6 dias, não sendo encontrada associação entre confusão e idade, duração da PD e tempo cirúrgico. Outro estudo de 161 pacientes (17) descreveu uma incidência de 6,83% ($n=11$), com melhora em 2-5 dias em 10 pacientes, e um paciente progredindo para um quadro de redução do nível de consciência e infecção respiratória (com recuperação tardia).

Pilitsis e colaboradores (18) realizaram uma revisão retrospectiva de 96 pacientes submetidos ao implante de DBS bilateral no STN para tratamento de PD e encontraram 9 (9,4%) pacientes que desenvolveram estados confusionais transitórios no pós-operatório. Não houve diferença em relação à idade, sexo, duração da doença, nível educacional, medicações, comorbidades e tempo cirúrgico. Nesse estudo houve diferença estatisticamente significativa em relação à presença de depressão e disfunção fronto-subcortical em escores de avaliação neuropsicológica pré-operatória.

Gologorsky e colaboradores (19) avaliaram retrospectivamente se o trajeto intraventricular dos eletrodos estava associado à confusão pós-operatória. Eles descreveram um risco relativo (RR) de 87 (IC 95% 5,27-1437,01). O resultado mostrou-se estatisticamente significativo mesmo após correção para idade: RR 40,94 (IC 95% 5,51-304,06).

Bourne e colaboradores (20) realizaram um estudo caso-controle de pacientes submetidos ao implante de DBS em diferentes alvos (núcleo talâmico ventral intermédio, STN, GPi e núcleo talâmico ventral caudal) e doenças (PD, tremor essencial, distonia e dor crônica). Nesse trabalho, o tamanho ventricular foi positivamente associado a maior incidência de confusão pós-operatória, maior necessidade de cuidados após alta hospitalar e com a presença de qualquer complicação pós-operatória. Nesse trabalho, não houve associação com o trajeto intraventricular dos eletrodos.

Com relação a fatores clínicos, Carlson e colaboradores (21) encontraram uma associação positiva com história prévia de alucinações (46% vs. 9%, $p=0,0001$), maior idade (70 ± 7 anos vs. 65 ± 9 anos, $p=0,029$) e maior duração de doença (12 ± 6 anos vs. 9 ± 4 anos, $p=0,03$) em pacientes submetidos ao

implante de DBS no STN de pacientes com PD que desenvolveram delirium, comparativamente àqueles que não desenvolveram delirium pós-operatório, respectivamente.

Piccoli e colaboradores (22) descreveram um relato de caso de início de confusão e psicose pós-operatórios de um paciente submetido ao implante de DBS no STN para PD, sem regressão total e com manutenção do prejuízo funcional no longo prazo. Os autores ressaltam a importância do reconhecimento desse tipo de efeito adverso, e nesse trabalho foi relatado o uso de quetiapina com alívio parcial dos sintomas. Por outro lado, Huang e colaboradores (23) também descrevem o potencial uso de zolpidem para melhora dos sintomas de confusão no pós-operatório.

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I, et al. Movement disorders society scientific issues committee report: SIC task force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord* [Internet]. 2003;18(5):467–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12722160>
2. de Lau L, Bretler M. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006;5(1):525–35.
3. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehcrona S, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: A multicentre study with 4 years follow-up. *Brain*. 2005;128(10):2240–9.
4. Weaver F, Follett K, Hur K, Ippolito D, Stern M. Deep brain stimulation in Parkinson disease: a metaanalysis of patient outcomes. *J Neurosurg* [Internet]. 2005;103(6):956–67. Available from: <http://thejns.org/doi/10.3171/jns.2005.103.6.0956>
5. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks Jr. WJ, et al. Bilateral Deep Brain Stimulation vs Best Medical Therapy for Patients With Advanced Parkinson Disease. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2009;301(1):301(1): 63-73.
6. Deuschl G. A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson. *N Engl J Med* [Internet]. 2006;355:896–908. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16943402>

7. Castrioto A, Lhommée E, Moro E, Krack P. Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2014;13(3):287–305.
8. Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, et al. Pallidal versus Subthalamic Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2010;362(22):2077–91. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0907083>
9. Moro E, Lozano AM, Pollak P, Agid Y, Rehncrona S, Volkmann J, et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(5):578–86.
10. Odekerken VJJ, van Laar T, Staal MJ, Mosch A, Hoffmann CFE, Nijssen PCG, et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): A randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2013;12(1):37–44.
11. Dams J, Balzer-Geldsetzer M, Siebert U, Deuschl G, Schuepbach WMM, Krack P, et al. Cost-effectiveness of neurostimulation in Parkinson's disease with early motor complications. *Mov Disord.* 2016;31(8):1183–91.
12. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: Summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord.* 2006;21(SUPPL. 14):290–304.
13. Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* [Internet]. 2009;8(1):67–81. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70291-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70291-6)

14. Kenney C, Simpson R, Hunter C, Ondo W, Almaguer M, Davidson A, et al. Short-term and long-term safety of deep brain stimulation in the treatment of movement disorders. *J Neurosurg* [Internet]. 2007;106(4):621–5. Available from: <http://thejns.org/doi/10.3171/jns.2007.106.4.621>
15. Blomstedt P, Hariz MI. Are complications less common in deep brain stimulation than in ablative procedures for movement disorders? *Stereotact Funct Neurosurg*. 2006;84(2–3):72–81.
16. Goodman RR. Operative techniques and morbidity with subthalamic nucleus deep brain stimulation in 100 consecutive patients with advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2006;77(1):12–7. Available from: <http://jnnp.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jnnp.2005.069161>
17. Hu X, Jiang X, Zhou X, Liang J, Wang L, Cao Y, et al. Avoidance and management of surgical and hardware-related complications of deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2010;88(5):296–303.
18. Pilitsis JG, Rezai AR, Boulis NM, Henderson JM, Busch RM, Kubu CS. A preliminary study of transient confusional states following bilateral subthalamic stimulation for parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2005;83(2–3):67–70.
19. Gologorsky Y, Ben-Haim S, Moshier EL, Godbold J, Tagliati M, Weisz D, et al. Transgressing the ventricular wall during subthalamic deep brain stimulation surgery for Parkinson disease increases the risk of adverse neurological sequelae. *Neurosurgery*. 2011;69(2):294–9.

20. Bourne SK, Conrad A, Konrad PE, Neimat JS, Davis TL. Ventricular width and complicated recovery following deep brain stimulation surgery. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2012;90(3):167–72.
21. Carlson JD, Neumiller JJ, Swain LDW, Mark J, McLeod P, Hirschauer J. Postoperative delirium in Parkinson's disease patients following deep brain stimulation surgery. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2014;21(7):1192–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2013.12.007>
22. Piccoli S, Perini G, Pizzighello S, Vestri A, Ferri G, Toffanin T, et al. A long term effects of a new onset psychosis after DBS treated with Quetiapine in a patient with Parkinson's disease. *Psychiatry Investig*. 2015;12(1):146–9.
23. Huang H, Hsu Y, Wu Y, Chiou S, Kao C, Tsai M, et al. and Motor Dysfunction in A Patient with Parkinson ' s Disease after Deep Brain Stimulation. *Acta Neurol Taiwan* [Internet]. 2012;21(2):84–6. Available from: http://www.antsjournal.com/Mag_Files/21-2/007.pdf
24. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83.

4. OBJETIVOS

a. Objetivo principal

Estabelecer a incidência de confusão pós-operatória em uma coorte de pacientes com PD submetidos ao implante de DBS no núcleo subtalâmico;

b. Objetivos secundários

i. Determinar se os seguintes fatores imaginológicos estão associados com o desenvolvimento de confusão pós-operatória nesse grupo de pacientes:

1. Atrofia cerebral, medida indiretamente pela relação entre o tamanho dos ventrículos em relação ao tecido cerebral, definida por três métodos:

- Índice de Evans (razão da largura máxima dos cornos frontais dos ventrículos laterais dividida pelo diâmetro transversal máximo interno do crânio);
- Índice da *cella media* (razão do diâmetro biparietal máximo do crânio dividido pelo diâmetro máximo dos ventrículos laterais na região da *cella media*, que corresponde à porção central do ventrículo lateral);
- Diâmetro máximo do terceiro ventrículo;

2. Presença de lesões na substância branca observadas na ressonância magnética encefálica (RME);

3. Transgressão dos ventrículos pelos eletrodos;
 4. Presença de sangramento intracraniano pós-operatório.
- ii. Determinar se os seguintes fatores clínicos estão associados com o desenvolvimento de delirium pós-operatório nesse grupo de pacientes:
1. Sexo;
 2. Idade;
 3. Tempo de doença (em anos);
 4. Presença de comorbidades clínicas, medida pelo índice de comorbidade de Charlson (24) (escala contínua discreta, com valores maiores indicando a presença de maior número e/ou gravidade de comorbidades);
 5. Presença de depressão;
 6. História prévia de alucinações;
 7. Duração da internação pré e pós-operatória (em dias);
 8. Duração do procedimento cirúrgico (em minutos);
 9. Necessidade de reintervenção precoce (independentemente da causa).

5. ARTIGO ORIGINAL REDIGIDO EM PORTUGUÊS

CONFUSÃO MENTAL NO PÓS-OPERATÓRIO DE PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON SUBMETIDOS AO IMPLANTE DE ESTIMULADOR CEREBRAL PROFUNDO NO NÚCLEO SUBTALÂMICO

Atahualpa Cauê Paim Strapasson¹

Ápio Cláudio Martins Antunes²

Paulo Petry Oppitz³

Carlos Roberto De Mello Rieder⁴

Endereço para correspondência:

Atahualpa Cauê Paim Strapasson

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Neurocirurgia

Rua Ramiro Barcelos, 2350, sala 2040

CEP 90035.903, Porto Alegre, RS

PABX: (51) 3359-8520

FAX: (51) 3359-8001

E-mail: drstrapasson@gmail.com

1 Neurocirurgião – Mestrando pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

2 Neurocirurgião – Professor de Neurocirurgia da UFRGS; Chefe do Serviço de Neurocirurgia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

3 Neurocirurgião – Coordenador do Grupo de Neurocirurgia Funcional e Radiocirurgia do HCPA

4 Neurologista – Professor de Neurologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA); Coordenador do Grupo de Distúrbios do Movimento do HCPA

RESUMO

Introdução: O implante de eletrodos cerebrais profundos (*deep brain stimulation*, DBS) no núcleo subtalâmico (*subthalamic nucleus*, STN) é um tratamento eficaz para pacientes com doença de Parkinson (*Parkinson's Disease*, PD), sendo o desenvolvimento de confusão pós-operatória um dos eventos adversos.

Objetivo: Determinar a incidência e os fatores envolvidos no desenvolvimento de confusão pós-operatória nesse grupo de pacientes.

Delineamento: Coorte histórica retrospectiva por revisão de prontuários de pacientes com PD submetidos ao implante de eletrodos cerebrais profundos no STN, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) durante o período de janeiro de 2013 a julho de 2015. O desfecho primário foi a presença de confusão pós-operatória. Foi avaliada a associação do desfecho com fatores imaginológicos e clínicos.

Resultados: Trinta e seis pacientes foram submetidos à cirurgia de DBS no STN para PD. A incidência de confusão pós-operatória foi 33,3% (IC95% 18,6-51%). A análise univariada identificou os seguintes fatores associados com confusão pós-operatória: idade (63,6±8,0 versus 53,4±8,7 anos, $p=0,002$), tempo de doença (16,8±5,2 versus 12,1±2,8 anos, $p=0,012$), índice de comorbidade de Charlson (2,5 [1,3 a 3,0] versus 1,0 [1,0 a 2,0], $p=0,005$), largura do terceiro ventrículo (5,5±2,2 versus 4,0±1,7mm, $p=0,039$), índice da cella média (5,0±1,1 versus 5,8±0,9, $p=0,018$) e sangramento intracraniano pós-operatório (25% versus 0%, $p=0,031$). Após ajuste, nenhuma variável resultou estatisticamente significativa.

Conclusões: A incidência de confusão pós-operatória foi 33,3%. Após análise de fatores confundidores, nenhuma das variáveis se mostrou estatisticamente associada ao desfecho. A perda de significância provavelmente decorre da amostra reduzida.

Palavras-chave: “doença de Parkinson”, “núcleo subtalâmico”, “estimulador cerebral profundo”, “confusão”, “pós-operatório”.

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (*Parkinson's disease*, PD) é caracterizada pela degeneração de neurônios dopaminérgicos na substância negra, no mesencéfalo – levando a um quadro clínico de bradicinesia, tremor de repouso e rigidez muscular, de início assimétrico e curso progressivo, que usualmente responde ao uso de agonistas dopaminérgicos (especificamente levo-dopa), acompanhada também de outros achados como instabilidade postural, alterações cognitivas e demência, transtornos do ciclo sono-vigília e disfunção autonômica (1). É a segunda doença neurodegenerativa mais comum (a primeira sendo doença de Alzheimer), e tem uma prevalência de aproximadamente 0,3% da população geral e 1% da população acima dos 60 anos, em estudos internacionais (2).

O tratamento da PD envolve o uso de medicamentos. Contudo, pacientes que apresentam complicações motoras – isto é, flutuações no estado motor (*wearing-off* ou fenômeno *on-off*) e discinesias – também se beneficiam do uso do tratamento cirúrgico, principalmente com a implantação de estimuladores cerebrais profundos (*deep brain stimulation*, DBS) nos núcleos subtalâmico (*subthalamic nucleus*, STN) ou globo pálido interno (GPi), com melhora especialmente dos sintomas motores da doença e consequente melhora da qualidade de vida (3–6). Como em qualquer intervenção terapêutica, há o risco de eventos adversos. Ainda que seja considerado um procedimento seguro, tem uma incidência cumulativa total de eventos adversos de aproximadamente 11%, considerando-se os imediatos e tardios (7). Dentre os eventos imediatos, pode-se destacar o desenvolvimento de confusão mental pós-operatória, que acomete em média 10% dos pacientes, chegando em algumas séries até 36% (8). Este

tipo de evento adverso constitui um desafio a mais no manejo desses pacientes, já que o uso de grande parte dos antipsicóticos são contra-indicados na doença de Parkinson, e agitação psicomotora pode levar a algum dano no equipamento instalado.

Estudos já demonstraram a associação desse evento adverso com fatores imaginológicos como transgressão ventricular pelos eletrodos e tamanho ventricular (9,10), bem como com fatores clínicos, como disfunção fronto-subcortical em escores de avaliação neuropsiquiátrica, depressão, história de alucinações, idade e tempo de doença (11,12). Contudo, não há estudos que tenham avaliados esses dois aspectos (imaginológico e clínico) concomitantemente, nem dados relativos à incidência de confusão pós-operatória após DBS na população brasileira.

Dessa forma, o objetivo desse estudo foi avaliar a incidência de confusão mental no pós-operatório de pacientes submetidos ao implante de DBS no STN para tratamento da PD e os fatores imaginológicos e clínicos associados ao seu desenvolvimento.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo de coorte histórica retrospectiva por revisão de prontuários. Utilizaram-se as diretrizes STROBE para realização de estudos observacionais (13). A população estudada foram todos os pacientes submetidos ao implante de DBS no STN para tratamento da PD no HCPA. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA (GPPG #140559), conforme parecer nº 933.724 de 13/01/2015.

Os critérios de inclusão foram: pacientes submetidos ao implante de DBS no STN para tratamento da PD, no HCPA, de janeiro de 2013 (início da realização deste procedimento na instituição, por meio de convênio firmado com a Secretária Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul) a julho de 2015. Os critérios de exclusão são: (1) dados de prontuário incompletos; (2) ausência de exames de imagem no pós-operatório (PO); (3) pacientes submetidos ao implante de DBS unilateral; (4) pacientes que permaneceram sedados nas primeiras 24 horas de PO, impedindo a avaliação do estado mental.

Seleção dos pacientes, técnica cirúrgica e cuidados pré e pós-operatórios: os pacientes submetidos ao implante de DBS para o tratamento da PD no HCPA são triados pela equipe de Distúrbios do Movimento da Neurologia e submetidos a avaliação clínica e neuropsicológica prévias (excluindo-se aqueles pacientes com demência ou quadros neuropsiquiátricos graves e/ou não tratados). Conforme convênio com a Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul, são disponibilizados pelo menos 01 aparelho por mês. Os pacientes são então internados e são submetidos a um exame de ressonância magnética encefálica (RME) com vistas a excluir causas secundárias de parkinsonismo e com vistas ao planejamento cirúrgico. As medicações antiparkinsonianas são suspensas na

noite anterior à cirurgia. Para o procedimento, é utilizado um arco de esterotaxia do tipo Leksell Modelo G (Elekta Instruments, Atlanta, Estados Unidos), cujo arco é colocado no serviço de Radiologia sob anestesia local, sendo então realizada uma tomografia computadorizada de crânio (TCC). A fusão da RME com a TCC, o processamento e o cálculo dos alvos no STN (utiliza-se visão direta do mesmo na RME, auxiliada pela marcação indireta por coordenadas teóricas e referenciais internos – núcleo rubro) (14) são realizados em uma *workstation* com uso do *software* iPlan (Brainlab AG, Feldkirchen, Alemanha). O paciente é então levado ao centro cirúrgico e o implante bilateral dos eletrodos (Medtronic Inc, Mineapolis, Estados Unidos) nos núcleos subtalâmicos é realizado sob anestesia local, com controle por radioscopia e macroestimulação – observando-se a resposta do paciente a diferentes parâmetros de estimulação temporária. Logo após, sob anestesia geral, é implantado o gerador na região subclavicular esquerda e realizadas as devidas conexões. É testada a impedância do sistema, e o aparelho permanece desligado até o 14^o dia de pós-operatório (quando então é ligado no ambulatório). Os pacientes permanecem por pelo menos 24h de PO em observação na sala de recuperação e realizam uma TCC. As medicações antiparkinsonianas são reiniciadas assim que o paciente se recupera da anestesia. Todos os pacientes realizaram avaliação neuropsicológica no pré-operatório e pacientes com demências não realizaram cirurgia. Pacientes com psicose espontânea ou desencadeada por antiparkinsonianos também haviam sido excluídos. Só foram incluídos pacientes com história de psicose se as mesmas haviam sido episódicas e transitórias decorrentes de alguma intercorrência clínica (ex. delirium na vigência quadro infeccioso).

O desfecho principal foi o desenvolvimento de confusão pós-operatória, definido a partir das evoluções médicas no prontuário como qualquer grau de desorientação e distúrbio na atenção e percepção do ambiente, associado a outros distúrbios na cognição (memória, desorientação, linguagem, habilidade visuoespacial, sensopercepção), de início abrupto após a cirurgia e de curto período de duração.

Os seguintes fatores imaginológicos foram avaliados quanto a sua associação com o desfecho primário: (1) atrofia cerebral, medida indiretamente pela relação entre o tamanho dos ventrículos em relação ao tecido cerebral, definida por três métodos – (a) índice de Evans (razão da largura máxima dos cornos frontais dos ventrículos laterais dividida pelo diâmetro transversal máximo interno do crânio), (b) índice da *cella media* (razão do diâmetro biparietal máximo do crânio dividido pelo diâmetro máximo dos ventrículos laterais na região da *cella media*, que corresponde à porção central do ventrículo lateral), (c) diâmetro máximo do terceiro ventrículo; (2) presença de lesões na substância branca observadas na RME; (3) transgressão dos ventrículos pelos eletrodos, conforme avaliado na TCC PO; (4) presença de sangramento intracraniano pós-operatório, conforme avaliado na TCC PO. Os fatores clínicos avaliados foram: (1) sexo; (2) idade; (3) tempo de doença (em anos); (4) presença de comorbidades clínicas, medida pelo índice de comorbidade de Charlson (escala contínua discreta, com valores maiores indicando a presença de maior número e/ou gravidade de comorbidades) (15); (5) presença de depressão; (6) história prévia de alucinações; (7) duração da internação pré e pós-operatória (em dias); (8) duração do procedimento cirúrgico (em minutos); (9) necessidade de

reintervenção precoce, isto é, dentro das primeiras 48h (independentemente da causa).

De acordo com Benabid e colaboradores (8), estima-se que a incidência de confusão pós-operatória seja em torno de 10% (variando de 1 a 36%). Para encontrar essa frequência, considerando-se um intervalo de confiança de 95% com uma amplitude de 20%, foi realizado um cálculo de tamanho da amostra de 42 pacientes.

Os dados foram digitados no programa Excel e posteriormente exportados para o programa SPSS v. 20.0 para análise estatística. As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e frequências relativas percentuais. As variáveis quantitativas, quando a sua distribuição foi simétrica, foram apresentadas pela média e o desvio padrão (DP) e, quando assimétricas, pela mediana e o intervalo interquartil (percentis 25 e 75). Para associar as variáveis categóricas foi utilizado o teste Exato de Fisher. As variáveis quantitativas com distribuição simétrica foram comparadas pelo teste t de Student para amostras independentes. As variáveis quantitativas com distribuição assimétrica foram comparadas pelo teste de Mann Whitney. Variáveis que se associaram com um valor de P inferior a 0,05 na análise bivariada com a variável resposta *presença de confusão* foram incluídas em um modelo de Regressão de Poisson com Variância Robusta. Foi considerado um nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Trinta e seis pacientes foram submetidos à cirurgia de DBS no STN para tratamento da PD no período estudado, não tendo havido exclusões. Assim, foram coletados dados de 36 pacientes, 26 (72,2%) do sexo masculino e 10 (27,8%) do sexo feminino. A média de idade foi de 56,8 anos (DP±9,6 anos). A incidência de confusão pós-operatória foi de 33,3% (intervalo de confiança de 95% [IC95%] de 18,6 a 51%). Na tabela 1 são apresentadas as características dos pacientes.

Na tabela 2 são comparados os pacientes com e sem confusão em relação às diferentes variáveis. Os pacientes que desenvolveram confusão pós-operatória foram mais velhos (média de 63,6±8,0 anos versus 53,4±8,7 anos; p= 0,002), tiveram mais tempo de doença (média de 16,8±5,2 anos versus 12,1±2,8 anos; p= 0,012), maior índice de comorbidade de Charlson (mediana de 2,5 [1,3 a 3,0] versus 1,0 [1,0 a 2,0]; p= 0,005), maior largura do terceiro ventrículo (média de 5,5±2,2mm versus 4,0±1,7mm; p= 0,039), menor índice da cella média (média de 5,0±1,1 versus 5,8±0,9; p=0,018) e mais sangramento intracraniano pós-operatório (3 casos versus 0 casos; p=0,031), em comparação àqueles que não desenvolveram confusão pós-operatória. Nenhum paciente necessitou de reintervenção precoce (dados não demonstrados).

A tabela 3 mostra os riscos relativos brutos e ajustados após análise de Regressão de Poisson com Variância Robusta. Após ajuste nenhuma variável resultou estatisticamente significativa na sua relação com confusão pós-operatória.

DISCUSSÃO

O objetivo principal do estudo foi avaliar a incidência de confusão pós-operatória em pacientes submetidos ao implante de DBS no STN para tratamento da doença de Parkinson. Nessa série de pacientes, a frequência foi de 33,3% (IC95% 18,6-51,0%). Esse número está dentro do intervalo encontrado por Benabid e colaboradores (8), que descrevem uma variação de 1 a 36%. Contudo, comparando-se às grandes séries publicadas (5–7,16) a incidência foi maior. Deuschl e colaboradores (6), em um dos ensaios clínicos que definiram a eficácia dessa modalidade terapêutica na PD, considerando um total de 76 pacientes operados, descrevem a ocorrência de 4 casos de confusão pós-operatória (um considerado “leve” e 3 “moderado”) – uma incidência de 5,26%. Outro estudo (5) descreve uma incidência de 12,4% (15 eventos em 121 pacientes), mas considera os primeiros três meses de pós-operatório. Uma série de 319 pacientes submetidos ao tratamento com DBS para transtornos do movimento, considerando diferentes alvos (STN, GPi e núcleo ventral intermédio), encontrou uma incidência de 5% (16). Estudo por metanálise de desfechos após DBS direcionado ao STN para PD (7) definiu uma incidência de confusão transitória no pós-operatória de 15,6%, considerando 778 pacientes em 29 estudos.

Há estudos que avaliaram especificamente as complicações após o implante de DBS para tratamento de PD. Goodman e colaboradores (17) descrevem uma incidência de 13% de confusão pós-operatória em uma série de 100 pacientes. Outro estudo descreveu uma incidência de 6,83% (18). Finalmente, Pilitsis e colaboradores descrevem uma incidência de estados confusionais de 9,4%, em uma revisão retrospectiva de 96 pacientes (11).

A maior incidência encontrada nesse estudo pode ser explicada primariamente pelo número reduzido de pacientes, o qual ficou abaixo do cálculo do N inicialmente realizado, embora ressaltamos que foi avaliada a totalidade dos pacientes. Isso reflete as dificuldades institucionais no recrutamento de pacientes e realização desse tipo de procedimento de alta complexidade e maior custo em uma instituição pública dentro de um cenário de recursos escassos, tal qual é o sistema de saúde brasileiro. Cabe ainda ressaltar que, a despeito da elevada incidência de confusão descrita, não se observou uma maior necessidade de tempo de internação pós-operatória.

Com relação aos fatores imaginológicos, a análise univariada demonstrou associação entre a presença de confusão pós-operatória com índices que avaliam o tamanho ventricular (largura do terceiro ventrículo e índice da cella média). Não houve, contudo, associação positiva com o índice de Evans. Esse achado está de acordo com o estudo de Bourne e colaboradores (10), no qual pacientes com ventrículos maiores submetidos a cirurgia para implante de DBS para diferentes indicações apresentaram maior incidência de confusão pós-operatória. Maior tamanho ventricular está associado ao déficit cognitivo leve (19) e ao desenvolvimento de demência (20) em pacientes com PD. O tamanho ventricular pode refletir um maior grau de atrofia cerebral global, o que pode indicar uma menor “reserva cognitiva” e um maior risco de disfunção cognitiva no pós-operatório. A ausência de associação em relação ao índice de Evans pode ser explicada novamente pela amostra reduzida. Ao contrário do estudo de Gologorsky e colaboradores (9) não houve associação de confusão com a transgressão da parede ventricular pelos eletrodos. Presença de sangramento intracraniano na TCC pós-operatória também se associou a uma maior

incidência de confusão. Esse achado pode ser resultado de um maior grau de destruição ou disfunção tecidual, uma vez que nenhum paciente apresentou hemorragias com efeito expansivo significativo, com necessidade de reintervenção ou sedação.

Com relação aos fatores clínicos, houve associação positiva na análise univariada entre o desenvolvimento de confusão e: maior idade, maior duração de doença e mais comorbidades (conforme avaliado pelo índice de comorbidade de Charlson). Este achado está em acordo com os resultados de Carlson e colaboradores (12), os quais encontraram uma associação de confusão e maior idade (70 ± 7 anos versus 65 ± 9 anos, $p= 0,029$), bem como maior tempo de doença (12 ± 6 anos versus 9 ± 4 anos, $p= 0,03$). Os autores descrevem também associação positiva com história prévia de alucinações, não identificada no estudo atual. Outro estudo (11) não encontrou associação em relação a idade, sexo, duração da doença, nível educacional, medicações, comorbidades e tempo cirúrgico; por outro lado, houve associação com presença de depressão e disfunção fronto-subcortical em escores de avaliação neuropsicológica.

Após análise multivariada, nenhuma das variáveis descritas mostrou-se estatisticamente significativa na sua relação com o desfecho, muito possivelmente devido ao tamanho reduzido da amostra.

O trabalho possui limitações. Por ser um estudo retrospectivo, há limitação em realizar conclusões sobre o valor preditivo dos achados em relação ao desfecho. Conforme já ressaltado, o número reduzido de pacientes estudados limita as conclusões, especialmente considerando a avaliação de fatores confundidores.

Contudo, há que se ressaltar os pontos fortes desse estudo. Este é, no melhor do nosso conhecimento, o primeiro trabalho a investigar especificamente a incidência de confusão pós-operatória em uma série brasileira de pacientes com doença de Parkinson. Da mesma forma, é o primeiro trabalho a associar a investigação de variáveis clínicas e imaginológicas na sua potencial associação ao desenvolvimento de confusão pós-operatória. Estudos com amostra maior são necessários para elucidar qual destas variáveis é mais importante no desenvolvimento de confusão mental no pós-operatório de implante de DBS no STN. A identificação de pacientes de risco para desenvolvimento de confusão mental e/ou delirium no pós-operatório é fundamental para prevenção das mesmas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I, et al. Movement disorders society scientific issues committee report: SIC task force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord* [Internet]. 2003;18(5):467–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12722160>
2. de Lau L, Bretler M. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006;5(1):525–35.
3. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehcrona S, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: A multicentre study with 4 years follow-up. *Brain*. 2005;128(10):2240–9.
4. Weaver F, Follett K, Hur K, Ippolito D, Stern M. Deep brain stimulation in Parkinson disease: a metaanalysis of patient outcomes. *J Neurosurg* [Internet]. 2005;103(6):956–67. Available from: <http://thejns.org/doi/10.3171/jns.2005.103.6.0956>
5. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks Jr. WJ, et al. Bilateral Deep Brain Stimulation vs Best Medical Therapy for Patients With Advanced Parkinson Disease. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2009;301(1):301(1): 63-73.
6. Deuschl G. A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson. *N Engl J Med* [Internet]. 2006;355:896–908. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16943402>

7. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: Summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord*. 2006;21(SUPPL. 14):290–304.
8. Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* [Internet]. 2009;8(1):67–81. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70291-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70291-6)
9. Gologorsky Y, Ben-Haim S, Moshier EL, Godbold J, Tagliati M, Weisz D, et al. Transgressing the ventricular wall during subthalamic deep brain stimulation surgery for Parkinson disease increases the risk of adverse neurological sequelae. *Neurosurgery*. 2011;69(2):294–9.
10. Bourne SK, Conrad A, Konrad PE, Neimat JS, Davis TL. Ventricular width and complicated recovery following deep brain stimulation surgery. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2012;90(3):167–72.
11. Pilitsis JG, Rezai AR, Boulis NM, Henderson JM, Busch RM, Kubu CS. A preliminary study of transient confusional states following bilateral subthalamic stimulation for parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2005;83(2–3):67–70.
12. Carlson JD, Neumiller JJ, Swain LDW, Mark J, McLeod P, Hirschauer J. Postoperative delirium in Parkinson's disease patients following deep brain stimulation surgery. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2014;21(7):1192–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2013.12.007>
13. Vandenbroucke JP, Elm E Von, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. *Annals of Internal Medicine Academia and Clinic The*

Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement : Guidelines for Reporting. *Ann Intern Med.* 2007;147(8):573–8.

14. Andrade-Souza YM, Schwalb JM, Hamani C, Eltahawy H, Hoque T, Saint-Cyr J, et al. Comparison of three methods of targeting the subthalamic nucleus for chronic stimulation in Parkinson's disease. *Neurosurgery.* 2005;56(4 SUPPL.):360–8.

15. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83.

16. Kenney C, Simpson R, Hunter C, Ondo W, Almaguer M, Davidson A, et al. Short-term and long-term safety of deep brain stimulation in the treatment of movement disorders. *J Neurosurg [Internet].* 2007;106(4):621–5. Available from: <http://thejns.org/doi/10.3171/jns.2007.106.4.621>

17. Goodman RR. Operative techniques and morbidity with subthalamic nucleus deep brain stimulation in 100 consecutive patients with advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet].* 2006;77(1):12–7. Available from: <http://jnnp.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jnnp.2005.069161>

18. Hu X, Jiang X, Zhou X, Liang J, Wang L, Cao Y, et al. Avoidance and management of surgical and hardware-related complications of deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2010;88(5):296–303.

19. Dalaker TO, Zivadinov R, Ramasamy DP, Beyer MK. Ventricular Enlargement and Mild Cognitive Impairment in Early Parkinson ' s Disease. Differences. 2011;26(2):297–301.

20. Camicioli R, Sabino J, Gee M, Bouchard T, Fisher N, Hanstock C, et al. Ventricular dilatation and brain atrophy in patients with Parkinson's disease with incipient dementia. *Mov Disord.* 2011;26(8):1443–50.

Tabela 1. Tabela descritiva das características dos pacientes.

Variáveis	Medidas descritivas
Tempo de doença	13,7±4,3
Índice de comorbidade de Charlson	1 (1 a 2)
Presença de depressão	18 (50,0)
Presença de alucinações	5 (13,9)
Tempo de internação pré-operatório	4,1±2,1
Tempo de internação pós-operatório	5 (5 a 6)
Tempo de duração da cirurgia	234,6±56,9
Transgressão dos ventrículos pelos eletrodos	11 (30,6)
Presença de lesões na substância branca	19 (52,8)
Índice de Evans	0,25±0,04
Largura do terceiro ventrículo	4,5±2,0
Índice da cella média	5,5±1,0
Sangramento	3 (8,3)
Índice Evans <0,3	34 (94,4)
Índice cella média >4	33 (91,7)

Variáveis categóricas descritas por frequências e percentuais. Variáveis quantitativas com distribuição simétrica descritas pela média±desvio padrão e assimétricas pela mediana (intervalo interquartil).

Tabela 2. Tabela comparativa dos pacientes com e sem confusão.

	Com confusão	Sem confusão	P
Sexo masculino	9 (75,0)	17 (70,8)	0,999
Idade	63,6±8,0	53,4±8,7	0,002
Tempo de doença	16,8±5,2	12,1±2,8	0,012
Índice de comorbidade de Charlson	2,5 (1,3 a 3,0)	1,0 (1,0 a 2,0)	0,005
Presença de depressão	7 (58,3)	11 (45,8)	0,725
Presença de alucinações	3 (25,0)	2 (8,3)	0,307
Tempo de internação pré-operatório	4,2±2,1	4,0±2,2	0,872
Tempo de internação pós-operatório	5,5 (15,0 a 6,0)	5,0 (4,0 a 5,0)	0,072
Tempo de duração da cirurgia	218,6±40,8	242,7±62,6	0,236
Transgressão dos ventrículos pelos eletrodos	4(33,3)	7 (29,2)	0,999
Presença de lesões na substância branca	75,0 (33,3)	10 (41,7)	0,083
Índice de Evans	0,27±0,05	0,24±0,02	0,070
Largura do terceiro ventrículo	5,5±2,2	4,0±1,7	0,039
Índice da cella média	5,0±1,1	5,8±0,9	0,018
Sangramento	3 (25,0)	-	0,031
Índice Evans<0,3	11 (91,7)	23 (95,8)	0,999
Índice cella media>4	9 (75,0)	24 (100,0)	0,031

Variáveis categóricas descritas por frequências e percentuais e comparadas pelo teste Exato de Fisher. Variáveis quantitativas com distribuição simétrica descritas pela média±desvio padrão e comparadas pelo teste t de Student para amostras independentes, e as assimétricas pela mediana (intervalo interquartil) e comparadas pelo teste de Mann Whitney.

Tabela 3. Tabela da Regressão de Poisson com variância robusta para a presença de confusão.

	RR bruto (IC95%)	RR ajustado (IC95%)	P
Idade	1,10 (1,02-1,19)	1,05 (0,92-1,19)	0,472
Tempo de doença	1,13 (1,02-1,25)	1,14 (0,94-1,40)	0,193
Índice de comorbidade de Charlson	1,92 (1,13-3,25)	1,34 (0,69-2,64)	0,390
Largura do terceiro ventrículo	1,23 (0,97-1,56)	0,65 (0,32-1,34)	0,248
Índice da cella média	0,57 (0,32-1,03)	0,48 (0,16-1,41)	0,181
Sangramento	3,67 (0,99-13,54)	3,42 (0,34-34,78)	0,298

RR: risco relativo; IC95%: intervalo de 95% de confiança

6. ARTIGO ORIGINAL REDIGIDO EM INGLÊS

POSTOPERATIVE CONFUSION IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE UNDERGOING DEEP BRAIN STIMULATION OF THE SUBTHALAMIC NUCLEUS

Atahualpa Cauê Paim Strapasson¹

Ápio Cláudio Martins Antunes²

Paulo Petry Oppitz³

Carlos Roberto De Mello Rieder⁴

Mailing address:

Atahualpa Cauê Paim Strapasson

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Neurocirurgia

Rua Ramiro Barcelos, 2350, sala 2040

CEP 90035.903, Porto Alegre, RS

PABX: (51) 3359-8520

FAX: (51) 3359-8001

E-mail: drstrapasson@gmail.com

1 Neurosurgeon – Currently attending a Master degree in the postgraduate program in Medical Science: Surgical Science, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

2 Neurosurgeon – Professor of Neurosurgery, UFRGS; Head of the Neurosurgery Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

3 Neurocirurgião – Coordinator of the Functional Neurosurgery and Stereotactic Radiosurgery Group, HCPA

4 Neurologist – Professor de Neurology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA); Coordinator of the Movement Disorders Group, HCPA

ABSTRACT

Introduction: Deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus (STN) is an established treatment for patients suffering from Parkinson's disease (PD). One of its adverse events is the development of postoperative confusion.

Objective: To report the incidence of postoperative confusion in this group of patients, and associated factors with its development.

Study design: retrospective cohort study by chart review of patients with Parkinson's disease, who underwent DBS of the STN in the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) from January 2013 to July 2015. The primary outcome was the incidence of postoperative confusion. The association of the outcome and imaging and clinical variables was evaluated.

Results: Thirty-six patients were submitted to DBS surgery of the STN for PD. The incidence of postoperative confusion was 33.3% (CI95% 18.6-51%). Univariate analysis identified the following variables associated with the development of confusion: age (63.6 ± 8.0 versus 53.4 ± 8.7 years-old, $p= 0.002$), disease duration (16.8 ± 5.2 versus 12.1 ± 2.8 years, $p=0.012$), Charlson comorbidity index ($2.5 [1.3-3]$ versus $1 [1-2]$, $p= 0.005$), width of the third ventricle (5.5 ± 2.2 versus 4 ± 1.7 mm, $p= 0.039$), cella media index (5 ± 1.1 versus 5.8 ± 0.9 , $p= 0.018$) and postoperative intracranial haemorrhage (25% versus 0%, $p= 0.031$). After adjustment, however, no variable maintained a statistically significant correlation with confusion.

Conclusions: The incidence of postoperative confusion in this cohort was 33.3%. After confounding factors analysis, none of the studied variables was

statistically associated with the development of the primary outcome. The lack of statistical significance probably occurs due to the reduced sample size.

Key words: “Parkinson’s disease”, “subthalamic nucleus”, “deep brain stimulation”, “confusion”, “postoperative”.

INTRODUCTION

Parkinson's disease (PD) is due to the degeneration of dopaminergic neurons located in the mesencephalon. The clinical picture includes bradikinesia, resting tremor and muscle rigidity, all of which usually respond to dopaminergic agonists. Other clinical characteristics may be found, such as gait instability, cognitive decline and dementia, sleep disturbance and autonomic dysfunction (1). PD is the second most common neurodegenerative disease and has a prevalence of approximately 0.3% of the general population and 1% of those older than 60 years-old (2).

The main strategy for the treatment of PD is the use of medication. Nevertheless patients with motor complications – that is, motor fluctuations (wearing-off or on-off phenomena) and dyskinesia – may benefit from surgical treatment, mainly deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus (STN) or the *globus pallidus internus* (GPi). The main benefit is the improvement of motor symptoms and, consequently, of quality of life (3–6), but there are adverse events related to surgery. Despite being considered safe, the cumulative incidence of early and late adverse events is approximately 11%. (7). One of the early adverse events is postoperative confusion, with an incidence of 10-36% (8). Its management represents a challenge, since the use of many antipsychotic drugs is contraindicated in PD, considering that agitation might lead to hardware damage.

Previous studies have reported the association of postoperative confusion with imaging factors, such as ventricular wall transgression by the electrodes or the ventricular size (9,10). Clinical factors, including fronto-subcortical dysfunction (measured by neuropsychiatric scores), depression, history of hallucinations, age

and disease duration are also reported (11,12). However, to the best of our knowledge, there are no data evaluating the incidence, as well as the associated factors, of postoperative confusion after DBS of the STN in the Brazilian population, to our knowledge.

Hence, the objective of this study was to report the incidence of postoperative confusion in PD patients submitted to DBS surgery targeting the STN and to evaluate the imaging and clinical factors associated with it.

PATIENTS AND METHODS

A retrospective historical cohort study was undertaken by charts review, following the STROBE recommendations (13). The studied population consisted of all patients submitted to DBS of the STN for the treatment of PD in Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a public academic hospital in southern Brazil. This study was approved by HCPA Research Ethics committee (GPPG #140559, report nº 933.,724, 01/13/2015).

The inclusion criteria were: patients with PD submitted to DBS of the STN, in HCPA, from January 2013 (beginning of the execution of this procedure at HCPA, by means of an agreement with the State Health Secretary) to July 2015. The exclusion criteria were: (1) incomplete charts data; (2) no postoperative imaging; (3) unilateral DBS surgery; (4) need for sedation during the first 24 postoperative hours, precluding the evaluation of mental status.

Patients selection, surgical technique and postoperative care: the patients submitted to DBS surgery for PD in HCPA are screened by the Neurology movement disorders team with clinical and neuropsychological evaluation (those with dementia or severe/non-treated neuropsychiatric disorders are excluded). According to the agreement with the State Health Secretary, at least one DBS kit (two electrodes and one generator) is provided monthly. Patients are submitted to magnetic resonance imaging (MRI) to exclude secondary parkinsonism and to allow surgical planning. Dopaminergic medication are suspended the night before surgery. A Leksell Model G (Elekta Instruments, Atlanta, United States) is used. The headframe is installed in the Radiology department under local anesthesia and a brain computed tomography (CT) is done. Fusion, processing and STN target calculation are performed in a workstation using the iPlan

software (Brainlab AG, Feldkirchen, Alemanha). We use direct STN visualization, aided by theoretical coordinates and internal references (14). In the operating theater, bilateral STN electrodes (Medtronic Inc, Mineapolis, Estados Unidos) implantation is done under local anesthesia, with the aid of fluoroscopy and macrostimulation (microstimulation is not provided in the public health system). Soon after, the generator is implanted in the left subclavicular region under general anesthesia. The equipment remains turned off until the 14th postoperative day. Patients stay at least 24h in the postoperative recovery room and a brain CT is done. Antiparkinsonian medications are restarted soon after anesthetic recovery. All patients had a preoperative neuropsychological evaluation, and those with dementia did not underwent surgery. Patients with spontaneous or antiparkinsonian medication-induced psychosis were also excluded. Patients with a history with psychosis were included only if it was tranient and secondary to a clinical condition (for example delirium during the course of an infection).

Main outcome was the development of postoperative confusion, defined by any degree of disorientation and attention and/or enviromental perception impairment, associated with cognitive impairment (memory, language, visuospatial skills, sensoperception), with a sudden beginning and a short duration.

Imaging factors evaluated: (1) brain atrophy, using surrogate measures of the brain ventricles in relation to brain parenchyma, defined by three methods: (a) Evans index (ratio between the maximal width of the frontal horns of the lateral ventricles and the maximal internal skull transverse diameter). (b) cella media index (ratio between the maximal biparietal skull diameter and the maximal width

of the lateral ventricles in its central region); (c) maximal width of the third ventricle; (2) presence of brain white matter lesions; (3) ventricular wall transgression by the electrodes, as evaluated by postoperative CT scan; (4) presence of postoperative intracranial haemorrhage, as evaluated by postoperative CT. The clinical factors evaluated were: (1) gender; (2) age; (3) disease duration (in years); (4) presence of clinical comorbidities, as measured by the Charlson comorbidity index (15); (5) history of depression; (6) history of hallucinations; (7) pre and postoperative length of stay (in days); (8) duration of surgery (in minutes); (9) need for reintervention (in the first 48h).

According to Benabid et al (8), the estimated incidence of postoperative confusion is about 10% (1 to 36%). To report this frequency, considering a 95% confidence interval and a 20% amplitude, the calculated sample size was 42 patients.

Data were collected using Microsoft Excel and later exported to SPSS v. 20.0 software for statistical analysis. Categorical variables were described in absolute frequencies and percentual relative frequencies. Symmetrical quantitative variables were presented as mean and standard deviation (SD) and asymmetrical quantitative variables were presented as median and interquartile range (25 and 75 percentiles). Categorical variables were analysed with Fisher's Exact test. Quantitative variables were analysed with Student's t test for independent samples (when symmetrical) or Mann Whitney test (when asymmetrical). Variables associated with a P-value lower than 0.05 in a bivariate analysis with the response variable *presence of confusion* were included in a Poisson's Regression with Robust Variance. The level of significance was 5%.

RESULTS

Thirty-six patients were submitted to DBS surgery of the STN for the treatment of PD in the study period. There were no exclusions. Data from 36 patients were collected, 26 (72.2%) male and 10 (27.8%) female. The mean age was 56.8 years-old (SD±9.6 years). The incidence of postoperative confusion was 33.3% (confidence interval of 95% [CI95%] was 18.6 to 51%). Table 1 shows the patients data.

Table 2 compares patients with or without postoperative confusion, according to the studied variables. Patients who developed confusion were older (mean 63.6±8.0 versus 53.4±8.7 years-old, $p= 0.002$), had longer disease duration (mean 16.8±5.2 versus 12.1±2.8 years-old, $p= 0.012$), greater Charlson comorbidity index (median 2.5 [1.3-3.0] versus 1.0 [1.0-2.0], $p= 0.005$), greater third ventricle width (mean 5.5±2.2mm versus 4.0±1.7mm; $p= 0.039$), smaller cella media index (mean 5.0±1.1 versus 5.8±0.9mm, $p= 0.018$) and more postoperative intracranial haemorrhage (3 cases versus 0 cases; $p= 0.031$) in comparison with those who did not developed confusion. No patient needed reintervention (data not shown).

Table 3 shows the brute and adjusted relative risks after Poisson's Regression with Robust Variance. After adjustment, however, no variable maintained a statistically significant correlation with confusion.

DISCUSSION

The main objective of this study was to evaluate the incidence of postoperative confusion in patients with PD submitted to DBS of the STN: in this cohort of patients, the incidence was 33.3% (CI95%18.6-51.0%). This number is in accordance with the interval reported by Benabid et al. (8), who described a variation from 1 to 36%. However, comparing with the biggest published series (5–7,16), the incidence was higher. Deuschl et al. (6), in one of the randomized controlled trials that defined the efficacy of surgery, report an incidence of 4 cases of postoperative confusion (one „mild“ and 3 „moderate“) in 76 patients – an incidence of 5.26%. Another study (5) reports an incidence of 12.4% (15 events in 121 patients), but considers up to three months after surgery. One series of 319 patients submitted to the treatment of movement disorders with DBS reported an incidence of 5%, considering different targets (STN, GPi and thalamic ventral intermediate nucleus) (16). A metanalysis of outcomes of DBS of STN for PD describes an incidence of postoperative confusion of 15.6%, including 778 patients in 29 studies (7).

There are studies that evaluated the complications of DBS for the treatment of PD. Goodman et al. (17) reported a postoperative confusion incidence of 13% in a series of 100 patients. Another study reported an incidence of 6.83% (18). Finally, Pilitsis et al. Reported a confusional state incidence of 9.4% in a retrospective review of 96 patients (11).

The highest incidence reported in the present study may be justified primarily by the small number of the series, that was below the initially calculated sample size. Of note, all patients of our cohort were evaluated and included in the study. This fact may reflect the institutional difficulties in patient recruitment

and in the high complexity and high cost of treatments available in a public institution, in a low resources scenario (such as the Brazilian public health system). It is also important to notice that, despite the high incidence of postoperative confusion described, no longer postoperative length of stay was reported.

According to imaging factors, univariate analysis described an association between postoperative confusion with measures of ventricular size (third ventricle width and cella media index), but no association with the Evans index. This finding is in accordance with the study by Bourne et al. (10), in which patients with bigger ventricles submitted to DBS surgery for different indications had a higher incidence of postoperative confusion. It is known that ventricular size is associated with mild cognitive impairment (19) and with the development of dementia (20) in patients with PD. Ventricular size may reflect a higher degree of global brain atrophy. This fact may indicate a lesser „cognitive reserve“ and, therefore, a higher risk of postoperative cognitive dysfunction. The lack of association with the Evans index may be explained again by the small sample size. Unlike the study of Gologorsky et al. (9) there was no association of confusion and ventricular wall transgression by the electrodes. The presence of intracranial haemorrhage evaluated by postoperative CT was also positively associated with postoperative confusion. This may reflect a higher degree of tissue destruction or dysfunction, although none of the patients presented haemorrhages with significant mass effect, leading to the need of reintervention or prolonged sedation.

In relation to clinical factors, univariate analysis described a positive association with postoperative confusion and: older age, longest disease duration

and more commorbidities (as evaluated by the Charlson commorbidity index). This finding is in accordance to the results of Carlson et al. (12), who reported an association with confusion and older age (70 ± 7 years-old versus 65 ± 9 years old, $p= 0.029$), as well as longest disease duration (12 ± 6 years versus 9 ± 4 years, $p= 0.03$). The authors also reported a positive association with a history of hallucinations, a fact not reported in the present study. Another study (11) did not find an association with age, sex, disease duration, educational level, medications, commorbidities and surgery duration; on the other hand, there was an association with a history of depression and fronto-subcortical dysfunction, as measured by neuropsychological evaluation scores.

After multivariate analysis, none of the studied variables maintained its level of statistical significance with the primary outcome, possibly because of the small sample size.

The present study has limitations. Its retrospective nature precludes conclusions considering the predictive value of the findings considering the outcome. As already noted, the small sample size also limits our conclusion, especially considering the role of confounding factors.

The study reports, to the best of our knowledge, the first series of cases to investigate specifically the incidence of postoperative confusion in a Brazilian cohort of patients with PD. Also, it is the first study to investigate concomitantly clinical and imaging variables and its potential association to the development of postoperative confusion. New studies with bigger sample size and greater statistical power are needed to elucidate which of these variables are more important in the development of postoperative confusion in patients with

Parkinson's disease undergoing deep brain stimulation of the subthalamic nucleus.

REFERENCES

1. Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I, et al. Movement disorders society scientific issues committee report: SIC task force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord* [Internet]. 2003;18(5):467–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12722160>
2. de Lau L, Bretler M. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006;5(1):525–35.
3. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehicrona S, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: A multicentre study with 4 years follow-up. *Brain*. 2005;128(10):2240–9.
4. Weaver F, Follett K, Hur K, Ippolito D, Stern M. Deep brain stimulation in Parkinson disease: a metaanalysis of patient outcomes. *J Neurosurg* [Internet]. 2005;103(6):956–67. Available from: <http://thejns.org/doi/10.3171/jns.2005.103.6.0956>
5. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks Jr. WJ, et al. Bilateral Deep Brain Stimulation vs Best Medical Therapy for Patients With Advanced Parkinson Disease. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2009;301(1):301(1): 63-73.
6. Deuschl G. A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson. *N Engl J Med* [Internet]. 2006;355:896–908. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16943402>

7. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: Summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord*. 2006;21(SUPPL. 14):290–304.
8. Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* [Internet]. 2009;8(1):67–81. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70291-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70291-6)
9. Gologorsky Y, Ben-Haim S, Moshier EL, Godbold J, Tagliati M, Weisz D, et al. Transgressing the ventricular wall during subthalamic deep brain stimulation surgery for Parkinson disease increases the risk of adverse neurological sequelae. *Neurosurgery*. 2011;69(2):294–9.
10. Bourne SK, Conrad A, Konrad PE, Neimat JS, Davis TL. Ventricular width and complicated recovery following deep brain stimulation surgery. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2012;90(3):167–72.
11. Pilitsis JG, Rezai AR, Boulis NM, Henderson JM, Busch RM, Kubu CS. A preliminary study of transient confusional states following bilateral subthalamic stimulation for parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2005;83(2–3):67–70.
12. Carlson JD, Neumiller JJ, Swain LDW, Mark J, McLeod P, Hirschauer J. Postoperative delirium in Parkinson's disease patients following deep brain stimulation surgery. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2014;21(7):1192–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2013.12.007>
13. Vandenbroucke JP, Elm E Von, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. *Annals of Internal Medicine* Academia and Clinic The

Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement : Guidelines for Reporting. *Ann Intern Med.* 2007;147(8):573–8.

14. Andrade-Souza YM, Schwalb JM, Hamani C, Eltahawy H, Hoque T, Saint-Cyr J, et al. Comparison of three methods of targeting the subthalamic nucleus for chronic stimulation in Parkinson's disease. *Neurosurgery.* 2005;56(4 SUPPL.):360–8.

15. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83.

16. Kenney C, Simpson R, Hunter C, Ondo W, Almaguer M, Davidson A, et al. Short-term and long-term safety of deep brain stimulation in the treatment of movement disorders. *J Neurosurg [Internet].* 2007;106(4):621–5. Available from: <http://thejns.org/doi/10.3171/jns.2007.106.4.621>

17. Goodman RR. Operative techniques and morbidity with subthalamic nucleus deep brain stimulation in 100 consecutive patients with advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet].* 2006;77(1):12–7. Available from: <http://jnnp.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jnnp.2005.069161>

18. Hu X, Jiang X, Zhou X, Liang J, Wang L, Cao Y, et al. Avoidance and management of surgical and hardware-related complications of deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2010;88(5):296–303.

19. Dalaker TO, Zivadinov R, Ramasamy DP, Beyer MK. Ventricular Enlargement and Mild Cognitive Impairment in Early Parkinson ' s Disease. Differences. 2011;26(2):297–301.

20. Camicioli R, Sabino J, Gee M, Bouchard T, Fisher N, Hanstock C, et al. Ventricular dilatation and brain atrophy in patients with Parkinson's disease with incipient dementia. *Mov Disord.* 2011;26(8):1443–50.

Table 1. Descriptive table of patients characteristics.

Variables	Descriptive measures
Disease duration	13.7±4.3
Charlson commorbidity index	1 (1 a 2)
Presence of depression	18 (50.0)
Presence of hallucinations	5 (13,9)
Preoperative length of stay	4.1±2.1
Postoperative length of stay	5 (5 a 6)
Duration of surgery	234.6±56.9
Ventricular wall transgression	11 (30.6)
Presence of white matter lesions	19 (52.8)
Evans index	0.25±0.04
Third ventricle width	4.5±2.0
Cella media index	5.5±1.0
Intracranial haemorrhage	3 (8.3)
Evans index <0,3	34 (94.4)
Cella media index >4	33 (91.7)

Categorical variables were described by frequencies and percents. Symmetrical quantitative variables were described by mean±SD and asymmetrical quantitative variables were described by median (interquartile range).

Table 2. Comparative table of patients with or without postoperative confusion.

	With confusion	Without confusion	P
Male gender	9 (75.0)	17 (70.8)	0.999
Age	63.6±8.0	53.4±8.7	0.002
Disease duration	16.8±5.2	12.1±2.8	0.012
Charlson commorbidity index	2.5 (1.3 a 3.0)	1.0 (1.0 a 2.0)	0.005
Presence of depression	7 (58.3)	11 (45.8)	0.725
Presence of hallucinations	3 (25.0)	2 (8.3)	0.307
Preoperative length of stay	4.2±2.1	4.0±2.2	0.872
Postoperative length of stay	5.5 (15.0 a 6.0)	5.0 (4.0 a 5.0)	0.072
Duration of surgery	218.6±40.8	242.7±62.6	0.236
Ventricular wall transgression	4(33.3)	7 (29.2)	0.999
Presence of white matter lesions	75.0 (33.3)	10 (41.7)	0.083
Evans index	0.27±0.05	0.24±0.02	0.070
Third ventricle width	5.5±2.2	4.0±1.7	0.039
Cella media index	5.0±1.1	5.8±0.9	0.018
Intracranial haemorrhage	3 (25.0)	-	0.031
Evans index <0,3	11 (91.7)	23 (95.8)	0.999
Cella media index >4	9 (75.0)	24 (100.0)	0.031

Categorical variables were described by frequencies and percents, and compared with Fisher's Exact Test. Symmetrical quantitative variables were described by mean±SD and were compared with Student's t test for independent samples. Asymmetrical quantitative variables were described by median (interquartile range) and were compared with Mann Whitney test.

Table 3. Poisson's Regression with robust variance for the presence of confusion table.

	Brute RR (CI95%)	Adjusted RR (CI95%)	P
Age	1.10 (1.02-1.19)	1.05 (0.92-1.19)	0.472
Disease duration	1.13 (1.02-1.25)	1.14 (0.94-1.40)	0.193
Charlson commorbidity index	1.92 (1.13-3.25)	1.34 (0.69-2.64)	0.390
Third ventricle width	1.23 (0.97-1.56)	0.65 (0.32-1.34)	0.248
Cella media index	0.57 (0.32-1.03)	0.48 (0.16-1.41)	0.181
Intracranial haemorrhage	3.67 (0.99-13.54)	3.42 (0.34-34.78)	0.298

RR: relative risk; CI95%: confidence interval of 95%