

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**Avaliação da resposta de curta duração da levodopa em  
pacientes com doença de Parkinson submetidos à estimulação  
cerebral profunda crônica no núcleo subtalâmico**

Bruno Samuel Fraiman de Oliveira

Porto Alegre

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**Avaliação da resposta de curta duração da levodopa em  
pacientes com doença de Parkinson submetidos à estimulação  
cerebral profunda crônica no núcleo subtalâmico**

Bruno Samuel Fraiman de Oliveira

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roberto de Mello  
Rieder

Dissertação apresentada como requisito parcial  
para obtenção de Mestre em Medicina:  
Ciências Médicas, da Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Programa de Pós-  
Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2018

*“If I have seen further than others, it is by standing upon the shoulders of giants.”*

*Isaac Newton*

## **Agradecimentos**

A minha querida esposa Sheila por todo seu apoio nas horas mais difíceis e carinho inestimável sem o qual esse trabalho não seria possível.

Aos meus pais por terem me ajudado e incentivado ao longo da minha vida e por me ensinarem valores que me ajudaram a chegar onde cheguei, e, mesmo distantes se fizeram presentes.

Ao meu orientador Dr. Carlos Rieder por todos os valiosos ensinamentos que me passou ao longo desses anos e pelas tantas oportunidades que me concedeu.

A toda a equipe do ambulatório de distúrbios do movimento do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela acolhida e ajuda.

Aos pacientes com doença de Parkinson que me ajudaram a executar este trabalho com muita boa vontade e prontidão.

## RESUMO

**Base teórica:** A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum. O tratamento desta doença é multidisciplinar, envolvendo terapias não farmacológicas, medicamentos e, nos últimos anos, também surgiu a possibilidade de intervenção cirúrgica através da estimulação cerebral profunda (ECP) em alvos como o globo pálido interno (GPi) e núcleo subtalâmico (NST). O tratamento medicamentoso é feito com várias drogas que visam, principalmente, restituir a deficiência dopaminérgica que ocorre na DP. Dentre as medicações, a levodopa configura-se como o fármaco mais eficaz no controle dos sintomas motores. O efeito terapêutico da levodopa na DP consiste em uma resposta de curta duração (RCD) e em uma resposta de longa duração (RLD). A primeira dura cerca de algumas horas após a dose e a segunda, alguns dias. A terapia cirúrgica traz uma melhora importante dos sintomas motores. Contudo, com o passar do tempo, alguns estudos têm reportado que os pacientes submetidos cronicamente a ECP do NST apresentam uma aparente redução da resposta à levodopa. Isto poderia dar-se pela progressão da própria patologia, pela redução das doses das medicações propiciada pela cirurgia ou por um efeito direto da estimulação cerebral. **Objetivo:** o objetivo principal deste trabalho é comparar a magnitude da resposta de curta duração à levodopa entre os pacientes com DP, tratados apenas com medicamentos e os tratados com fármacos e ECP do NST. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal, *quasi*-experimental em que foram selecionados, por conveniência, 14 pacientes com DP que foram submetidos a ECP do NST e 28 pacientes que foram tratados apenas com o regime medicamentoso e que são candidatos a ECP. Ambos os grupos foram examinados e pontuados conforme a parte III da escala de MDS-UPDRS no estado motor *off*, após mais de 12 horas sem medicações, e no estado *on*, após uma dose de 200mg de levodopa. O grupo de pacientes da ECP foi ainda avaliado com a ECP ligada e desligada. **Resultados:** A média de melhora do grupo de tratamento medicamentoso apenas versus ECP foi de 26,4% ± 19,4 vs. 23,0% ± 19,2, respectivamente. Essa diferença não foi estatisticamente significativa ( $p=0,59$ ). **Conclusão:** Não houve diferença estatisticamente significativa das médias de melhora na MDS-UPDRS parte III entre o grupo da ECP e o grupo de tratamento medicamentoso apenas.

**Palavras-chave:** doença de Parkinson; estimulação cerebral profunda; levodopa

## ABSTRACT

**Background:** Parkinson's Disease (PD) is the second most prevalent neurodegenerative disease. The disease treatment requires a multidisciplinary approach, involving non-pharmacological therapies, drugs, and, in the last few years, also the possibility of a surgical treatment comprised of deep brain stimulation (DBS) of targets such as globus pallidus internus (GPi) and subthalamic nucleus (STN). The pharmacological treatment is achieved with many different drugs that mainly replenish the dopaminergic deficiency that occurs in the disease. Among the available medications, levodopa is the most efficacious drug in the relief of motor symptoms. Its therapeutical effect consists in a short duration response (SDR) and a long duration response (LDR). The former lasts a few hours and the latter, a few days. The surgical treatment brings an important improvement in the motor symptoms, representing a great advance in the therapeutic armamentarium, yet the concomitant medical treatment is still necessary. Although, as the time passes, few studies have been reporting that patients under chronic DBS of the STN present an apparent reduction in the levodopa response. This could be due to the disease progression, the decrease in the dopaminergic medications dosage made possible by the surgery or a direct effect of the brain stimulation. **Objective:** The main objective of this study is to compare the magnitude of the SDR to levodopa in patients submitted to DBS of the STN and medical treatment alone. **Methods:** This is a cross-sectional, *quasi-experimental* study. 14 PD patients treated with STN DBS and 28 treated only with medications but candidates for DBS were selected by convenience. Both groups were evaluated with the MDS-UPDRS part III scale during the *off* stage, more than 12 hours with no medications, and in the *on* stage, after 200 mg of levodopa. The surgical treatment group was also evaluated with the DBS off and on. **Results:** The mean improvement after levodopa in the medical treatment only group was  $26,4\% \pm 19,2$  vs.  $23,0\% \pm 19,4$  in the DBS group. This difference was not statistically significant ( $p=0,59$ ). **Conclusion:** There was no statistically significant difference regarding the levodopa short duration response between the groups when comparing the MDS-UPDRS part III scores.

**Key Words:** Parkinson's disease; deep brain stimulation; levodopa

## **LISTA DE FIGURAS**

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura 1</b> – Estratégias de buscas de referencias nas bases de dados .....              | 11 |
| <b>Figura 2</b> – Alterações da atividade nos circuitos motores na Doença de Parkinson ..... | 16 |
| <b>Figura 3</b> – Marco conceitual esquemático .....   | 32 |

## LISTA DE TABELAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabela 1</b> - Critérios diagnósticos clínicos da Doença de Parkinson do Banco de Cérebro de Londres ..... | 13 |
|---|----|

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|           |   |
|-----------|---|
| DAT       | Dopamine transporter  |
| DBS       | Deep Brain Stimulation  |
| DCSREM    | Distúrbio comportamental do sono REM                                |
| DEDL      | Dose Equivalente Diária de Levodopa                                 |
| DP        | Doença de Parkinson   |
| ECP       | Estimulação Cerebral Profunda                                       |
| GPI       | Globo Pálido Interno  |
| NST       | Núcleo Subtalâmico  |
| PD        | Parkinson's disease   |
| RCD       | Resposta de Curta Duração   |
| REM       | Rapid Eyes Movement   |
| RLD       | Resposta de Longa Duração   |
| MDS-UPDRS | Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale |
| SPECT     | Single Photon Emission Computed Tomography                          |

## SUMÁRIO

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. Introdução .....</b>  | <b>10</b> |
| <b>2. Revisão da literatura .....</b>                                 | <b>11</b> |
| <b>2.1 Estratégia para localizar e selecionar as informações.....</b> | <b>11</b> |
| <b>2.2 Doença de Parkinson.....</b>                                   | <b>12</b> |
| <b>2.3 Estimulação cerebral profunda.....</b>                         | <b>24</b> |
| <b>2.4 Estimulação cerebral profunda e resposta a levodopa.....</b>   | <b>28</b> |
| <b>3. Marco conceitual .....</b>                                      | <b>32</b> |
| <b>4. Justificativa.....</b>  | <b>33</b> |
| <b>5. Objetivos.....</b>  | <b>34</b> |
| <b>6. Referências.....</b>  | <b>35</b> |
| <b>7. Artigo.....</b>   | <b>41</b> |
| <b>8. Considerações finais.....</b>                                   | <b>56</b> |
| <b>9. Perspectivas futuras.....</b>                                   | <b>57</b> |
| <b>10. Apêndices.....</b>   | <b>58</b> |
| <b>11. Anexos.....</b>  | <b>62</b> |

## 1. INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, depois da Demência de Alzheimer (TANNER, 1996). Acomete homens e mulheres, na proporção de 1,5:1 (WOOTEN et al., 2004). Sua prevalência é crescente com a idade e, no Brasil, está em torno de 3% na população acima de 65 anos (BARBOSA et al., 2006). Na DP ocorre a degeneração de vários sistemas de neurotransmissores, principalmente o da via dopaminérgica nigro-estriatal. As consequências clínicas desse processo neurodegenerativo se expressam através de sintomas motores e não-motores. O diagnóstico desta doença é essencialmente clínico feito através do exame físico pela presença de sintomas motores: bradicinesia (lentificação dos movimentos) mais tremor de repouso e/ou rigidez e/ou instabilidade postural, segundo os critérios do Banco de Cérebros de Londres, Reino Unido (HUGHES et al., 1992).

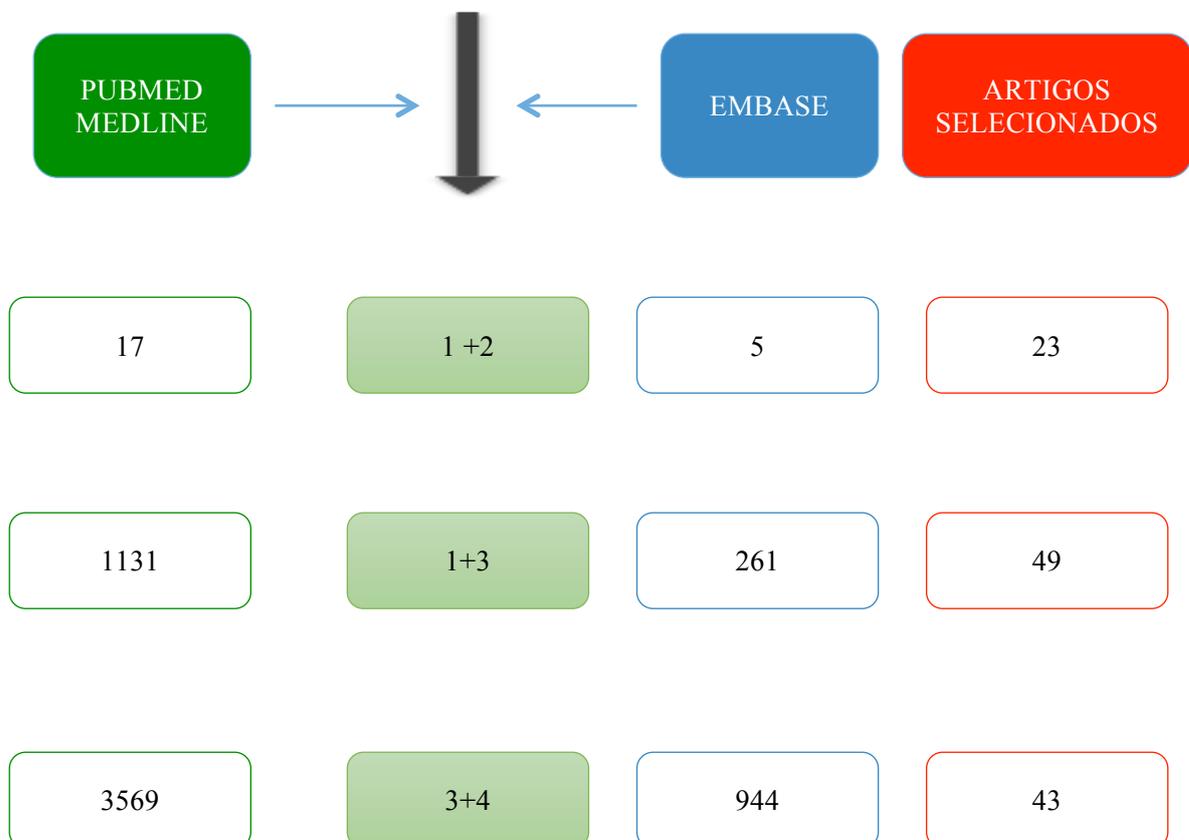
O tratamento da DP envolve uma abordagem multidisciplinar, que inclui terapias farmacológicas e não farmacológicas. A levodopa é o fármaco mais eficaz no controle dos sintomas motores da DP, tendo sido inicialmente usada por Cotzias na década de 60 (COTZIAS, GC; VAN WOERT, MH; SCHIFFER, 1967). Entretanto, A terapia a longo prazo induz diversas complicações motoras, dentre elas as discinesias e flutuações motoras (AHLSSKOG; MUENTER, 2001). Neste cenário, pode-se lançar mão do tratamento cirúrgico da doença com o procedimento de estimulação cerebral profunda (ECP). Tal procedimento consiste na inserção de eletrodos em alvos cerebrais bem definidos, usualmente o núcleo subtalâmico (NST) ou o globo pálido interno (GPI), acoplados a um gerador de pulso que libera uma corrente elétrica nestas estruturas, modulando sua função (LEE et al., 2018).

A ECP tem efeitos benéficos sobre os sintomas motores da doença, sobretudo naqueles que melhoram com a levodopa (HAMANI et al., 2005). O principal preditor de resposta à cirurgia é a melhora que o paciente apresenta com a levodopa. O benefício da cirurgia aparece logo após o início da ECP, bem como se perdura ao longo de vários anos após o procedimento (SCHÜPBACH et al., 2005) . Entretanto vários relatos na literatura vem surgindo, apresentando casos de pacientes que outrora tinham uma boa resposta à medicação e, após uma suspensão abrupta da ECP, não respondiam mais a levodopa, com alguns casos até evoluindo para óbito. Neste estudo, comparamos a resposta à levodopa de um grupo de pacientes submetidos a ECP do NST em relação a outro grupo de pacientes em tratamento apenas medicamentoso

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

Esta revisão da literatura buscou compreender melhor a relação do efeito terapêutico à levodopa nos pacientes com Doença de Parkinson cronicamente submetidos à ECP do NST. A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: PubMed/Medline e Embase. Foram realizadas buscas através dos termos: “*parkinson disease (1)*”, “*levodopa response (2)*”, “*deep brain stimulation (3)*”, “*subthalamic nucleus (4)*” e suas combinações apresentadas na figura 1. Vários artigos foram encontrados duplicados nas bases de dados e, portanto, filtrados. Os artigos foram selecionados pela sua relevância através da leitura de seus *abstracts*. Alguns artigos foram acessados através de suas referências em outros textos.



**Figura 1:** Estratégia de busca de referências nas bases de dados. Fonte: Elaborado por Oliveira (2018)

## 2.2 Doença de Parkinson

A Doença de Parkinson idiopática (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, depois da Demência de Alzheimer (TANNER, 1996). Foi descrita pela primeira vez em 1817 pelo Dr. James Parkinson, recebendo inicialmente o nome de *Paralysis Agitans*, e, posteriormente, recebendo seu nome. Acomete homens e mulheres, na proporção de 1,5:1 (WOOTEN et al., 2004). Sua prevalência é crescente com a idade e, no Brasil, está em torno de 3% na população acima de 65 anos (BARBOSA et al., 2006). A idade de início é em média por volta da sexta década, mas tem uma ampla variação, com indivíduos iniciando a doença antes dos 40 ou após os 80 anos. No cerne da fisiopatologia da DP está a degeneração de vários sistemas de neurotransmissores, mas, principalmente, o da via dopaminérgica nigro-estriatal. As consequências clínicas desse processo neurodegenerativo se expressam através de sintomas motores e não-motores.

O diagnóstico desta doença ainda hoje é essencialmente clínico (tabela 1), feito através do exame físico, pela presença de sintomas motores: bradicinesia (lentificação dos movimentos) mais tremor de repouso e/ou rigidez e/ou instabilidade postural, segundo os critérios do Banco de Cérebros de Londres, Reino Unido (HUGHES AJ, 1992). Estes critérios atingem uma acurácia diagnóstica próxima de 80%. Trata-se de uma doença insidiosa, lentamente progressiva e com marcada assimetria dos sintomas motores. A manifestação motora inicia-se em um dimídio do corpo e este lado usualmente mantém-se pior ao longo do curso da doença. O tremor é mais frequentemente de repouso, de frequência baixa (4-6Hz), do tipo contar-moedas e piora à distração do paciente. A rigidez muscular é verificada através do aumento do tônus ao movimento passivo dos segmentos corporais e é do tipo plástica, ou em cano de chumbo, onde há uma resistência ao movimento passivo ao longo de toda a amplitude do movimento. Pequenas variações desta hipertonia geram o fenômeno da “roda denteada” ao exame físico.

A bradicinesia expressa-se como uma lentificação dos movimentos voluntários do paciente. É verificada através da execução de movimentos repetitivos, quando nota-se uma redução da velocidade, redução da amplitude, bem como pausas na execução dos movimentos. Dos 4 sintomas motores cardinais da doença, a instabilidade postural é a que se expressa de forma mais tardia no curso clínico. Sua ocorrência é comum em fases moderadas

---

**Tabela 1: Critérios diagnósticos clínicos da Doença de Parkinson do Banco de Cérebro de Londres**

---

**Passo 1: Diagnóstico de síndrome parkinsoniana**

- Bradicinesia
- Pelo menos um dos seguintes:
  - Rigidez muscular
  - Tremor de repouso de 4-6Hz
  - Instabilidade postural

**Passo 2: Critérios de exclusão para Doença de Parkinson**

- História de AVC's de repetição com progresso em degrau do parkinsonismo
- História de trauma craniano de repetição
- História de encefalite definida
- Crises oculogíricas
- Tratamento neuroléptico no início dos sintomas
- Mais de um parente afetado pela doença
- Remissão sustentada
- Características estritamente unilaterais após 3 anos
- Paralisia supranuclear do olhar
- Sinais cerebelares
- Envolvimento autonômico precoce grave
- Demência grave precoce com envolvimento da memória, linguagem e praxia
- Sinal de Babinski
- Presença de tumor cerebral ou hidrocefalia comunicante na Tomografia de crânio
- Ausência de resposta a grandes doses de levodopa
- Exposição ao MPTP

**Passo 3: Critérios positivos de suporte ao diagnóstico de Doença de Parkinson (3 ou mais necessários para o diagnóstico)**

- Início unilateral
- Tremor de repouso presente
- Disordem progressiva
- Assimetria persistente afetando mais o lado de início
- Excelente resposta à levodopa
- Coréia induzida por levodopa grave
- Resposta à levodopa por 5 anos ou mais
- Curso clínico de 10 anos ou mais

à tardias. É verificada através do exame do *pull test*, onde um puxão para trás é aplicado aos ombros do paciente e verifica-se o equilíbrio. Uma resposta normal é considerada se o paciente não se deslocar ou der até 2 passos para trás. A instabilidade postural costuma ser uma importante causa de quedas nestes pacientes

Uma gama de outros sintomas motores também fazem parte do escopo clínico da doença. A hipomímia facial com a redução dos piscamentos palpebrais e redução dos movimentos de expressão da face contribui para o que se chama de “face em máscara”. A micrografia, ou seja, a redução do tamanho da letra, torna a atividade da escrita dificultosa. As alterações de marcha são proeminentes na doença, com alterações mais sutis no seu início. A redução do balanço natural dos braços ao caminhar, bem como a diminuição da amplitude dos passos são característicos. A postura de semi-flexão do tronco e a virada em bloco do tronco ao mudar de direção são observados com frequência. O *freezing* da marcha se expressa como um “congelamento” dos pés ao caminhar, impedindo transitoriamente a marcha. Ocorre mais frequentemente ao mudar de direção ou passar através de locais estreitos (portas, desvio de obstáculos). Alguns pacientes tem dificuldade de iniciar a marcha (hesitação) (POEWE et al., 2017).

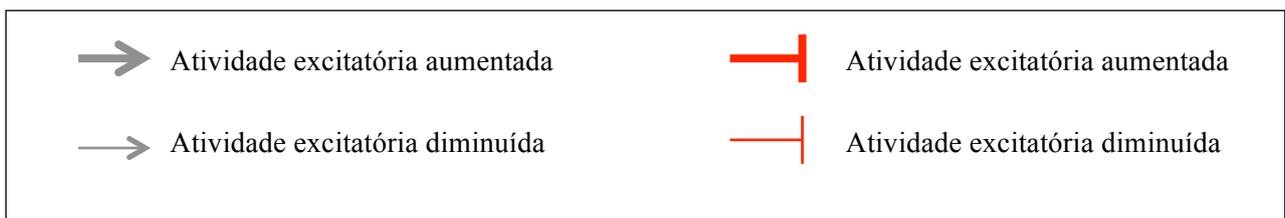
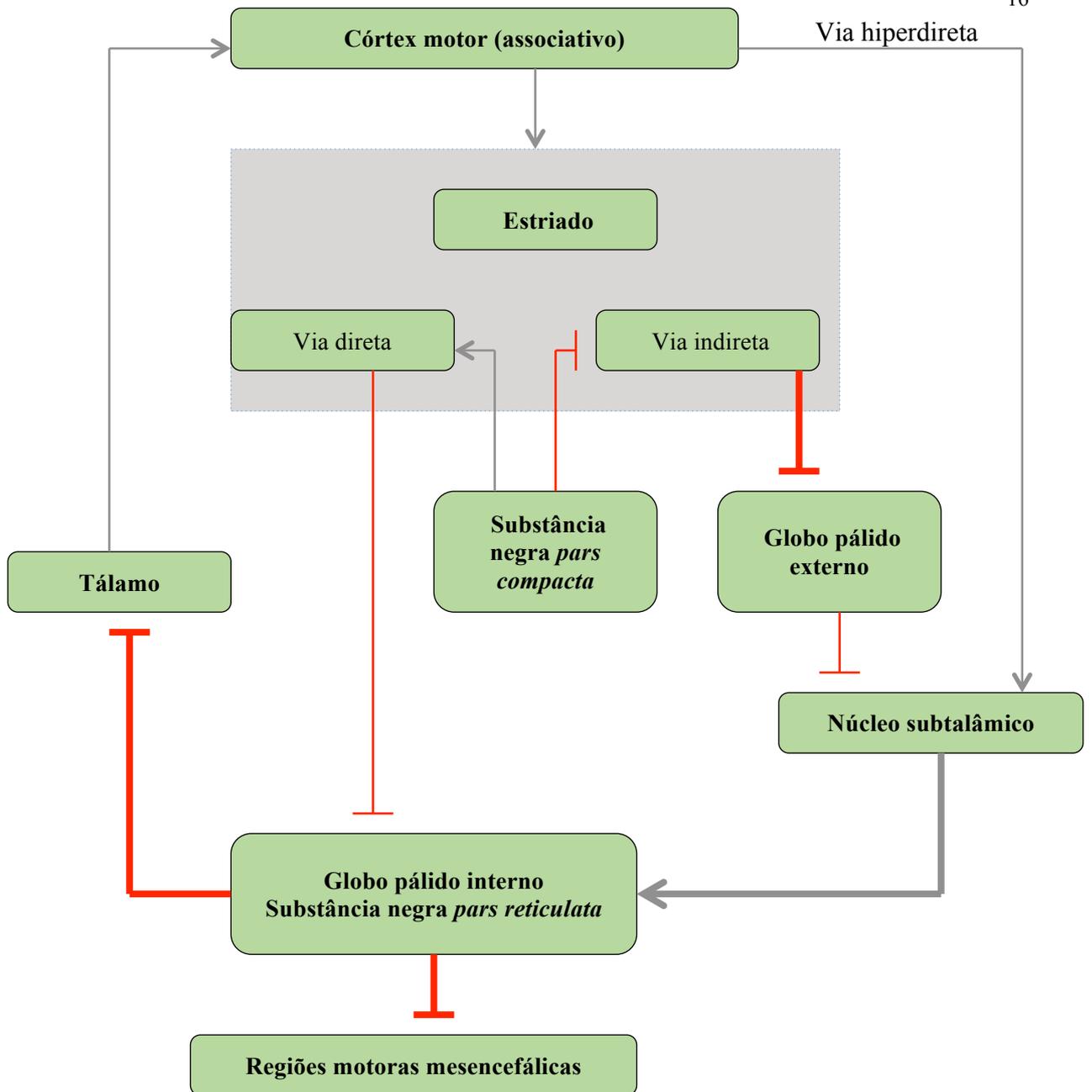
Apesar dos sintomas motores serem fundamentais para o diagnóstico, existe uma vasta ocorrência de sintomas não-motores (SCHAPIRA; CHAUDHURI; JENNER, 2017). Por ocorrerem vários anos antes mesmo do início da características motoras cardinais da doença, os sintomas a seguir são chamados de sintomas pré-motores da DP. A hiposmia é a redução do olfato que ocorre em até 90% dos casos (BOHNEN et al., 2008). Há uma redução do limiar olfativo, da discriminação entre odores e da identificação dos cheiros. A constipação intestinal também é muito frequente e traduz uma hipomotilidade do trânsito intestinal (YU et al., 2018). A depressão é uma condição comum nestes pacientes, chegando a ocorrer em 60% dos casos, tendo a sua incidência acima das verificadas em outras doenças graves e incuráveis (GETZ; LEVIN, 2017). Os distúrbios do sono são diversos e muito prevalentes na DP, podendo ocorrer pela própria patologia, bem como pelo tratamento medicamentoso. Chama a atenção o distúrbio comportamental do sono REM (Rapid Eyes Movement) (DCSREM), caracterizado por movimentos bruscos, agressivos e vocalizações durante a fase REM do sono, ocasionado pela perda da atonia muscular típica desta fase do sono. O DCSREM constitui-se um fator de risco importante para a DP. Indivíduos jovens com esta condição tem

até 90% de chances de vir a apresentar uma doença neurodegenerativa, mais comumente DP, em algum momento da vida, apesar de o elo entre as duas doenças não ter sido elucidado (ST LOUIS; BOEVE, 2017).

Outros sintomas não-motores ocorrem com o desenrolar da patologia. Alterações do volume da fala (hipofonia), assim como a perda da entonação da voz (aprosódia) estão presentes. Alterações da deglutição, gerando disfagia ocorrem em fases mais tardias da doença e podem levar a pneumonia aspirativa, ameaçando a vida do paciente. A sialorréia também é uma manifestação de disfagia presente em fases mais avançadas. Disfunções autonômicas, como distúrbios urinários, disfunção sexual, alterações da sudorese aparecem com a evolução. Sintomas sensitivos como dor foram mais recentemente descritos, podendo ser incapacitante e de difícil tratamento (SILVERDALE et al., 2018). As quedas são de origem multifatorial na DP e trazem um aumento da morbimortalidade. São comuns nas fases moderadas da doença e quando presentes no início devem suscitar diagnósticos alternativos.

Manifestações neuropsiquiátricas são muito comuns na DP, ocorrendo tanto na fase pré-motora, como a depressão, como em fases mais avançadas, como a demência relacionada a DP (GETZ; LEVIN, 2017). A apatia e a ansiedade podem ocorrer isoladamente ou em associação com depressão. Alucinações costumam ocorrer em um momento mais tardio e usualmente são visuais, podendo aparecerem como efeito colateral da terapia. Disfunções cognitivas leves são vistas já no início da doença, principalmente nas funções executivas, o que perturba o correto planejamento das ações. Lentificação na velocidade de processamento, déficit no sequenciamento e ordenação temporal de ideias, alterações de memória, atenção e concentração foram descritos (MONCHI et al., 2007). Os prejuízos cognitivos podem evoluir até uma quadro demencial franco com o passar dos anos.

As alterações neuropatológicas da DP mais importantes são a degeneração de vias dopaminérgicas e o acúmulo intracelular da proteína  $\alpha$ -sinucleína em diversas regiões do sistema nervoso (POEWE et al., 2017). Neurônios dopaminérgicos da *pars compacta* da substância negra do mesencéfalo que se projetam para o estriado nos núcleos da base (via nigro-estriatal) sofrem um processo degenerativo, reduzindo a estimulação dopaminérgica nos circuitos de controle motor. Esta hipoestimulação dopaminérgica causa um desbalanceamento nas vias de processamento entre os núcleos da base (Figura 2), com a hiperatividade da via indireta (inibitória do movimento) e supressão da via direta (facilitadora do movimento) (POEWE et al., 2017). Esta abordagem simplificada do funcionamento dos



**Figura 2:** Alterações da atividade nos circuitos motores na Doença de Parkinson.  
(Adaptado de Poewe *et al.*, 2017)

núcleos da base explicaria o desenvolvimento dos sintomas parkinsonianos (síndrome hipocinética).

A  $\alpha$ -sinucleína é uma proteína encontrada normalmente em todos os neurônios, mas na DP encontra-se um acúmulo anômalo no citoplasma desta células. A  $\alpha$ -sinucleína se agrega em estruturas intracitoplasmáticas chamadas de corpúsculos de Lewy que constituem o principal

marcador neuropatológico da doença. A contribuição dos corpúsculos de Lewy no processo neurodegenerativo ainda é incerto, não se sabendo se ele desempenha um papel tóxico aos neurônios, ou se representa uma estratégia de defesa celular contra a degeneração (JELLINGER, 2009). Vários mecanismos já foram postulados como possíveis fatores de contribuição para o processo neurodegenerativo como disfunção mitocondrial e lisossomal, estresse oxidativo, neuroinflamação e até teoria priônica pelo comportamento de propagação da  $\alpha$ -sinucleína, mas sem confirmação ainda (POEWE et al., 2017).

Braak *et al.*, reconheceu que o processo neuropatológico da DP se dá de uma forma mais ou menos organizada, onde a deposição dos corpúsculos de Lewy segue uma rota de distribuição ascendente dentro do sistema nervoso central que pode ser definida em 6 estágios (BRAAK et al., 2003). Nos estágios 1 e 2 a patologia está restrita ao núcleo dorsal do vago e ao bulbo olfatório. Esta seria a fase pré-motora da doença, quando podem estar presentes apenas os sintomas como a hiposmia e constipação, explicados pelos sítios acometidos. Nos estágios 3 e 4 há o comprometimento do mesencéfalo, particularmente da substância negra, surgindo os primeiros sintomas motores típicos da doença, bem como algum envolvimento do mesocórtex temporal. Nos estágios 5 e 6 a doença encontraria-se em estado mais avançado, com os achados anatomopatológicos envolvendo múltiplas áreas do neocórtex, levando a um comprometimento cognitivo mais importante. Portanto, o processo de neurodegeneração na DP se iniciaria muitos anos antes dos primeiros sintomas motores da doença aparecerem, quando um diagnóstico pelos critérios atuais seria possível. Este tempo ainda é incerto, mas estudos clinicopatológicos apontam para o início do processo degenerativo no sistema nervoso central 4 a 7 anos antes do surgimento dos sintomas motores clássicos (STERN; LANG; POEWE, 2012).

A etiologia da DP ainda permanece em sua maior parte desconhecida. Em aproximadamente 85% dos casos a doença tem um caráter esporádico, não se identificando

uma etiologia genética clara. Em virtude do acometimento precoce de estruturas relacionadas com a olfação e trato gastrointestinal, portanto em contato com o meio externo, aventou-se a possibilidade de que algum elemento encontrado no meio ambiente poderia deflagrar o processo patológico. Na década de 80 na Califórnia (EUA), um surto de parkinsonismo em pacientes jovens usuários de heroína, levou a identificação da molécula 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidopiridina (MPTP), presente como um contaminante da droga, como causa de parkinsonismo nesta população de pacientes. Esta substância é utilizada até hoje no modelo animal da doença. Após isso, alguns pesticidas como os da família dos organoclorados, principalmente o paraquat, já foram identificados como desencadeadores da DP. A intoxicação com metais pesados como ferro e manganês também está associado a doença (NANDIPATI; LITVAN, 2016). É sabido que os indivíduos que vivem no meio rural, bem como aqueles que consomem água de poço tem um risco aumentado de desenvolver a DP. Por outro lado, há também evidências de fatores protetores no ambiente, como o tabagismo e o consumo de café e chá preto (DELAMARRE; MEISSNER, 2017). Alguns trabalhos apontam para o acometimento do sistema nervoso periférico, com a presença de corpúsculos de Lewy em fases pré-clínicas, em estruturas do sistema nervoso autônomo como o gânglio celíaco com íntima relação com o sistema digestivo (BRAAK et al., 2007). Todas estas evidências apontam para um papel de fatores ambientais na etiologia da doença.

Existe uma pequena porcentagem de portadores da DP em que uma alteração monogênica é estabelecidamente a sua causa. A lista de genes implicado na patogênese continua a crescer. O primeiro desses genes identificados, em 1997, foi o SNCA (PARK1), que codifica a proteína  $\alpha$ -sinucleína. Esta mutação gera uma parkinsonismo de manifestação precoce (abaixo dos 45 anos), com demência em fases iniciais e uma forma de herança autossômica dominante. Entretanto, das formas autossômicas dominantes, a mais comum é a mutação no gene LRRK2 (PARK8) que tem um fenótipo indistinguível da forma esporádica, com início tardio, mas com penetrância incompleta. Outros genes estão implicados em formas recessivas da doença. O mais comum deles é a mutação no gene da Parkina (PARK2) que se apresenta como um parkinsonismo precoce com distonia em membros inferiores, bem como alterações cognitivas proeminentes. Outros genes não apresentam uma relação de causalidade com a doença, mas conferem um aumento do risco de desenvolvê-la em seus portadores. A mais relevante é a mutação em heterozigose do gene da glucocerebrosidase (GBA), responsável pela Doença de Gaucher quando os dois alelos estão mutados. Outras mutações do LRRK2 e SNCA já foram implicados como fatores de risco (LUNATI;

LESAGE; BRICE, 2018; POEWE et al., 2017).

Não existe até o presente exame complementar capaz de confirmar o diagnóstico da DP. Entretanto, nas últimas décadas vários avanços no campo da neuroimagem têm trazido métodos que auxiliam no diagnóstico. A tomografia cerebral por emissão de fóton único (SPECT) com marcador para o transportador de dopamina (DAT) está aprovado para o uso clínico e auxilia na diferenciação entre a DP e condições onde não há disfunção dopaminérgica pré-sináptica na via nigroestriatal, como o tremor essencial, por exemplo (POLITIS, 2014). A Ressonância Nuclear Magnética (RNM) estrutural, amplamente disponível no cenário clínico, mostra apenas uma atrofia cerebral inespecífica, mas ajuda no diagnóstico diferencial com outros parkinsonismos atípicos que apresentam alterações neste exame (MAHLKNECHT et al., 2010). A desnervação simpática miocárdica é comum na DP, mas não em outros parkinsonismos, e pode ser investigada através da cintilografia miocárdica com iodine-1,2,3 meta-iodobenzilguanidina (MIBG) (TREGLIA et al., 2012).

Apesar de vários estudos terem tentado estabelecer mensurações de várias proteínas, sobretudo de  $\alpha$ -sinucleína, no líquido cefalorraquidiano entre pacientes com DP e controles, para auxílio no diagnóstico clínico da doença, a acurácia ainda não foi alta o suficiente para o uso rotineiros destes testes na prática médica (CHEN-PLOTKIN, 2014). Esta afirmação também é válida para marcadores sanguíneos, apesar de haver correlação de alguns marcadores séricos com a progressão da doença, sobretudo os menores níveis plasmáticos de apolipoproteína A1 com a gravidade dos sintomas motores (SWANSON et al., 2015).

No que se refere à testagem genética para o diagnóstico, não há indicação para pesquisa de mutações genéticas implicadas na doença de forma rotineira. Apenas uma pequena porcentagem dos casos tem uma forma monogênica da doença, e a suspeita maior recai naquelas situações em que há uma história familiar positiva para DP, início precoce ou características clínicas específicas como distonia no início do quadro. Mesmo nestas circunstâncias, a utilidade da testagem genética é limitada, uma vez que há uma penetrância reduzida nestas formas e com expressão variável. Além disso, não há mudanças no manejo terapêutico desses pacientes com formas genéticas (POEWE et al., 2017). Estas recomendações podem mudar no futuro na medida em que novos estudos apontam para possíveis novos alvos terapêuticos, bem como para a descoberta de genes com implicação prognóstica - como no caso do aumento do risco de demência nos portadores da mutação do GBA (CILIA et al., 2016) - ou programas de silenciamento do LRRK2 (BRUNDIN; ATKIN;

LAMBERTS, 2015).

A DP permanece hoje em dia como uma doença sem cura. Também não há nenhum tratamento capaz de modificar a história natural da doença, nem conferir uma neuroproteção, portanto o tratamento é puramente sintomático (STOCCHI; OLANOW, 2013). Há a necessidade de uma abordagem multidisciplinar, que inclui terapias não farmacológicas como fisioterapia, fonoterapia, acompanhamento nutricional e psicológico. Além dessas medidas, diversos medicamentos têm papel fundamental no manejo clínico da doença. Os medicamentos visam em sua maioria melhorar a performance motora dos acometidos. Com o tratamento, pode-se dividir o estado clínico do paciente em dois: *On* e *Off*. Chama-se estado *on* aquele em que o paciente percebe o efeito das medicações, apresentando um bom desempenho motor e conseguindo realizar suas atividades de vida diária. O estado *off*, por sua vez, é determinado pela piora funcional motora, causando desconforto e dificuldade em realizar as atividades. Com o tratamento visa-se, então, manter o paciente em um estado *on* o maior tempo possível e reduzir o tempo em *off*.

A levodopa é o fármaco mais eficaz no controle dos sintomas motores da DP, tendo sido inicialmente usada por Cotzias na década de 60 (COTZIAS, GC; VAN WOERT, MH; SCHIFFER, 1967). Praticamente todos os paciente vão necessitar do seu uso em alguma fase da doença. O seu efeito é evidenciado por uma resposta de curta duração (RCD), que dura poucas horas após a tomada da dose e tem relação com o perfil farmacocinético da droga e uma resposta de longa duração (RLD), durando várias horas a dias após a descontinuação da levodopa e não há relação direta com sua farmacocinética, mas com a produção endógena de dopamina e sua capacidade de armazenamento (MUENTER; TYCE, 1971). Com a progressão da doença, há uma tendência de redução da RLD e um predomínio da RCD (ZAPPIA et al., 1999). Junto das formulações de levodopa sempre vem associado um inibidor da enzima descarboxilase de aminoácidos aromáticos, benzerasida ou carbidopa, que impede a conversão periférica de levodopa em dopamina, evitando efeitos indesejáveis como náuseas e vômitos, além de aumentar a biodisponibilidade de dopamina no sistema nervoso central.

A terapia a longo prazo induz diversas complicações motoras, dentre elas as discinesias e flutuações motoras (AHLKOG; MUENTER, 2001). Discinesias são movimentos involuntários, usualmente coreicos, que lembram uma dança, mas podendo também serem distônicos, e costumam ocorrer quando a levodopa atinge o pico do seu efeito (discinesia de pico). Estudos demonstram que sua incidência pode chegar a 90% após 9 anos

de doença em pacientes tratados com levodopa (AHLKOG; MUENTER, 2001). As flutuações motoras são variações no efeito da levodopa, sendo o encurtamento da sua duração (*wearing off*) a mais comum, fazendo com que o paciente entre em *off* antes da próxima tomada da medicação. Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes a estes fenômenos pelo uso crônico da levodopa são em sua maioria desconhecidos, sobretudo no que se refere às discinesias (POEWE et al., 2017). A estimulação pulsátil dopaminérgica que é executada ao se administrar a levodopa em virtude da sua meia-vida curta, seria não fisiológica, levando a respostas neuronais mal adaptativas, tanto pré quanto pós-sinápticas (OLANOW; OBESO; STOCCHI, 2006). Observações clínicas de redução de discinesias com a infusão contínua de levodopa em gel intestinal suportam esta teoria do prejuízo causado pela estimulação pulsátil dopaminérgica (ANTONINI et al., 2016).

Em decorrência destas frequentes complicações com o tratamento crônico com levodopa se fazia necessário o desenvolvimento de terapias alternativas que pudessem amenizar as complicações motoras. Uma classe de drogas desenvolvida com esse fim foi a dos inibidores da catecol-O-metil-transferase (COMT), estando atualmente disponíveis o entacapone, tolcapone e opicapone. Estas drogas inibem a COMT periféricamente, que é uma das enzimas responsáveis pela degradação da levodopa, aumentando sua biodisponibilidade. Seu uso está indicado principalmente quando há *wearing-off*, aumentando a duração do efeito da levodopa (BONIFÁCIO, MARIA JOÃO; PALMA, P NUNO; ALMEIDA, LUÍS; SOARES-DA-SILVA, 2007). Oxidação da dopamina nas células gliais pela enzima monoamina-oxidase tipo B (MAOB) é um mecanismo importante de degradação dopaminérgica na fenda sináptica, impedindo a sua recaptção. O uso de drogas que inibem esse mecanismo propiciam um melhor controle dos sintomas motores. A droga mais antiga deste grupo é a selegilina, sendo posteriormente seguida pela rasagilina e por último a safinamida. Todas, com exceção da safinamida, atuam como inibidores irreversíveis da MAOB (SCHAPIRA et al., 2017). Podem ser utilizadas como monoterapia ou adjuvante a levodopa. Em um estudo com desenho de *delayed-start*, a rasagilina na dose de 1mg teve um suposto efeito modificador da doença, mas isto não foi comprovado (OLANOW et al., 2009).

Os agonistas dopaminérgicos são um grupo de drogas que atuam estimulando receptores dopaminérgicos no estriado. São utilizados desde a década de 70 no tratamento da DP com a bromocriptina, um derivado do ergot. Entretanto, apresentavam atividade no receptor da 5-hidroxitriptamina (5-HT) o que acarretava em fibrose valvar cardíaca e

pleuropulmonar (CONNOLLY; LANG, 2014). Atualmente, as drogas dessa classe utilizadas, como o pramipexol, rotigotina e ropinirol, não são derivadas do ergot e não trazem esse risco. Apresentam a grande vantagem de terem uma meia-vida mais longa que a levodopa, melhorando as flutuações motoras e reduzindo a incidência de discinesias (JANKOVIC; POEWE, 2012). A rotigotina, ainda, tem apresentação por via transdérmica. Outro representante da classe é a apomorfina, utilizada na forma injetável em bomba de infusão contínua ou em doses de resgate. As desvantagens desse grupo são a menor potencia quando comparadas com a levodopa e a indução de sonolência e desordem do controle de impulsos, possivelmente pela sua maior ação em receptores dopaminérgicos D3 (VALERIE VOON, ARPAN R. MEHTA, BM BCH, 2012).

Algumas outra drogas com efeito terapêutico no doença agem em sistemas não dopaminérgicos. Uma dessas drogas é a amantadina, inicialmente utilizada com um antiviral, mas posteriormente observada sua ação como bloqueadora dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Tem ação antiparkinsoniana modesta, mas seu lugar hoje no tratamento da doença se baseia no seu efeito antidiscinético, melhorando essa complicação do tratamento crônico com levodopa (CONNOLLY; LANG, 2014). Apresenta limitações no seu uso por efeitos neuropsiquiátricos desfavoráveis, como alucinações, sobretudo na população mais idosa. Uma classe medicamentosa que foi uma das primeiras a serem utilizadas no tratamento é a dos anticolinérgicos, baseada na hipótese em que haveria um desequilíbrio entre a estimulação dopaminérgica e colinérgica nos núcleos da base, com uma redução da primeira e um aumento relativo da segunda. São representantes desta classe o biperideno e o trihexifenidil. Tem ação basicamente no tremor (POEWE et al., 2017), mas as custas de um perfil de efeitos colaterais ruim, com declínio cognitivo e desenvolvimento de psicose (CARRIÈRE et al., 2009). A clozapina é um antipsicótico atípico antagonista de múltiplos receptores como 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, muscarínicos M1 e M2,  $\alpha$ 1-adrenérgico,  $\alpha$ 2-adrenérgico, dopaminérgicos D2 e D4 e há evidências mostrando benefício do seu uso no controle das discinesias induzidas pela levodopa (KALIA; BROTCHE; FOX, 2013). Há o risco de desenvolver agranulocitose com esta droga e se faz necessário o controle periódico com hemogramas. Para distúrbios da marcha, como quedas e *freezing* há estudos com pouca evidência e conflitantes com drogas como donepezil, rivastigmina e metilfenidato (POEWE et al., 2017).

No tratamento dos sintomas não-motores da doença há um grau de evidência menor que para os sintomas motores e com grau de eficácia das estratégias terapêuticas também

reduzido. A maioria dos sintomas não respondem a terapia de reposição dopaminérgica e alguns podem até serem agravados. Muitas vezes estes sintomas são até mais incapacitantes e afetam mais a qualidade de vida do que os sintomas motores (SCHAPIRA; CHAUDHURI; JENNER, 2017). Os inibidores da acetilcolinesterase têm uma ação importante nos sintomas cognitivos da DP, provavelmente pela perda de aferências colinérgicas do núcleo basal de Meynert (CONNOLLY; FOX, 2014). Para o controle da psicose o tratamento mais eficaz é com a clozapina. Todos os outros antipsicóticos podem piorar o parkinsonismo, a exceção da quetiapina. Mais recentemente foi liberado nos Estados Unidos o primeiro antipsicótico desenvolvido especificamente para a DP, pimavanserina, que apresenta ação de um agonista inverso dos receptores 5-HT<sub>2A</sub>, ressaltando a importância do mecanismo serotoninérgico na patogênese da psicose na DP (HAWKINS; BERMAN, 2017). Apesar da depressão ser muito frequente nos pacientes com DP, ainda há dúvidas quanto a sua fisiopatologia ser a mesma da encontrada em pacientes com outra etiologia para a depressão. Apesar dos paciente responderem a várias classes de antidepressivos, o corpo maior de evidência se concentra no uso de antidepressivos tricíclicos para o seu tratamento (CONNOLLY; FOX, 2014).

Os sintomas disautonômicos são mais frequentes nas fases avançadas da doença e o tratamento farmacológico é amplamente focado em alvos do sistema nervoso autônomo (POEWE et al., 2017). No tratamento da hipotensão ortostática, as opções incluem o mineralocorticoide fludrocortisona e agentes adrenérgicos como midodrina. Para o tratamento da urgeincontinência urinária, agentes muscarínicos são utilizados como a oxibutinina e para a constipação intestinal, pode-se lançar mão de drogas prócinéticas como a domperidona e macrogol (CONNOLLY; LANG, 2014).

Uma outra modalidade de tratamento da DP é a terapia cirúrgica. As técnicas inicialmente descritas na década de 50, consistiam na lesão de alvos específicos nos núcleos da base que melhoravam os sintomas motores. O alvos comumente utilizados eram o globo pálido interno (palidotomia) e tálamo (talamotomia) (LEE et al., 2018). Esta abordagem terapêutica, no entanto, apresentava algumas desvantagens: só podia ser realizada de forma unilateral pelo risco de efeitos colaterais graves, como a anartria, quando feita de forma bilateral, além de se tratar de procedimento irreversível. Posteriormente houve o surgimento de uma nova modalidade cirúrgica, onde não haveria necessidade de uma ablação, mas sim uma modulação do funcionamento das estruturas em questão: a estimulação cerebral profunda (ECP).

### 2.3 Estimulação cerebral profunda

A estimulação cerebral profunda para o tratamento dos distúrbios do movimento é uma opção terapêutica relativamente nova no contexto da história da DP. No final da década de 1980 a estimulação talâmica foi proposta como uma alternativa às cirurgias ablativas para o tratamento do tremor (BENABID et al., 1991). Em modelos animais tratados com MPTP, tanto lesões do NST (BERGMAN; WICHMANN; DELONG, 1990) como sua estimulação (A. et al., 1993) levavam a melhora dos sintomas parkinsonianos. O grande passo que levou a implementação da ECP foi dado em 1993, com um trabalho relatando a melhora em humanos com DP e ECP no NST (LIMOUSIN; BENABID, 1995). A premissa na qual se baseia a ECP é a de que a estimulação com corrente elétrica de alta frequência (100-200 Hz) através do implante de um eletrodo por técnicas estereotáxicas, teria o mesmo efeito de uma ablação da estrutura alvo, sem as desvantagens de tal. Desde então vários trabalhos tem mostrado o efeito benéfico do procedimento no tratamento de pacientes com DP e complicações motoras, como discinesia e *wearing-off*, sendo hoje um método já bem estabelecido (FOX et al., 2018). A melhora relacionada a ECP está diretamente ligada à resposta que o paciente apresentava a levodopa no pré-operatório. Pacientes com sintomas que melhoravam pouco com a medicação, tem uma baixa probabilidade de melhorarem com a ECP. A única exceção a esta regra são os pacientes que têm tremor refratário a levodopa. Nestes casos, a ECP pode ajudar a controlar o tremor, a despeito da pouca resposta ao medicamento (POEWE et al., 2017).

O sistema de ECP é composto de várias subpartes que necessitam estar em perfeitas condições para um bom funcionamento. Utiliza-se um gerador de pulso implantável na região subcutânea do tórax do paciente, responsável pelo controle dos parâmetros de estimulação e por albergar a bateria. Através de um programador posicionado sobre o local onde fica o gerador, o médico pode ajustar os parâmetros da estimulação nas visitas ao consultório. São eles a voltagem, largura de pulso, frequência e contato ativo. Este gerador é conectado a dois eletrodos inseridos no alvo cerebral através de fios conectores que ascendem do tórax pela região cervical em um trajeto tunelizado pelo subcutâneo. Cada eletrodo possui 4 contatos, com espaço entre eles variável de acordo com o modelo, que podem ser selecionados isoladamente ou em combinação para o resultado terapêutico desejado. A primeira parte da

cirurgia é feita com o paciente acordado, sob anestesia local, pois, após o implante dos eletrodos, o sistema é ligado e realizado um exame físico motor para observar a melhora clínica ou o aparecimento de efeitos colaterais que obriguem o reposicionamento dos eletrodos. Em seguida, o paciente é colocado sob anestesia geral e procede-se o implante do gerador com os fios conectores.

Por ser um procedimento estereotáxico, a localização do alvo anatômico se faz através da realização de uma RNM de crânio no pré-operatório para a visualização direta ou indireta da estrutura que se quer estimular. As coordenadas do alvo obtidas através de um *software* radiológico são transpostas para um arco estereotáxico fixado ao crânio do paciente no dia do procedimento. Para maior acurácia da localização do alvo no intraoperatório, pode-se lançar mão de técnicas como a monitorização intraoperatória com microregistro. Esta técnica eletrofisiológica permite a captação da atividade elétrica neuronal e baseia-se no fato de que várias estruturas subcorticais apresentam padrões de disparo diferentes, o que gera uma espécie de assinatura elétrica de cada núcleo. Isso ajuda a corrigir possíveis desvios ocorrido no trajeto dos eletrodos (LOZANO et al., 2018). A desvantagem desta técnica é o aumento do tempo transoperatório com maior risco de infecções e o aumento da taxa de sangramento intracraniano.

A ECP bilateral do NST comprovadamente melhora as atividades de vida diária, com redução da pontuação na parte II da escala de Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS), bem como dos escores motores da parte III da UPDRS entre 50-60% quando comparado com os escores no estado *off* pré-operatório. Além disso, a dosagem das medicações nos pós-operatório é reduzida em média 60%. Isto propicia uma redução das discinesias entre 60-70%, bem como uma redução das flutuações motoras, com redução do tempo em *off* de 70% (DEUSCHL; AGID, 2013). Por exemplo, em um grande trabalho com 255, desenhado para comparar o efeito da ECP versus o tratamento medicamentoso apenas, com um seguimento de 6 meses, o grupo de pacientes na ECP teve um aumento do tempo em *on* diário sem discinesias importantes de 4,6 horas em relação aos controles. Além disso, a UPDRS motora teve uma melhora de pelo menos 5 pontos em 71% dos pacientes com ECP contra 32% no grupo medicação. Entretanto, a chance de complicação no grupo da ECP foi 3,8 vezes maior (WEAVER, 2009). Vários trabalhos também mostram a melhora da qualidade de vida nos pacientes que possuem complicações motoras importantes submetidos a ECP comparados com o tratamento medicamentoso (DEUSCHL; AGID, 2013).

A ECP não tem um efeito benéfico em todos os aspectos da doença. Alguns sintomas não apresentam melhora ou podem até piorar. Estes sintomas geralmente são sintomas axiais, cognitivos e psiquiátricos (BRONSTEIN et al., 2011). Pacientes em fases muito avançadas da doença não se beneficiam da cirurgia, pois já apresentam alterações cognitivas relevantes e alterações importantes na deglutição, fala e manutenção da postura, condições que podem piorar com a ECP. Ou seja, existe um período da DP em que é possível a indicação cirúrgica, que não é nem muito precoce, quando ainda há boa resposta ao tratamento medicamentoso, nem muito tardio, quando não há mais benefício significativo com a cirurgia. Esta janela de tempo para o procedimento cirúrgico vem cada vez mais sendo deslocada para fases mais precoces da doença, a medida que estudos mostram que candidatos mais jovens e com doença menos avançada obtém melhora da qualidade de vida se comparado ao tratamento apenas medicamentoso (SCHUEPBACH et al., 2013).

O candidato ideal à cirurgia seria então o paciente portador de DP, com pelo menos 5 anos de doença, tempo necessário para observar o surgimento de características clínicas atípicas, que apontariam para um outro diagnóstico, que apresentem complicações motoras relacionadas ao tratamento, mas que não tenham ainda desenvolvido quadro cognitivo importante, alterações psiquiátricas graves, como depressão e psicose, ou alterações axiais e de marcha significativas. O paciente candidato a cirurgia deve ser submetido a uma avaliação clínica rigorosa que inclui uma história clínica e exame físico detalhados, além de avaliação psiquiátrica e neuropsicológica (DEFER et al., 1999). Pacientes que apresentem comorbidades clínicas importantes, como cardiopatia e insuficiência renal graves, diabetes mellitus e hipertensão arterial descompensadas não devem ser operados devido ao alto risco cirúrgico. Um ponto crucial na avaliação pré-operatória desses paciente é mensurar o grau de resposta a levodopa, também chamado de teste de desafio à levodopa. Os paciente são instruídos a não tomar suas medicações antiparkinsonianas desde a noite anterior a sua avaliação e devem comparecer ao hospital pelo menos 12 horas desde a última tomada das medicações. São, então, avaliados utilizando-se a UPDRS em seu estado *off*. São submetidos a uma dose de levodopa equivalente a sua dose matinal e aguarda-se o efeito da droga, em média 1 hora (DEFER et al., 1999). Novamente é aplicado a UPDRS, agora no estado clínico *on*, e registra-se a porcentagem de melhora motora. Melhora acima de 33% é considerada uma boa resposta e isto parece ser o principal preditor de sucesso da ECP (WELTER et al., 2002). Este critério deve ser utilizado a todos os candidatos à cirurgia com exceção daqueles onde a indicação cirúrgica seja o tremor refratário a levodopa (HAMANI et al., 2005).

Na DP, além do NST o globo pálido interno (GPi) pode também ser utilizado como um alvo terapêutico. Ao longo dos anos tem existido um grande debate sobre a preferência entre os dois alvos, sem uma resposta clara. Estudos randomizados têm obtido resultados conflitantes quanto a eficácia a longo prazo no controle motor entre os alvos (MONTGOMERY et al., 2013; ODEKERKEN et al., 2013, 2016). Em um estudo com 299 pacientes, foi analisado o desfecho após 24 meses de ECP no NST versus GPi. Não houve diferença na parte III da UPDRS entre os grupos, mas pacientes do NST necessitavam menor dose de medicações que o do Gpi. Além disso, a velocidade de processamento visuoespacial foi menor, bem como a incidência de depressão foi maior no grupo do NST. Ao passo que no grupo do GPi houve melhora dos escores de depressão. Não houve diferença nas taxas de complicações entre os grupos (FOLLETT et al., 2010). Portanto existem algumas vantagens e desvantagens diferentes para cada alvo. O NST favorece uma redução significativa das medicações no pós-operatório. Enquanto que o GPi parece ter uma menor influência negativa sobre a cognição, mas não propicia uma redução significativa das medicações e requer uma maior voltagem de estimulação por ser uma estrutura maior, consumindo mais a bateria do estimulador (MIRZA et al., 2017). Atualmente, existe um maior tendência de se escolher o NST como alvo.

A ECP é uma terapia complexa que requer um alto grau de *expertise* tanto da equipe neurocirúrgica quanto da clínica para a obtenção dos melhores resultados. As suas taxas de complicações são consideradas baixas, mas não desprezíveis. Os efeitos adversos graves mais comuns são o sangramento intracraniano (2,2% dos casos) e as complicações relacionadas ao aparelho (fratura e migração do eletrodo, infecção, etc.) Pneumonia também é vista no pós-operatório imediato em aproximadamente 0,6% dos casos. A taxa de mortalidade geral da cirurgia gira em torno de 0,4%, principalmente decorrente de infecções pulmonares e tromboembolismo (VOGES et al., 2007). Estas complicações são mais propensas a ocorrerem em paciente idosos e com múltiplas comorbidades clínicas, tornando a seleção dos pacientes elegíveis para a cirurgia um ponto crucial no bom desfecho.

Até o presente, o mecanismo pelo qual a ECP funciona não é bem compreendido. Os neurônios funcionam através de um ciclo de despolarização, com a produção do potencial de ação, seguido de uma fase de repolarização. Esta reposta fisiológica parece ser inibida com ECP de alta frequência (130-185Hz) (HAMANI et al., 2017). Apenas os apêndices neuronais produzem um potencial de ação quando uma estimulação de alta frequência está em curso. Em última análise as regiões estimuladas atingem um novo estado dinâmico, com correntes

iônicas alteradas, mecanismos não-sinápticos, excessivos níveis extracelulares de neurotransmissores e mudanças no microambiente que favorecem o desenvolvimento de plasticidade (FLORENCE et al., 2016). De uma maneira simplista a ECP induz uma despolarização de axônios e uma inibição do corpo celular (HAMANI et al., 2012). Um outro mecanismo proposto de funcionamento seria a modulação de fibras aferentes, eferentes ou que estão apenas passando pela região estimulada. Isso ajudaria a explicar os efeitos em locais distantes do sítio estimulado (KRINGELBACH et al., 2007). Um achado neurofisiológico encontrado na DP são as oscilações no circuito córtico-basal na faixa beta (15-30 Hz) (MALLET et al., 2008). Esse acoplamento entre o córtex e os núcleos da base nesta frequência está associado a presença de bradicinesia e tremor em modelos animais e humanos (MAGARIÑOS-ASCONE et al., 2000). Há estudos mostrando que o tratamento de reposição dopaminérgica melhora os sintomas motores ao mesmo tempo que reduz estas oscilações na faixa beta e este efeito também é visto quando se aplica a ECP de alta frequência (KUHN et al., 2008). Portanto, reduzir as frequências de funcionamento patológicas nos núcleos da base parece ser um mecanismo importante da terapia de ECP.

### **2.3 Estimulação cerebral profunda e resposta a levodopa**

Krack e colaboradores estudaram 49 pacientes com DP submetidos a ECP do NST e evidenciaram benefício sustentado da terapia, mas piora dos escores motores da UPDRS parte III em 5 anos quando comparados a avaliação pós-operatória de 1 ano em uso de medicação e ECP ligada (KRACK et al., 2003).

Rodriguez-Oroz e colaboradores em um estudo de seguimento de 4 anos com 69 pacientes com DP e ECP no STN e GPi evidenciaram uma deterioração dos escores da parte III da UPDRS na avaliação de 4 anos em comparação à avaliação em 1 ano com os pacientes em uso de ECP e medicação. No grupo dos pacientes cujo o alvo foi o STN, houve um decréscimo significativo nas doses das medicações após ECP em relação ao pré-operatório (RODRIGUEZ-OROZ et al., 2005).

Em um estudo desenvolvido com o objetivo primário de avaliar a resposta à levodopa em 33 pacientes submetidos a ECP do NST em um seguimento de 5 anos, os autores acharam

uma piora dos escores da parte III da UPDRS nas avaliações sequenciais com 3 e 5 anos quando em uso apenas da medicação e com a ECP desligada. Quando as avaliações foram feitas com a ECP ligada e uso das medicações não houve deterioração dos escores com o tempo. Os autores postularam que houve uma perda de efeito da levodopa com o tempo, mas não conseguiram determinar se por um efeito direto da estimulação ou pela própria progressão da doença, uma vez que não havia um grupo controle no estudo. Interessantemente, a manutenção da resposta clínica quando se avalia os pacientes com a ECP ligada sugere que essa modalidade terapêutica atue por mecanismos diversos da levodopa (PIBOOLNURAK et al., 2007).

Além disso, alguns relatos de casos chamam a atenção para crises acineto-rígidas em pacientes submetidos cronicamente a ECP do NST. Este fato ocorre quando, por algum motivo, o paciente tem a estimulação cerebral interrompida. O primeiro autor a chamar atenção para esse fato foi Hariz quando descreveu 2 casos de pacientes em uso crônico de ECP do NST que tiveram seus dispositivos desligados involuntariamente por um malfuncionamento e apresentaram um quadro clínico de acinesia importante que reverteu completamente após o religamento do sistema (HARIZ, 2001).

Neuneier descreveu um caso de um paciente de 77 anos com ECP do NST com boa resposta por 5 anos e que teve a bateria esgotada. Enquanto esperava a troca da bateria, apresentou uma infecção cutânea e desenvolveu um quadro de rigidez e acinesia grave, com elevação da temperatura corpórea (41 graus celsius) e elevação de enzimas musculares. Os sintomas compatíveis com uma síndrome neuroléptica maligna não melhoraram com a reposição dopaminérgica ou com a restituição da ECP e o paciente evoluiu com coagulação intravascular disseminada e óbito (NEUNEIER et al., 2013).

Reuter relatou uma serie de 3 casos de pacientes submetidos a ECP crônica do NST com boa resposta e que tiveram infecção dos sistemas de estimulação, os quais tiveram de ser removidos para o tratamento adequado. Os pacientes desenvolveram um quadro grave de uma crise acinético-rígida, ficando acamados e com disfagia importante. Apesar de tratados com doses altas de diversas medicações antiparkinsonianas não apresentaram qualquer melhora clínica. Um paciente teve sua infecção controlada com antibióticos e foi reimplantado um novo sistema de ECP com retorno a seu estado anterior ao evento. Os outros 2 pacientes foram a óbito por infecção pulmonar grave e não chegaram a ter a ECP restaurada (REUTER et al., 2015).

Rajan descreveu uma série de 2 casos de pacientes com DP tratados cronicamente com ECP do NST com boa evolução e que tiveram uma interrupção abrupta da estimulação pela depleção da bateria. Os 2 pacientes desenvolveram um quadro rígido-acinético grave, sem resposta a doses altas das medicações dopaminérgicas. Todos os paciente recuperaram completamente após a troca de suas baterias e reestabelecimento da ECP (RAJAN et al., 2016).

Da mesma forma, há relatos de crises acineto-rígidas em pacientes com DP, sem ECP, que vinham em terapia medicamentosa e que passaram por situações de estresse metabólico, como infecções, traumas e cirurgias (ONOFRJ; THOMAS, 2005). A diferença é que nos pacientes sem ECP, quando essa crise ocorre, há melhora quando da administração de terapia dopaminérgica em altas doses.

Estes dados sugerem que possa haver uma “resistência” à levodopa após alguns anos de ECP no NST. Os mecanismos que poderiam estar envolvidos nisso seriam uma alteração de circuitos neuronais após a estimulação cerebral crônica, decorrentes da significativa redução da dose de levodopa cronicamente no pós-operatório, ou mesmo, ser fruto da evolução da doença (PIBOOLNURAK et al., 2007).

Em um recente trabalho, Reuter e colaboradores chamam a atenção para a síndrome de retirada da ECP, como uma condição rara, mas ameaçadora à vida que aconteceria em pacientes com longa duração de doença e tempo de uso da ECP. A síndrome seria caracterizada por um estado acinético grave, refratário às medicações, com sintomas axiais, como disfagia, necessitando uso de alimentação por sonda e necessitando de cuidados críticos em ambiente de terapia intensiva. Ele relata 5 casos com um tempo médio de uso da ECP de 11,4 anos e tempo médio de doença de 26,4 anos que tiveram a ECP interrompida por infecção no sistema. Os escores médios da UPDRS parte III eram de 38 pontos, antes da parada da ECP e subiram para 78,4 pontos após a cessação da ECP, apesar da terapia dopaminérgica otimizada. Após o reimplante do sistema de ECP, todos os pacientes se recuperaram com uma redução dos escores médios da UPDRS para 40 pontos (REUTER et al., 2018).

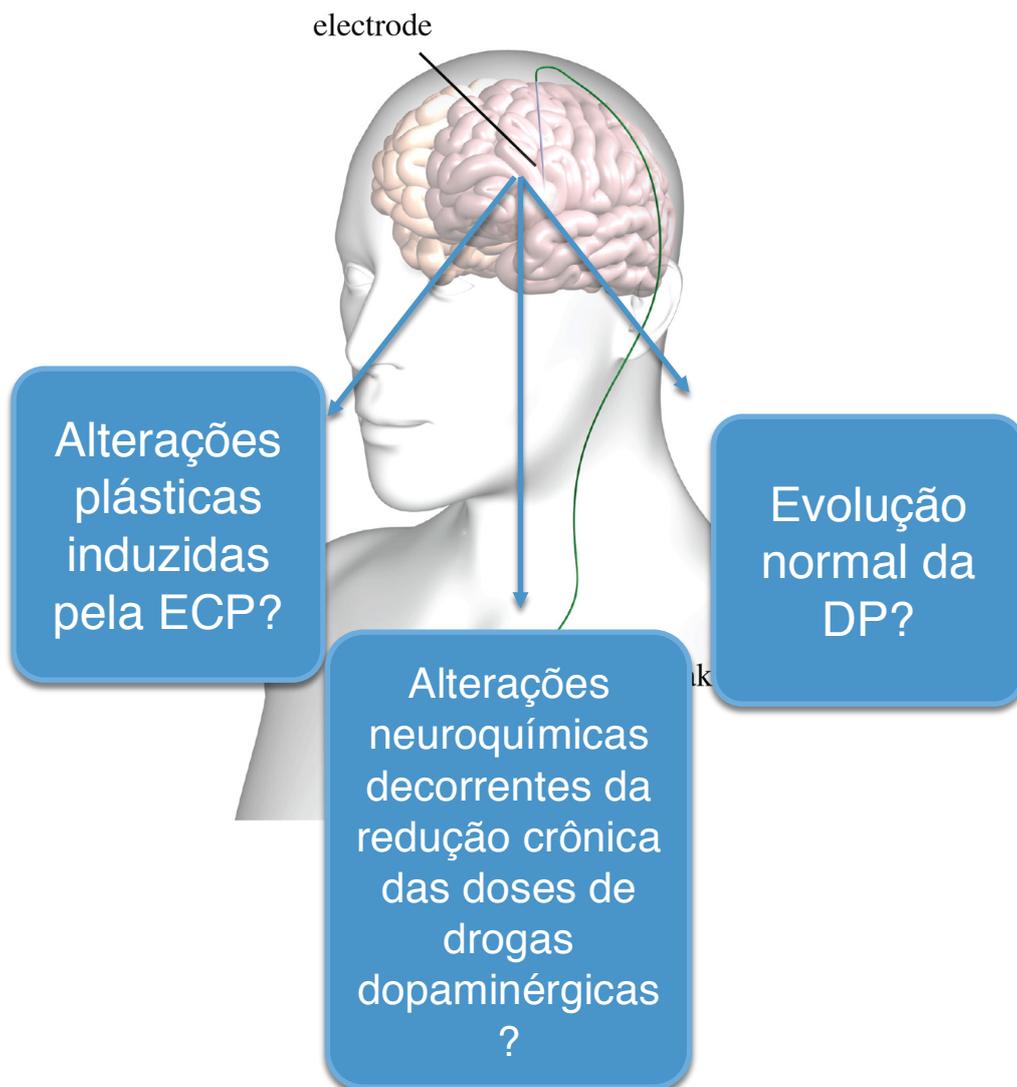
Em um outro relato de caso, Lenka descreve um paciente de 51 anos submetido a ECP do NST com sucesso que após 5 anos, começou a ter piora dos sintomas parkinsonianos. O paciente foi avaliado no hospital no estado *off* sem medicações e após uma dose de 200 mg de

levodopa e 2 mg de pramipexol com a ECP ligada e desligada. Apesar de ter uma melhora de 70% nos escores motores da UPDRS com a ECP ligada, ao testar somente o efeito da levodopa houve melhora muito pequena, de 8%, em um paciente que outrora respondia muito bem a medicação. Os autores chamam a atenção para o fato desta aparente dissociação entre a preservação do efeito terapêutico da ECP, mas não da levodopa. Os autores sugerem que isso possa ser decorrente da própria progressão da doença, de uma plasticidade induzida pela ECP com redução de receptores dopaminérgicos ou uma dessensibilização dos receptores pela redução das doses das medicações propiciadas pela ECP (LENKA et al., 2018).

### 3. MARCO CONCEITUAL

. \* Observação clínica de que em pacientes que deixam de receber subitamente ECP (após estimulação crônica) e apresentam agudização grave dos sintomas motores da DP, há uma resposta baixa ou quase ausente à levodopa;

\* Diminuição da resposta à levodopa após anos de estimulação cerebral profunda.



**Figura 3.** Marco conceitual esquemático. Elaborado por Oliveira (2018)

#### 4. JUSTIFICATIVA

A ECP é um método amplamente utilizado atualmente no tratamento da DP e seu benefício já foi comprovado em estudos de seguimento a longo prazo. O seu efeito terapêutico é tido como apenas sintomático e reversível com o fim da estimulação. Entretanto, há ensaios clínicos de seguimento longo, mostrando que após alguns anos de ECP a resposta a levodopa é diminuída. Por serem estudos longitudinais, onde o paciente é comparado com ele mesmo após alguns anos, essa perda de resposta poderia ser decorrente da própria evolução da doença. Além disso vários relatos de caso apontam para um quadro grave acinético-rígido após a interrupção da ECP, não responsivo às medicações e que melhora com o restabelecimento da estimulação. Evidências de que talvez a ECP possa estar induzindo alterações cerebrais que causem uma redução da resposta à terapia medicamentosa, merecem maior investigação e põe em risco o status de reversibilidade desta modalidade terapêutica.

Para determinar se esta diminuição de resposta à levodopa deve-se a fatores relacionados a ECP ou à progressão da doença faz-se necessário comparar pacientes com DP operados com não submetidos à cirurgia de ECP, com características clínicas semelhantes da doença, quanto à resposta à levodopa.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo primário**

# Verificar se há diferença na resposta à levodopa em pacientes com DP com e sem ECP do NST após a suspensão das medicações anti-parkinsonianas por mais de 12 horas e do desligamento da estimulação cerebral.

### **5.2 Objetivos secundários**

# Verificar se há alguma variável clínica e demográfica que esteja associada a um maior risco de diminuição do efeito da levodopa nos pacientes submetidos a ECP do NST.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

A., Benazzouz et al. Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. **European Journal of Neuroscience**, [s. l.], v. 5, n. 4, p. 382–389, 1993. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L23108592>>

AHLSSKOG, J. E.; MUENTER, M. D. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, [s. l.], v. 16, n. 3, p. 448–458, 2001.

ANTONINI, Angelo et al. Effect of levodopa-carbidopa intestinal gel on dyskinesia in advanced Parkinson's disease patients. **Movement Disorders**, [s. l.], v. 31, n. 4, p. 530–537, 2016.

BARBOSA, Maira Tonidandel et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: A community-based survey in Brazil (the Bambuí Study). **Movement Disorders**, [s. l.], v. 21, n. 6, p. 800–808, 2006.

BENABID, A. L. et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. **The Lancet**, [s. l.], v. 337, n. 8738, p. 403–406, 1991.

BERGMAN, Hagai; WICHMANN, Thomas; DELONG, Mahlon R. Reversal of Experimental Parkinsonism by Lesions of the Subthalamic Nucleus Author ( s ): Hagai Bergman , Thomas Wichmann and Mahlon R . DeLong Published by : American Association for the Advancement of Science Stable URL : <http://www.jstor.org/stable/287>. **Science**, [s. l.], v. 249, n. 4975, p. 1436–1438, 1990.

BOHNEN, N. I. et al. Diagnostic performance of clinical motor and non-motor tests of Parkinson disease: A matched case-control study. **European Journal of Neurology**, [s. l.], v. 15, n. 7, p. 685–691, 2008.

BONIFÁCIO, MARIA JOÃO; PALMA, P NUNO; ALMEIDA, LUÍS; SOARES-DA-SILVA, Patrício. Catechol-O-methyltransferase and Its Inhibitors in Parkinson's Disease. **CNS Drug Reviews**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. 352–379, 2007.

BRAAK, Heiko et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease.pdf. [s. l.], v. 24, p. 197–211, 2003.

BRAAK, Heiko et al. Parkinson's disease: Lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. **Acta Neuropathologica**, [s. l.], v. 113, n. 4, p. 421–429, 2007.

BRONSTEIN, Jeff M. et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease an expert consensus and review of key issues. **Archives of Neurology**, [s. l.], v. 68, n. 2, p. 165–171, 2011.

BRUNDIN, Patrik; ATKIN, Graham; LAMBERTS, Jennifer T. Basic science breaks through: New therapeutic advances in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, [s. l.], v. 30, n. 11, p. 1521–1527, 2015.

CARRIÈRE, Isabelle et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: The 3-city study. **Archives of Internal Medicine**, [s. l.], v. 169, n. 14, p. 1317–1324, 2009.

CHEN-PLOTKIN, Alice S. Unbiased approaches to biomarker discovery in neurodegenerative diseases. **Neuron**, [s. l.], v. 84, n. 3, p. 594–607, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2014.10.031>>

CILIA, Roberto et al. Survival and dementia in GBA -associated Parkinson Disease : the mutation matters . **Annals of Neurology**, [s. l.], v. 80, n. 5, p. 1–38, 2016.

CONNOLLY, Barbara; FOX, Susan H. Treatment of Cognitive, Psychiatric, and Affective Disorders Associated with Parkinson's Disease. **Neurotherapeutics**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 78–91, 2014.

CONNOLLY, Barbara S.; LANG, Anthony E. Pharmacological treatment of Parkinson disease: A review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, [s. l.], v. 311, n. 16, p. 1670–1683, 2014.

- COTZIAS, GC; VAN WOERT, MH; SCHIFFER, LM. Aromatic amino acids and modifications of parkinsonism. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 276, n. 7, p. 374–379, 1967.
- DEFER, Gilles Louis et al. Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). **Movement Disorders**, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 572–584, 1999.
- DELAMARRE, Anna; MEISSNER, Wassilios G. Épidémiologie, facteurs de risque environnementaux et génétiques de la maladie de Parkinson. **Presse Medicale**, [s. l.], v. 46, n. 2, p. 175–181, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2017.01.001>>
- DEUSCHL, Günther; AGID, Yves. Subthalamic neurostimulation for Parkinson's disease with early fluctuations: Balancing the risks and benefits. **The Lancet Neurology**, [s. l.], v. 12, n. 10, p. 1025–1034, 2013.
- DING, Catherine et al. Study of levodopa response in Parkinson's disease: Observations on rates of motor progression. **Movement Disorders**, [s. l.], v. 31, n. 4, p. 589–592, 2016.
- FLORENCE, Gerson et al. Deep Brain Stimulation: More Complex than the Inhibition of Cells and Excitation of Fibers. **Neuroscientist**, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 332–345, 2016.
- FOLLETT, Kenneth A. et al. Pallidal versus Subthalamic Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 362, n. 22, p. 2077–2091, 2010. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0907083>>
- FOX, Susan H. et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. **Movement Disorders**, [s. l.], v. 33, n. 8, p. 1248–1266, 2018.
- GETZ, Sarah J.; LEVIN, Bonnie. Cognitive and Neuropsychiatric Features of Early Parkinson's Disease. **Archives of Clinical Neuropsychology**, [s. l.], v. 32, n. 7, p. 769–785, 2017.
- GOETZ, Christopher G. et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations. **Movement Disorders**, [s. l.], v. 19, n. 9, p. 1020–1028, 2004.
- HAMANI, Clement et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: A systematic review of the clinical literature. **Neurosurgery**, [s. l.], v. 56, n. 6, p. 1313–1321, 2005.
- HAMANI, Clement et al. Deep brain stimulation reverses anhedonic-like behavior in a chronic model of depression: Role of serotonin and brain derived neurotrophic factor. **Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 71, n. 1, p. 30–35, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.08.025>>
- HAMANI, Clement et al. Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation: Basic Concepts and Novel Perspectives. **Eneuro**, [s. l.], v. 4, n. October, p. ENEURO.0140-17.2017, 2017. Disponível em: <<http://eneuro.sfn.org/lookup/doi/10.1523/ENEURO.0140-17.2017>>
- HARADA, Toshihide et al. Clinical features of malignant syndrome in Parkinson's disease and related neurological disorders. **Parkinsonism and Related Disorders**, [s. l.], v. 9, n. SUPPL. 1, 2003.
- HARIZ, M. Once STN DBS, Always STN DBS?-Clinical, Ethical, and Financial Reflections on Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. **Movement Disorders Clinical Practice**, [s. l.], v. 3, n. 3, p. 285–287, 2016. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L608485177%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1002/mdc3.12292>>
- HARIZ, MI; Johansson F. Hardware failure in parkinsonian patients with chronic subthalamic nucleus stimulation is a medical emergency. **Movement Disorders**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 164–182, 2001.
- HAWKINS, Trevor; BERMAN, Brian D. Pimavanserin: A novel therapeutic option for Parkinson disease psychosis. **Neurology. Clinical practice**, [s. l.], v. 7, n. 2, p. 157–162, 2017.

- HESSE, S. et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation on striatal dopaminergic transmission in patients with Parkinson's disease within one-year follow-up. **Journal of Neurology**, [s. l.], v. 255, n. 7, p. 1059–1066, 2008.
- HUGHES, Andrew J. et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. **Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry**, [s. l.], v. 55, p. 181–184, 1992.
- JANKOVIC, Joseph; POEWE, Werner. Therapies in Parkinson's disease. **Current Opinion in Neurology**, [s. l.], v. 25, n. 4, p. 433–447, 2012.
- JELLINGER, Kurt A. Formation and development of Lewy pathology: A critical update. **Journal of Neurology**, [s. l.], v. 256, n. SUPPL. 3, p. 270–279, 2009.
- KALIA, Lorraine V.; BROTCHE, Jonathan M.; FOX, Susan H. Novel nondopaminergic targets for motor features of Parkinson's disease: Review of recent trials. **Movement Disorders**, [s. l.], v. 28, n. 2, p. 131–144, 2013.
- KRACK, Paul et al. Five-Year Follow-up of Bilateral Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Advanced Parkinson's Disease. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 349, n. 20, p. 1925–1934, 2003. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa035275>>
- KRINGELBACH, Morten L. et al. Translational principles of deep brain stimulation. **Nature Reviews Neuroscience**, [s. l.], v. 8, n. 8, p. 623–635, 2007.
- KUHN, A. A. et al. High-Frequency Stimulation of the Subthalamic Nucleus Suppresses Oscillatory Activity in Patients with Parkinson's Disease in Parallel with Improvement in Motor Performance. **Journal of Neuroscience**, [s. l.], v. 28, n. 24, p. 6165–6173, 2008. Disponível em: <<http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.0282-08.2008>>
- LEE, Darrin J. et al. Current surgical treatments for Parkinson's disease and potential therapeutic targets. **Neural regeneration research**, [s. l.], v. 13, n. 8, p. 1342–1345, 2018. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30106037>>. Acesso em: 20 nov. 2018.
- LENKA, Abhishek et al. Implications of secondary unresponsiveness to dopaminergic drugs with preserved response to subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. **Neurology India**, [s. l.], v. 66, n. Supplement, p. S135–S137, 2018. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29503336>>. Acesso em: 2 dez. 2018.
- LIMOUSIN, PATRICIA; POLLAK, PIERRE; BENAZZOUZ, ABDELHAMID; HOFFMANN, DOMINIQUE; LE BAS, JEAN-FRANÇOIS; BROUSSOLLE, EMMANUEL; EDMOND PERRET, JEAN; BENABID, Alim-Louis. Effect on Parkinsonian Signs and Symptoms of Bilateral Subthalamic Nucleus Stimulation. **The Lancet**, [s. l.], v. 345, n. 8942, p. 91–95, 1995.
- LOZANO, Christopher S. et al. Imaging alone versus microelectrode recording–guided targeting of the STN in patients with Parkinson's disease. **Journal of Neurosurgery**, [s. l.], p. 1–6, 2018. Disponível em: <<http://thejns.org/doi/10.3171/2018.2.JNS172186>>
- LUNATI, A.; LESAGE, S.; BRICE, A. The genetic landscape of Parkinson's disease. **Revue Neurologique**, [s. l.], 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.08.004>>
- MAGARIÑOS-ASCONE, Carlos M. et al. Subthalamic neuron activity related to tremor and movement in Parkinson's disease. **European Journal of Neuroscience**, [s. l.], v. 12, n. 7, p. 2597–2607, 2000.
- MAHLKNECHT, Philipp et al. Significance of MRI in diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease. **Neurodegenerative Diseases**, [s. l.], v. 7, n. 5, p. 300–318, 2010.
- MALLET, N. et al. Disrupted Dopamine Transmission and the Emergence of Exaggerated Beta Oscillations in Subthalamic Nucleus and Cerebral Cortex. **Journal of Neuroscience**, [s. l.], v. 28, n. 18, p. 4795–4806, 2008. Disponível em: <<http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.0123-08.2008>>

MIRZA, Shazia et al. Comparison of Globus Pallidus Interna and Subthalamic Nucleus in Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease: An Institutional Experience and Review. **Parkinson's Disease**, [s. l.], v. 2017, 2017.

MONCHI, Oury et al. Cortical activity in Parkinson's disease during executive processing depends on striatal involvement. **Brain**, [s. l.], v. 130, n. 1, p. 233–244, 2007.

MONTGOMERY, E. B. et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: Thirty-six-month outcomes; Turning tables: Should GPi become the preferred DBS target for parkinson disease? **Neurology**, [s. l.], v. 80, n. 2, p. 225–225, 2013. Disponível em: <<http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e3182804657>>

MUENTER, M. D.; TYCE, G. M. L-dopa therapy of Parkinson's disease: plasma L-dopa concentration, therapeutic response, and side effects. **Mayo Clinic proceedings**, England, v. 46, n. 4, p. 231–239, 1971.

NANDIPATI, Sirisha; LITVAN, Irene. Environmental exposures and Parkinson's disease. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 13, n. 9, 2016.

NEUNEIER, Janina et al. Malignant deep brain stimulation-withdrawal syndrome in a patient with Parkinson's disease. **Movement Disorders**, [s. l.], v. 28, n. 12, p. 1640–1641, 2013.

ODEKERKEN, Vincent J. J. et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): A randomised controlled trial. **The Lancet Neurology**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 37–44, 2013.

ODEKERKEN, Vincent J. J. et al. {GPi} vs {STN} deep brain stimulation for {Parkinson} disease: {Three}-year follow-up. **Neurology**, [s. l.], v. 86, n. 8, p. 755–761, 2016.

OLANOW, C. Warren et al. A Double-Blind, Delayed-Start Trial of Rasagiline in Parkinson's Disease. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 361, n. 13, p. 1268–1278, 2009. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0809335>>

OLANOW, C. Warren; OBESO, Jose A.; STOCCHI, Fabrizio. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. **Lancet Neurology**, [s. l.], v. 5, n. 8, p. 677–687, 2006.

ONOFRI, Marco; THOMAS, Astrid. Acute akinesia in Parkinson disease. **Neurology**, [s. l.], v. 64, n. 7, p. 1162–1169, 2005.

PIBOOLNURAK, Panida et al. Levodopa response in long-term bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease. **Movement Disorders**, [s. l.], v. 22, n. 7, p. 990–997, 2007.

POEWE, Werner et al. Mds-Updrs. [s. l.], p. 738–750, 2016. Disponível em: <[https://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/Education/Rating-Scales/MDS-UPDRS\\_Portuguese\\_Official\\_Translation\\_FINAL.pdf](https://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/Education/Rating-Scales/MDS-UPDRS_Portuguese_Official_Translation_FINAL.pdf)>

POEWE, Werner et al. Parkinson disease. **Nature Reviews Disease Primers**, [s. l.], v. 3, p. 1–21, 2017.

POLITIS, Marios. Neuroimaging in Parkinson disease: From research setting to clinical practice. **Nature Reviews Neurology**, [s. l.], v. 10, n. 12, p. 708–722, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2014.205>>

RAJAN, Roopa et al. Malignant Subthalamic Nucleus-Deep Brain Stimulation Withdrawal Syndrome in Parkinson's Disease. **Movement Disorders Clinical Practice**, [s. l.], v. 3, n. 3, p. 288–291, 2016.

REUTER, S. et al. Life-threatening DBS withdrawal syndrome in Parkinson's disease can be treated with early reimplantation. **Parkinsonism and Related Disorders**, [s. l.], n. February, p. 0–1, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.06.035>>

- REUTER, Sigrid et al. Uncoupling of dopaminergic and subthalamic stimulation: Life-threatening DBS withdrawal syndrome. **Movement Disorders**, [s. l.], v. 30, n. 10, p. 1407–1413, 2015.
- RODRIGUEZ-OROZ, M. C. et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: A multicentre study with 4 years follow-up. **Brain**, [s. l.], v. 128, n. 10, p. 2240–2249, 2005.
- SCHAPIRA, Anthony H. V. et al. Assessment of safety and efficacy of safinamide as a levodopa adjunct in patients with Parkinson disease and motor fluctuations a randomized clinical trial. **JAMA Neurology**, [s. l.], v. 74, n. 2, p. 216–224, 2017.
- SCHAPIRA, Anthony H. V.; CHAUDHURI, K. Ray; JENNER, Peter. Non-motor features of Parkinson disease. **Nature Reviews Neuroscience**, [s. l.], v. 18, n. 7, p. 435–450, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrn.2017.62>>
- SCHUEPBACH, W. M. M. et al. Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 368, n. 7, p. 610–622, 2013. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1205158>>
- SCHÜPBACH, W. M. M. et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: A 5 year follow up. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, [s. l.], v. 76, n. 12, p. 1640–1644, 2005.
- SILVERDALE, Monty A. et al. A detailed clinical study of pain in 1957 participants with early/moderate Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, [s. l.], n. June, p. 1–6, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.06.001>>
- ST LOUIS, Erik K.; BOEVE, Bradley F. REM Sleep Behavior Disorder: Diagnosis, Clinical Implications, and Future Directions. **Mayo Clinic Proceedings**, [s. l.], v. 92, n. 11, p. 1723–1736, 2017.
- STERN, Matthew B.; LANG, Anthony; POEWE, Werner. Toward a redefinition of Parkinson's disease. **Movement Disorders**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 54–60, 2012.
- STOCCHI, Fabrizio; OLANOW, C. Warren. **Obstacles to the Development of a Neuroprotective Therapy for Parkinson's Disease** **Movement Disorders**, 2013.
- SWANSON, Christine R. et al. Plasma apolipoprotein A1 associates with age at onset and motor severity in early Parkinson's disease patients. **Movement Disorders**, [s. l.], v. 30, n. 12, p. 1648–1656, 2015.
- TANNER, CM; Goldman SM. Epidemiology of parkinson's disease. **Neurologic Clinics**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 317–335, 1996. Disponível em: <<http://globalclassactions.stanford.edu/sites/default/files/documents/>>
- TOMLINSON, Claire L. et al. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, [s. l.], v. 25, n. 15, p. 2649–2653, 2010.
- TREGLIA, Giorgio et al. MIBG scintigraphy in differential diagnosis of Parkinsonism: A meta-analysis. **Clinical Autonomic Research**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 43–55, 2012.
- VALERIE VOON, ARPAN R. MEHTA, BM BCH, Mark Hallett. Impulse control disorders in Parkinson's disease: recent advances. **Curr Opin Neurol**, [s. l.], v. 24, n. 4, p. 324–330, 2012.
- VOGES, Jürgen et al. Thirty days complication rate following surgery performed for deep-brain-stimulation. **Movement Disorders**, [s. l.], v. 22, n. 10, p. 1486–1489, 2007.
- WEAVER, F. M. Bilateral Deep Brain Stimulation vs Best Medical Therapy for Patients With Advanced Parkinson Disease: A Randomized Controlled Trial. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, [s. l.], v. 301, n. 1, 2009.
- WELTER, M. L. et al. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. **Brain : a journal of neurology**, England, v. 125, n. Pt 3, p. 575–583, 2002.

WOOTEN, G. F. et al. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, [s. l.], v. 75, n. 4, p. 637–639, 2004.

YU, Qiu Jin et al. Parkinson disease with constipation: Clinical features and relevant factors. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 1–9, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-16790-8>>

ZAPPIA, M. et al. Loss of long-duration response to levodopa over time in PD: implications for wearing-off. **Neurology**, United States, v. 52, n. 4, p. 763–767, 1999.

## 7. ARTIGO – VERSÃO PRELIMINAR

### **Evaluation of the short duration response to levodopa of patients with Parkinson's disease with chronic subthalamic nucleus deep brain stimulation**

### **Avaliação da resposta de curta duração da levodopa em pacientes com doença de Parkinson submetidos à estimulação cerebral profunda crônica no núcleo subtalâmico**

Bruno Samuel Fraiman de Oliveira<sup>1 2</sup>

Sheila Trentin<sup>1 2</sup>

Carlos R. M. Rieder<sup>1 3 4</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre RS, Brasil;

<sup>2</sup>Hospital São Lucas da Pontificia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS);

<sup>3</sup>Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Neurologia, Porto Alegre RS, Brasil;

<sup>4</sup>Universidade Federal Ciências da Saúde, Porto Alegre RS, Brasil.

### **ABSTRACT**

Parkinson's Disease (PD) is the second most prevalent neurodegenerative disease in the world. The disease treatment requires a multidisciplinary approach, involving non-pharmacological therapies, drugs, and, the surgical treatment with deep brain stimulation (DBS). Among the available medications, levodopa is the most efficacious drug in the relief of motor symptoms. Its therapeutical effect consists in a short duration response (SDR) and a long duration response (LDR). The former lasts a few hours and the latter, a

few days. A few studies have been reporting that patients under chronic DBS of the STN present an apparent reduction in the levodopa response. This could be due to the disease progression, the decrease in the dopaminergic medications dosage made possible by the surgery or a direct effect of the brain stimulation. The main objective of this study is to compare the magnitude of the SDR to levodopa in patients submitted to DBS of the STN and medical treatment alone. This is a cross-sectional, *quasi-experimental* study. 14 PD patients treated with STN DBS and 28 treated only with medications but candidates for DBS were selected. Both groups were evaluated with the MDS-UPDRS part III scale during the *off* stage, more than 12 hours with no medications, and in the *on* stage, after 200 mg of levodopa. The surgical treatment group was also evaluated with the DBS off and on. The mean improvement after levodopa in the medical treatment only group was 26,4%  $\pm$  19,2 vs. 23,0%  $\pm$  19,4 in the DBS group. This difference was not statistically significant ( $p=0,59$ ).

**Key Words:** Parkinson's disease; deep brain stimulation; levodopa

## RESUMO

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum. O tratamento desta doença é multidisciplinar, envolvendo terapias não farmacológicas, medicamentos e tratamento cirúrgico através da estimulação cerebral profunda (ECP). Dentre as medicações, a levodopa configura-se como o fármaco mais eficaz no controle dos sintomas motores. O efeito terapêutico da levodopa consiste em uma resposta de curta duração (RCD) e em uma resposta de longa duração (RLD). A primeira dura cerca de algumas horas após a dose e a segunda, alguns dias. Alguns estudos têm reportado que os pacientes submetidos cronicamente a ECP do núcleo subtalâmico (NST) apresentam uma aparente redução da resposta à levodopa. Isto poderia dar-se pela progressão da própria patologia, pela redução das doses das medicações propiciada pela cirurgia ou por um efeito direto da estimulação cerebral. O objetivo principal deste trabalho é comparar a magnitude da resposta de curta duração à levodopa entre os pacientes com DP, tratados apenas com medicamentos e os tratados com fármacos e ECP do NST. Trata-se de um estudo transversal, *quasi-experimental* em que foram selecionados, 14 pacientes com DP que foram submetidos a ECP do NST e 28

pacientes que foram tratados apenas com o regime medicamentoso e que são candidatos a ECP. Ambos os grupos foram examinados e pontuados conforme a parte III da escala de MDS-UPDRS no estado motor *off*, após mais de 12 horas sem medicações, e no estado *on*, após uma dose de 200mg de levodopa. Os pacientes da ECP foram ainda avaliados com a ECP ligada e desligada. A média de melhora do grupo de tratamento medicamentoso apenas foi de 26,4% ± 19,4 vs. 23,0% ± 19,2 do grupo da ECP. Essa diferença não foi estatisticamente significativa (p=0,59).

**Palavras-chave:** doença de Parkinson; estimulação cerebral profunda; levodopa

## INTRODUCTION

Parkinson's Disease (PD) is the second most prevalent neurodegenerative disorder with an estimated prevalence around 3% in the elderly population (BARBOSA et al., 2006). The cardinal symptoms of the disease are motor features: bradykinesia, rigidity, rest tremor and postural instability (HUGHES et al., 1992). But many non-motor symptoms are now recognized and, generally, bringing a more detrimental effect for the quality of life than the motor symptoms, like hyposmia, constipation and depression (SCHAPIRA; CHAUDHURI; JENNER, 2017). The pathological hallmark of the disease is the  $\alpha$ -synuclein aggregates forming Lewy bodies, an intracitoplasmatic inclusion. The neurodegenerative process leads to a dopaminergic deficit in the nigrostriatal pathway (STERN; LANG; POEWE, 2012). PD remains a disease with no neuroprotective treatment. It's treatment is based on a non-pharmacological approach, pharmacological therapy and surgical treatment (JANKOVIC; POEWE, 2012).

The pharmacological treatment is mainly comprised of drugs that replenish the dopaminergic deficit. There are many classes of drugs available nowadays, but the mainstay of the treatment is based on levodopa (JANKOVIC; POEWE, 2012). Levodopa preparations were initially used in the 60's by Cotzias and is the most single effective drug until today. Eventually all patients will require to use levodopa some point on his disease. It has a short duration response (SDR) tied to its pharmacokinetics of a few hours and a long duration response (LDR) of a few hours to days related to the endogenous production of dopamine by the

substantia nigra (AHLISKOG; MUENTER, 2001). As the disease progresses the LDR tends to diminish and the SDR becomes more evident (ZAPPIA et al., 1999). Although highly efficacious, the chronic use of levodopa gives rise to many motor complications, mainly dyskinesias and motor fluctuations (wearing-off), posing an additional challenge to the treatment in moderate to advanced disease stages (JANKOVIC; POEWE, 2012).

Deep brain stimulation is an option in those patients with motor complications. It's an stereotaxic procedure which targets the subthalamic nucleus (STN) or the globus pallidus internus (GPi) (LEE et al., 2018). It has been proven as an effective treatment in the short and long term. It can reduce the Unified Parkinson's Disease Motor Scores (UPDRS) up to 70%, reducing dyskinesias and dopaminergic medications intake (DEUSCHL; AGID, 2013). But there are some data pointing to a decrease on the levodopa response on patients after chronic use of STN DBS (KRACK et al., 2003; PIBOOLNURAK et al., 2007; RODRIGUEZ-OROZ et al., 2005). Many other case reports in the literature describe patients with a life-threatening loss of response to levodopa after suddenly interrupting DBS (HARIZ, 2001; NEUNEIER et al., 2013; RAJAN et al., 2016; REUTER et al., 2018, 2015).

In our work we sought to compare the SDR to levodopa in PD patients with chronic STN DBS versus medical treatment alone.

## **METHODS**

### **Participants**

Patients with PD who had undergone bilateral STN DBS for at least 1 year and patients on medical treatment only who were candidates for STN DBS were selected from the Movement Disorder Clinic at *Hospital de Clínicas de Porto Alegre*. Exclusion criteria were: patients whose indication for DBS were levodopa resistant tremor and patients who did not wish to voluntarily participate in the research. The study was approved by the local ethics committee and all participants gave written informed consent. Participants were selected during the period between 2017 and 2018.

## **Instruments and procedures**

At the day of recruitment, identification, demographic information and clinical data were taken. Age, years of education, age at disease onset, disease duration, time of DBS usage, DBS parameters, medications in use were recorded in a file. Levodopa equivalent daily dose (LEDD) was calculated according to a previous formula (TOMLINSON et al., 2010).

Patients were requested to stop all antiparkinsonian medications the night before the clinical evaluation. They were examined on the noon period (>12 hours without medications). The motor examination was scored according to the Movement Disorders Society – Unified Parkinson Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) part III (POEWE et al., 2016).

Patients in the medical therapy only group were examined in the off state (MED OFF) and 1 hour after a 200 mg dose of levodopa (MED ON). Patients in the DBS group were examined in 4 conditions: without medications and with DBS turned on (Med OFF / DBS ON), then after stimulation was switched off (MED OFF / DBS OFF), 1 hour after 200 mg of levodopa (MED ON / DBS OFF) and finally after stimulation switched on again (MED ON / DBS ON). The time interval after each stimulation status change and the motor examination was 10 minutes.

The Hoehn and Yarh disease staging was scored for each patient in the MED OFF and MED ON settings (GOETZ et al., 2004) .

## **Statistical Analysis**

Statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS version 18.0) with a significance level of 5% ( $p \leq 0.05$ ). Continuous variables were reported as the mean and standard deviation. Categorical variables were described by the absolute and relative frequencies.

To compare the improvement means of the MDS-UPDRS part III scores between the two groups a student *t* test was used, since the means had a normal distribution.

To establish if there was any difference regarding the demographic and disease characteristics between the groups the variables, age, disease duration, age at onset, years of education and LEDD were compared using a student *t* test for normally distributed variables and Mann-Whitney U test for non-normally distributed variables. For sex differences between groups a chi-square test was used.

To detect if there was any secondary variable that correlates with results of the motor improvement a linear regression was used with the following variables: age at onset, disease duration, LEDD and MDS-UPDRS part III off scores. A covariance analysis (ANCOVA) was used to control for possible confounding covariates.

## RESULTS

Forty-two PD patients were enrolled in the study. Twenty-eight patients in the medical therapy-only group and fourteen in the DBS group. The descriptive data of the groups are presented in table 1. The stimulation parameters for the DBS patients are shown in table 2.

| Variables                                | Medical therapy only<br>means<br>(N= 28) | DBS<br>means<br>( N=14) | P<br>value¶ |
|--|--|-------------------------|-------------|
| <b>Age – yr</b>                          | 56.8 ± 8.3                               | 59.3± 7.1               | 0.35        |
| <b>Sex – Males – no. (%)</b>             | 15 (53.6)                                | 10 (71,4)               | 0.33        |
| <b>Years of education - yr</b>           | 6.3 ± 3.2                                | 7.6 ± 4.5               | 0.50        |
| <b>Age at onset - yr</b>                 | 44.1 ± 7.6                               | 41.7 ± 9.5              | 0.38        |
| <b>Disease duration - yr</b>             | 12.8 ± 5.1                               | 17.5 ± 5.2              | 0.01        |
| <b>DBS usage time - yr</b>               | -  | 3.3±2.4                 | -           |
| <b>Levodopa equivalent dose -<br/>mg</b> | 1672 ± 680                               | 1481 ± 663              | 0.18        |
| <b>Hoehn &amp; Yahr †</b>                | 3.4±0.2                                  | 3.1±0.2                 | 0.45        |
| <b>MDS-UPDRS part III †</b>              | 59.6±2.3                                 | 75.7±4.1                | 0.01        |

**Table 1.** Descriptive data of participants (N=42)\*

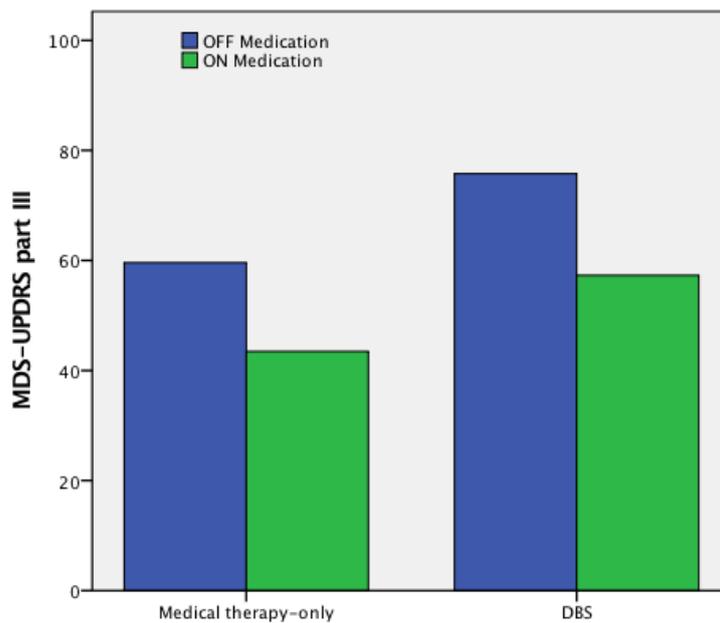
- Plus-minus values are means ±SD
- ¶ Significance level of 5% ( $p \leq 0.05$ )
- † Means of the complete OFF state (MED OFF and DBS OFF)

**Table 2.** Stimulation parameters for the DBS groups

| Parameter                      | Right side | Left side  |
|--------------------------------|------------|------------|
| <b>Contact – most used (%)</b> | 8 (28.5)   | 1 (35.7)   |
| <b>Voltage - mean</b>          | 3.0±0.7    | 2.9±0.6    |
| <b>Pulse width - mean</b>      | 77.1±15.4  | 72.8±15.4  |
| <b>Frequency - mean</b>        | 107.1±33.3 | 107.1±33.3 |

\* Plus-minus values are means ±SD

We compared the means of improvement on the MDS-UPDRS part III scores after the standard 200 mg of levodopa in the medical therapy-only group (MED OFF vs MED ON) versus the DBS group with the stimulation switched off (Med OFF / DBS OFF vs MED ON / DBS OFF) as our primary endpoint (Figure 1). The medical therapy only group improved 26.4%±19.2 and the DBS group improved 23.0%±19.4. This difference was not statistically significant (p=0.59).



Values are means

Values for the DBS group are with stimulation off

**Figure 1.** MDS-UPDRS part III scores for both groups before (OFF medication) and after (ON medication) 200 mg of levodopa.

On the DBS patients, we tested the effect of medication on the MDS-UPDRS part III scores with the DBS ON, showing a significant beneficial effect in this setting (means of MED OFF / DBS ON score:  $55,6 \pm 14,9$  vs MED ON / DBS ON score:  $48,7 \pm 16,2$ ;  $p = 0,01$ ).

Furthermore, we tested the correlation of other variables that could have influence on the improvement after levodopa. We only found a significant inverse correlation between LEDD and levodopa improvement (LEDD:  $r = 0.38$ ,  $p = 0.01$ ; age at disease onset:  $r = 0.18$   $p = 0.25$ ; MDS-UPDRS part III score OFF state:  $r = 0.10$   $p = 0.52$ ; disease duration:  $r = 0.11$ ,  $p = 0.46$ ).

The ANCOVA confirmed that there was an effect of the covariate LEDD on the levodopa improvement [ $F(1,39) = 7.619$ ;  $p = 0.09$ ]. Although, after controlling this covariate there was no change on the levodopa response comparing the groups [ $F(1,39) = 0.901$ ;  $p = 0.34$ ].

## DISCUSSION

DBS is the most common surgical procedure to ameliorate motor symptoms of PD with short and long term benefits recorded in many studies (FOLLETT et al., 2010; JANKOVIC; POEWE, 2012). The main characteristics to predict a good outcome from the procedure is a good response to levodopa, except for patients whose surgical indication was drug-refractory tremor (DEFER et al., 1999). A few follow-up studies of patients who underwent bilateral STN DBS show a decrease on the levodopa improvement, on patients who otherwise had a good response to the medications pre-operatively (KRACK et al., 2003; RODRIGUEZ-OROZ et al., 2005). Interestingly, this loss of benefit from the levodopa is not accompanied by a decrease in the effect of the DBS (PIBOOLNURAK et al., 2007). This suggests that the mechanisms through which the medications and DBS exert their beneficial effects are different.

The decrease on the levodopa response could be due to plastic changes induced by the chronic DBS, disease progression or the medication reduction allowed by the procedure. The disease progression hypothesis could not be ruled out in those follow-up studies since the patients are compared to themselves along the time. Although there is evidence that the SDR to levodopa does not decrease as the disease progresses (DING et al., 2016).

Our study tried to test the SDR to a levodopa challenge of 200 mg in PD patients with and without DBS, with similar disease characteristics, in a practically defined off state (MED OFF and DBS OFF) and 1 hour after receiving the drug (MED ON and DBS OFF) and found no difference between both groups. The cross-sectional study design with two separate groups had the advantage of taking out of the equation the disease progression confounder. Although, in our study, the DBS group had a longer disease duration ( $17.5 \pm 5.2$  vs  $12.8 \pm 5.1$ ;  $p = 0.01$ ) and a higher MDS-UPDRS part III scores ( $75.7 \pm 4.1$  vs  $59.6 \pm 2.3$   $p = 0.01$ ).

We found that the patient LEDD had a negative impact on the levodopa improvement as expected, but even adjusting for this confounding factor, the DBS group did not perform worse on the levodopa response.

There are now many reports in the literature of patients under chronic STN DBS that had an abrupt interruption of stimulation for some reason like infection or battery depletion and develop a life-threatening condition of acute akinesia and hyperpyrexia, needing intensive care treatment, unresponsive to dopaminergic medications and in some patients with a fatal outcome (HARIZ, 2001; LENKA et al., 2018; NEUNEIER et al., 2013; RAJAN et al., 2016; REUTER et al., 2018, 2015).

The definition of acute akinesia in PD is a sudden worsening of UPDRS scores ( $\geq 20$  points) despite the dopaminergic treatment at the usual doses or rescue medication (ONOFRJ; THOMAS, 2005). This situation can happen when a clinically stressful situation occurs to the patient, like an infection, surgery, etc. It occurs at 0.3% of medically treated PD patients (ONOFRJ; THOMAS, 2005). This situation is very similar to the DBS-withdraw syndrome and there is discussion whether they are the same entity or not (RAJAN et al., 2016). In severe cases it can mimic a neuroleptic malignant syndrome with extreme akinesia, hyperthermia and muscle enzymes elevation and in milder cases only a sudden worsening of the parkinsonism and axial symptoms as dysphagia (HARADA et al., 2003). What is common in those reports are the dissociation between the poor dopaminergic medications response and the good overall improvement after DBS restoration in those cases that this could be achieved. Not all patients that suddenly stop STN DBS will develop this condition. The risk factors are unknown but probably longer disease duration and DBS usage could be predisposing conditions (REUTER et al., 2015).

The mechanisms leading to this dangerous situation is currently not known. There is data confirming that there is no reduction at the dopamine transporter in the striatum 1 year after STN DBS (HESSE et al., 2008). It is possible that the DBS cessation is revealing a severe hypodopaminergic state due to large medication decreases after surgery and nigrostriatal

denervation. This together with possible post-synaptic changes in dopamine receptor expression or affinity may be responsible to the extremely low response to dopaminergic drugs when the doses are increased during the akinetic crisis (RAJAN et al., 2016).

This dependency of patients under chronic STN DBS to the stimulation therapy could pose a risk to the reversibility status of this procedure (HARIZ, 2016). It could be a potential factor to consider when indicating a DBS therapy in low-income countries, where there is a big financial problem to change IPG when the battery depletes (HARIZ, 2016).

Our study has several limitations, our sample size was too small to detect a possible difference on the levodopa SDR between the groups, which reduced significantly the study power. In our DBS groups, the patients had a relatively short DBS usage time (3.3 years  $\pm$ 2.4). Long stimulation period seems to be a risk factor for the development of a decrease response to levodopa. We did not have data on dopaminergic medication reduction rates after the surgery to stratify patients taking in consideration this relevant condition. Additional studies are needed with a greater sample size and with patients exposed to DBS for a longer period of time.

## REFERENCES

A., Benazzouz et al. Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. **European Journal of Neuroscience**, [s. l.], v. 5, n. 4, p. 382–389, 1993. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L23108592>>

AHLSSKOG, J. E.; MUENTER, M. D. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, [s. l.], v. 16, n. 3, p. 448–458, 2001.

ANTONINI, Angelo et al. Effect of levodopa-carbidopa intestinal gel on dyskinesia in advanced Parkinson's disease patients. **Movement Disorders**, [s. l.], v. 31, n. 4, p. 530–537, 2016.

BARBOSA, Maira Tonidandel et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: A community-based survey in Brazil (the Bambuí Study). **Movement Disorders**, [s. l.], v. 21, n. 6, p. 800–808, 2006.

BENABID, A. L. et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. **The Lancet**, [s. l.], v. 337, n. 8738, p. 403–406, 1991.

BERGMAN, Hagai; WICHMANN, Thomas; DELONG, Mahlon R. Reversal of Experimental Parkinsonism by Lesions of the Subthalamic Nucleus Author ( s ): Hagai Bergman , Thomas Wichmann and Mahlon R . DeLong Published by : American Association for the Advancement of Science Stable URL :

<http://www.jstor.org/stable/287>. **Science**, [s. l.], v. 249, n. 4975, p. 1436–1438, 1990.

BOHNEN, N. I. et al. Diagnostic performance of clinical motor and non-motor tests of Parkinson disease: A matched case-control study. **European Journal of Neurology**, [s. l.], v. 15, n. 7, p. 685–691, 2008.

BONIFÁCIO, MARIA JOÃO; PALMA, P NUNO; ALMEIDA, LUÍS; SOARES-DA-SILVA, Patrício. Catechol-O-methyltransferase and Its Inhibitors in Parkinson's Disease. **CNS Drug Reviews**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. 352–379, 2007.

BRAAK, Heiko et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease.pdf. [s. l.], v. 24, p. 197–211, 2003.

BRAAK, Heiko et al. Parkinson's disease: Lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. **Acta Neuropathologica**, [s. l.], v. 113, n. 4, p. 421–429, 2007.

BRONSTEIN, Jeff M. et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease an expert consensus and review of key issues. **Archives of Neurology**, [s. l.], v. 68, n. 2, p. 165–171, 2011.

BRUNDIN, Patrik; ATKIN, Graham; LAMBERTS, Jennifer T. Basic science breaks through: New therapeutic advances in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, [s. l.], v. 30, n. 11, p. 1521–1527, 2015.

CARRIÈRE, Isabelle et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: The 3-city study. **Archives of Internal Medicine**, [s. l.], v. 169, n. 14, p. 1317–1324, 2009.

CHEN-PLOTKIN, Alice S. Unbiased approaches to biomarker discovery in neurodegenerative diseases. **Neuron**, [s. l.], v. 84, n. 3, p. 594–607, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2014.10.031>>  
CILIA, Roberto et al. Survival and dementia in GBA -associated Parkinson Disease : the mutation matters . **Annals of Neurology**, [s. l.], v. 80, n. 5, p. 1–38, 2016.

CONNOLLY, Barbara; FOX, Susan H. Treatment of Cognitive, Psychiatric, and Affective Disorders Associated with Parkinson's Disease. **Neurotherapeutics**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 78–91, 2014.

CONNOLLY, Barbara S.; LANG, Anthony E. Pharmacological treatment of Parkinson disease: A review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, [s. l.], v. 311, n. 16, p. 1670–1683, 2014.

COTZIAS, GC; VAN WOERT, MH; SCHIFFER, LM. Aromatic amino acids and modifications of parkinsonism. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 276, n. 7, p. 374–379, 1967.

DEFER, Gilles Louis et al. Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). **Movement Disorders**, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 572–584, 1999.

DELAMARRE, Anna; MEISSNER, Wassilios G. Épidémiologie, facteurs de risque environnementaux et génétiques de la maladie de Parkinson. **Presse Medicale**, [s. l.], v. 46, n. 2, p. 175–181, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2017.01.001>>

DEUSCHL, Günther; AGID, Yves. Subthalamic neurostimulation for Parkinson's disease with early fluctuations: Balancing the risks and benefits. **The Lancet Neurology**, [s. l.], v. 12, n. 10, p. 1025–1034, 2013.

DING, Catherine et al. Study of levodopa response in Parkinson's disease: Observations on rates of motor progression. **Movement Disorders**, [s. l.], v. 31, n. 4, p. 589–592, 2016.

FLORENCE, Gerson et al. Deep Brain Stimulation: More Complex than the Inhibition of Cells and Excitation of Fibers. **Neuroscientist**, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 332–345, 2016.

FOLLETT, Kenneth A. et al. Pallidal versus Subthalamic Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 362, n. 22, p. 2077–2091, 2010. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0907083>>

FOX, Susan H. et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. **Movement Disorders**, [s. l.], v. 33, n. 8, p. 1248–1266, 2018.

GETZ, Sarah J.; LEVIN, Bonnie. Cognitive and Neuropsychiatric Features of Early Parkinson's Disease. **Archives of Clinical Neuropsychology**, [s. l.], v. 32, n. 7, p. 769–785, 2017.

GOETZ, Christopher G. et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations. **Movement Disorders**, [s. l.], v. 19, n. 9, p. 1020–1028, 2004.

HAMANI, Clement et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: A systematic review of the clinical literature. **Neurosurgery**, [s. l.], v. 56, n. 6, p. 1313–1321, 2005.

HAMANI, Clement et al. Deep brain stimulation reverses anhedonic-like behavior in a chronic model of depression: Role of serotonin and brain derived neurotrophic factor. **Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 71, n. 1, p. 30–35, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.08.025>>

HAMANI, Clement et al. Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation: Basic Concepts and Novel Perspectives. **Eneuro**, [s. l.], v. 4, n. October, p. ENEURO.0140-17.2017, 2017. Disponível em: <<http://eneuro.sfn.org/lookup/doi/10.1523/ENEURO.0140-17.2017>>

HARADA, Toshihide et al. Clinical features of malignant syndrome in Parkinson's disease and related neurological disorders. **Parkinsonism and Related Disorders**, [s. l.], v. 9, n. SUPPL. 1, 2003.

HARIZ, M. Once STN DBS, Always STN DBS?-Clinical, Ethical, and Financial Reflections on Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. **Movement Disorders Clinical Practice**, [s. l.], v. 3, n. 3, p. 285–287, 2016. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L608485177%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1002/mdc3.12292>>

HARIZ, MI; Johansson F. Hardware failure in parkinsonian patients with chronic subthalamic nucleus stimulation is a medical emergency. **Movement Disorders**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 164–182, 2001.

HAWKINS, Trevor; BERMAN, Brian D. Pimavanserin: A novel therapeutic option for Parkinson disease psychosis. **Neurology. Clinical practice**, [s. l.], v. 7, n. 2, p. 157–162, 2017.

HESSE, S. et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation on striatal dopaminergic transmission in patients with Parkinson's disease within one-year follow-up. **Journal of Neurology**, [s. l.], v. 255, n. 7, p. 1059–1066, 2008.

HUGHES, Andrew J. et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. **Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry**, [s. l.], v. 55, p. 181–184, 1992.

JANKOVIC, Joseph; POEWE, Werner. Therapies in Parkinson's disease. **Current Opinion in Neurology**, [s. l.], v. 25, n. 4, p. 433–447, 2012.

JELLINGER, Kurt A. Formation and development of Lewy pathology: A critical update. **Journal of Neurology**, [s. l.], v. 256, n. SUPPL. 3, p. 270–279, 2009.

KALIA, Lorraine V.; BROTHIE, Jonathan M.; FOX, Susan H. Novel nondopaminergic targets for motor features of Parkinson's disease: Review of recent trials. **Movement Disorders**, [s. l.], v. 28, n. 2, p. 131–144, 2013.

KRACK, Paul et al. Five-Year Follow-up of Bilateral Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Advanced Parkinson's Disease. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 349, n. 20, p. 1925–1934, 2003. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa035275>>

KRINGELBACH, Morten L. et al. Translational principles of deep brain stimulation. **Nature Reviews Neuroscience**, [s. l.], v. 8, n. 8, p. 623–635, 2007.

KUHN, A. A. et al. High-Frequency Stimulation of the Subthalamic Nucleus Suppresses Oscillatory Activity in

Patients with Parkinson's Disease in Parallel with Improvement in Motor Performance. **Journal of Neuroscience**, [s. l.], v. 28, n. 24, p. 6165–6173, 2008. Disponível em: <<http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.0282-08.2008>>

LEE, Darrin J. et al. Current surgical treatments for Parkinson's disease and potential therapeutic targets. **Neural regeneration research**, [s. l.], v. 13, n. 8, p. 1342–1345, 2018. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30106037>>. Acesso em: 20 nov. 2018.

LENKA, Abhishek et al. Implications of secondary unresponsiveness to dopaminergic drugs with preserved response to subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. **Neurology India**, [s. l.], v. 66, n. Supplement, p. S135–S137, 2018. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29503336>>. Acesso em: 2 dez. 2018.

LIMOUSIN, PATRICIA; POLLAK, PIERRE; BENAZZOUZ, ABDELHAMID; HOFFMANN, DOMINIQUE; LE BAS, JEAN-FRANÇOIS; BROUSSOLLE, EMMANUEL; EDMOND PERRET, JEAN; BENABID, Alim-Louis. Effect on Parkinsonian Signs and Symptoms of Bilateral Subthalamic Nucleus Stimulation. **The Lancet**, [s. l.], v. 345, n. 8942, p. 91–95, 1995.

LOZANO, Christopher S. et al. Imaging alone versus microelectrode recording–guided targeting of the STN in patients with Parkinson's disease. **Journal of Neurosurgery**, [s. l.], p. 1–6, 2018. Disponível em: <<http://thejns.org/doi/10.3171/2018.2.JNS172186>>

LUNATI, A.; LESAGE, S.; BRICE, A. The genetic landscape of Parkinson's disease. **Revue Neurologique**, [s. l.], 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.08.004>>

MAGARIÑOS-ASCONE, Carlos M. et al. Subthalamic neuron activity related to tremor and movement in Parkinson's disease. **European Journal of Neuroscience**, [s. l.], v. 12, n. 7, p. 2597–2607, 2000.

MAHLKNECHT, Philipp et al. Significance of MRI in diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease. **Neurodegenerative Diseases**, [s. l.], v. 7, n. 5, p. 300–318, 2010.

MALLET, N. et al. Disrupted Dopamine Transmission and the Emergence of Exaggerated Beta Oscillations in Subthalamic Nucleus and Cerebral Cortex. **Journal of Neuroscience**, [s. l.], v. 28, n. 18, p. 4795–4806, 2008. Disponível em: <<http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.0123-08.2008>>

MIRZA, Shazia et al. Comparison of Globus Pallidus Interna and Subthalamic Nucleus in Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease: An Institutional Experience and Review. **Parkinson's Disease**, [s. l.], v. 2017, 2017.

MONCHI, Oury et al. Cortical activity in Parkinson's disease during executive processing depends on striatal involvement. **Brain**, [s. l.], v. 130, n. 1, p. 233–244, 2007.

MONTGOMERY, E. B. et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: Thirty-six-month outcomes; Turning tables: Should GPi become the preferred DBS target for parkinson disease? **Neurology**, [s. l.], v. 80, n. 2, p. 225–225, 2013. Disponível em: <<http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e3182804657>>

MUENTER, M. D.; TYCE, G. M. L-dopa therapy of Parkinson's disease: plasma L-dopa concentration, therapeutic response, and side effects. **Mayo Clinic proceedings**, England, v. 46, n. 4, p. 231–239, 1971.

NANDIPATI, Sirisha; LITVAN, Irene. Environmental exposures and Parkinson's disease. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 13, n. 9, 2016.

NEUNEIER, Janina et al. Malignant deep brain stimulation-withdrawal syndrome in a patient with Parkinson's disease. **Movement Disorders**, [s. l.], v. 28, n. 12, p. 1640–1641, 2013.

ODEKERKEN, Vincent J. J. et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): A randomised controlled trial. **The Lancet Neurology**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 37–44, 2013.

ODEKERKEN, Vincent J. J. et al. {GPI} vs {STN} deep brain stimulation for {Parkinson} disease: {Three}-year follow-up. **Neurology**, [s. l.], v. 86, n. 8, p. 755–761, 2016.

OLANOW, C. Warren et al. A Double-Blind, Delayed-Start Trial of Rasagiline in Parkinson's Disease. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 361, n. 13, p. 1268–1278, 2009. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0809335>>

OLANOW, C. Warren; OBESO, Jose A.; STOCCHI, Fabrizio. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. **Lancet Neurology**, [s. l.], v. 5, n. 8, p. 677–687, 2006.

ONOFRI, Marco; THOMAS, Astrid. Acute akinesia in Parkinson disease. **Neurology**, [s. l.], v. 64, n. 7, p. 1162–1169, 2005.

PIBOOLNURAK, Panida et al. Levodopa response in long-term bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease. **Movement Disorders**, [s. l.], v. 22, n. 7, p. 990–997, 2007.

POEWE, Werner et al. Mds-Updrs. [s. l.], p. 738–750, 2016. Disponível em: <[https://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/Education/Rating-Scales/MDS-UPDRS\\_Portuguese\\_Official\\_Translation\\_FINAL.pdf](https://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/Education/Rating-Scales/MDS-UPDRS_Portuguese_Official_Translation_FINAL.pdf)>

POEWE, Werner et al. Parkinson disease. **Nature Reviews Disease Primers**, [s. l.], v. 3, p. 1–21, 2017.

POLITIS, Marios. Neuroimaging in Parkinson disease: From research setting to clinical practice. **Nature Reviews Neurology**, [s. l.], v. 10, n. 12, p. 708–722, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2014.205>>

RAJAN, Roopa et al. Malignant Subthalamic Nucleus-Deep Brain Stimulation Withdrawal Syndrome in Parkinson's Disease. **Movement Disorders Clinical Practice**, [s. l.], v. 3, n. 3, p. 288–291, 2016.

REUTER, S. et al. Life-threatening DBS withdrawal syndrome in Parkinson's disease can be treated with early reimplantation. **Parkinsonism and Related Disorders**, [s. l.], n. February, p. 0–1, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.06.035>>

REUTER, Sigrid et al. Uncoupling of dopaminergic and subthalamic stimulation: Life-threatening DBS withdrawal syndrome. **Movement Disorders**, [s. l.], v. 30, n. 10, p. 1407–1413, 2015.

RODRIGUEZ-OROZ, M. C. et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: A multicentre study with 4 years follow-up. **Brain**, [s. l.], v. 128, n. 10, p. 2240–2249, 2005.

SCHAPIRA, Anthony H. V. et al. Assessment of safety and efficacy of safinamide as a levodopa adjunct in patients with Parkinson disease and motor fluctuations a randomized clinical trial. **JAMA Neurology**, [s. l.], v. 74, n. 2, p. 216–224, 2017.

SCHAPIRA, Anthony H. V.; CHAUDHURI, K. Ray; JENNER, Peter. Non-motor features of Parkinson disease. **Nature Reviews Neuroscience**, [s. l.], v. 18, n. 7, p. 435–450, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrn.2017.62>>

SCHUEPBACH, W. M. M. et al. Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 368, n. 7, p. 610–622, 2013. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1205158>>

SCHÜPBACH, W. M. M. et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: A 5 year follow up. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, [s. l.], v. 76, n. 12, p. 1640–1644, 2005.

SILVERDALE, Monty A. et al. A detailed clinical study of pain in 1957 participants with early/moderate Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, [s. l.], n. June, p. 1–6, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.06.001>>

ST LOUIS, Erik K.; BOEVE, Bradley F. REM Sleep Behavior Disorder: Diagnosis, Clinical Implications, and Future Directions. **Mayo Clinic Proceedings**, [s. l.], v. 92, n. 11, p. 1723–1736, 2017.

STERN, Matthew B.; LANG, Anthony; POEWE, Werner. Toward a redefinition of Parkinson's disease. **Movement Disorders**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 54–60, 2012.

STOCCHI, Fabrizio; OLANOW, C. Warren. **Obstacles to the Development of a Neuroprotective Therapy for Parkinson's Disease** **Movement Disorders**, 2013.

SWANSON, Christine R. et al. Plasma apolipoprotein A1 associates with age at onset and motor severity in early Parkinson's disease patients. **Movement Disorders**, [s. l.], v. 30, n. 12, p. 1648–1656, 2015.

TANNER, CM; Goldman SM. Epidemiology of parkinson's disease. **Neurologic Clinics**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 317–335, 1996. Disponível em: <<http://globalclassactions.stanford.edu/sites/default/files/documents/>>

TOMLINSON, Claire L. et al. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, [s. l.], v. 25, n. 15, p. 2649–2653, 2010.

TREGLIA, Giorgio et al. MIBG scintigraphy in differential diagnosis of Parkinsonism: A meta-analysis. **Clinical Autonomic Research**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 43–55, 2012.

VALERIE VOON, ARPAN R. MEHTA, BM BCH, Mark Hallett. Impulse control disorders in Parkinson's disease: recent advances. **Curr Opin Neurol**, [s. l.], v. 24, n. 4, p. 324–330, 2012.

VOGES, Jürgen et al. Thirty days complication rate following surgery performed for deep-brain-stimulation. **Movement Disorders**, [s. l.], v. 22, n. 10, p. 1486–1489, 2007.

WEAVER, F. M. Bilateral Deep Brain Stimulation vs Best Medical Therapy for Patients With Advanced Parkinson Disease: A Randomized Controlled Trial. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, [s. l.], v. 301, n. 1, 2009.

WELTER, M. L. et al. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. **Brain : a journal of neurology**, England, v. 125, n. Pt 3, p. 575–583, 2002.

WOOTEN, G. F. et al. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, [s. l.], v. 75, n. 4, p. 637–639, 2004.

YU, Qiu Jin et al. Parkinson disease with constipation: Clinical features and relevant factors. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 1–9, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-16790-8>>

ZAPPALÀ, M. et al. Loss of long-duration response to levodopa over time in PD: implications for wearing-off. **Neurology**, United States, v. 52, n. 4, p. 763–767, 1999.

**Support:** Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

**Correspondence:** Carlos R. M. Rieder; Rua Ramiro Barcelos, 2350 / sala 2040; 90035-903 Porto Alegre RS, Brasil; E-mail: [carlosrieder@gmail.com](mailto:carlosrieder@gmail.com)

**Conflict of interest:** There is no conflict of interest to declare.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ECP do NST é hoje uma modalidade terapêutica amplamente utilizada no tratamento da DP com efeitos benéficos comprovados a curto e longo prazo. Entretanto, alguns estudos de seguimento a longo prazo mostram uma dissociação da resposta à levodopa e a ECP neste grupo de pacientes, com uma redução da primeira e manutenção da segunda. Além disso vários relatos de caso apontam para crises acinético-rígidas graves, com desfechos fatais em alguns casos, após a suspensão abrupta da ECP, sem resposta a terapia dopaminérgica, mas que revertem com o reinício da ECP.

Estes dados sugerem um efeito diminuído da levodopa nos pacientes submetidos cronicamente a ECP do NST. Isso poderia se dar por um efeito modificar da resposta a levodopa induzido pela ECP, pela redução das doses de medicamentos no pós-operatório ou pela própria progressão da doença.

Nosso intuito com a realização deste estudo foi o de medir a resposta de curta duração a levodopa após uma dose de 200 mg em pacientes com características semelhantes da doença em um grupo apenas com tratamento medicamentoso e outro com uso crônico da ECP no NST. Diante dos dados da literatura, a hipótese inicial seria de que o grupo da ECP tivesse uma resposta reduzida à levodopa. No entanto, nosso trabalho não mostrou diferença na resposta a levodopa entre os grupos. Isto pode ter se dado pelo nosso número amostral ter sido pequeno, bem como pelo baixo tempo de uso da ECP que os nossos pacientes possuíam.

## 9. PERSPECTIVAS FUTURAS

O estudo da interação entre a ECP do NST e a resposta à levodopa nos pacientes com DP é extremamente relevante, pois são duas terapias que compõem a espinha dorsal do tratamento destes pacientes na atualidade. A ECP é reconhecida como um tratamento eficaz, mas reversível a qualquer momento, sem influências negativas a longo prazo na história natural da DP. Evidências que sugiram o contrário devem ser extensamente investigadas sob pena de causar um dano a estes indivíduos.

Nosso estudo não mostrou uma limitação à resposta a levodopa no grupo de pacientes da ECP, mas são necessários estudos adicionais com um maior número de pacientes, com mais tempo de uso da ECP e levando em consideração fatores não vistos no presente estudo, como a porcentagem de redução da medicações antiparkinsonianas propiciadas pela cirurgia.

## 10. APÊNDICES

### Termo de consentimento livre e esclarecido - ECP

Você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa intitulado **"Avaliação da resposta de curta duração da Levodopa em pacientes com Doença de Parkinson submetidos à Estimulação Cerebral Profunda crônica no Núcleo Subtalâmico."**

Este estudo pretende avaliar a resposta do tratamento com levodopa em pacientes com Doença de Parkinson que foram submetidos à cirurgia de estimulação cerebral profunda (marcapasso cerebral). O objetivo é entender se a cirurgia poderia diminuir o efeito das medicações a longo prazo. Esta pesquisa está sendo realizada pelo serviço de neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Se você aceitar participar da pesquisa será solicitado que você pare de tomar as medicações para o Parkinson na noite anterior a sua avaliação. Na consulta, você responderá a perguntas sobre os sintomas causados pela doença e efeitos colaterais das medicações e será submetido a exame físico dos sintomas motores (sintomas de movimento) da doença como é feito nas consultas regulares logo na chegada. Após isso, o marcapasso cerebral será desligado temporariamente e você será examinado novamente. Em seguida, será administrada uma dose de 200 mg de levodopa e você será reavaliado cerca de uma hora após. Então, ligaremos o marcapasso e faremos o último exame físico do dia. Você irá retornar para casa com o marcapasso cerebral ajustado e poderá voltar a tomar suas medicações normalmente. As perguntas e o exame físico serão os mesmos que você já está habituado nas consultas. Essa avaliação inteira demorará cerca de 3 horas e será realizada no Centro de Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A pesquisa será realizada entre julho e dezembro de 2017 e sua avaliação será realizada em um único dia durante este período, mediante contato telefônico prévio. Durante o estudo e após o mesmo, seu atendimento seguirá o de sempre em termos de qualidade e frequência de consultas.

Os riscos e desconfortos associados à participação na pesquisa são relacionados com alguma pergunta sobre os sintomas que a Doença de Parkinson pode causar, como alterações comportamentais, e sentir cansaço durante o período de 3 horas da avaliação. Desconfortos relacionados à suspensão das medicações na noite anterior à consulta e a piora transitória dos sintomas motores da doença, tais como piora do tremor e da lentidão dos movimentos podem também ocorrer. Os sintomas desagradáveis secundários ao religamento e ajuste do marcapasso cerebral serão os mesmos já vivenciados por você em qualquer consulta de ajuste regular, como formigamentos e tonturas transitórias. Caso ocorra a necessidade de algum cuidado adicional, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal. Caso você se sinta desconfortável poderá interromper sua participação.

A participação no estudo não trará benefício direto ao participante, porém contribuirá para o aumento do conhecimento científico acerca da Doença de Parkinson e dos efeitos da estimulação profunda do cérebro, especialmente no que diz respeito à resposta aos medicamentos após a cirurgia.

### Termo de consentimento livre e esclarecido - ECP

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo. O participante não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Todas as dúvidas poderão ser esclarecidas antes, durante e após a pesquisa, através de contato com o pesquisador responsável, o Dr Carlos Rieder, neurologista do HCPA, pelo telefone (51) 33598520. Outro pesquisador que estará à disposição para esclarecimentos é o Dr Bruno Samuel Fraiman de Oliveira, neurologista, no mesmo telefone, e também por e-mail: [bsfo11@gmail.com](mailto:bsfo11@gmail.com). As dúvidas também poderão ser esclarecidas, em dias úteis, pelos membros do Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA pelo telefone 33597640 das 8 as 17 horas. Este documento será elaborado em duas vias ficando uma delas com o participante e outra com os pesquisadores.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

---

Nome do participante da pesquisa

---

Assinatura

---

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

---

Assinatura

Local e Data: \_\_\_\_\_

## Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Não-ECP

Você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa intitulado **"Avaliação da resposta de curta duração da Levodopa em pacientes com Doença de Parkinson submetidos à Estimulação Cerebral Profunda crônica no Núcleo Subtalâmico."**

Este estudo pretende avaliar a resposta do tratamento com levodopa em pacientes com Doença de Parkinson que foram submetidos à cirurgia de estimulação cerebral profunda (marcapasso cerebral). O objetivo é entender se a cirurgia poderia diminuir o efeito das medicações a longo prazo. Você está sendo convidado pois **você não foi operado e fará parte do grupo controle**, que será comparado com o grupo de pacientes que já foi operado. Esta pesquisa está sendo realizada pelo serviço de neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Se você aceitar participar da pesquisa, será solicitado que pare de tomar as medicações para o Parkinson na noite anterior a sua avaliação. Na consulta, você responderá a perguntas sobre sintomas causados pela doença e efeitos colaterais das medicações e será submetido a exame físico dos sintomas motores (sintomas de movimento) da doença como é feito nas consultas regulares logo na chegada. Em seguida, será administrada uma dose de 200 mg de levodopa e você será reavaliado cerca de uma hora após. Esse procedimento é realizado rotineiramente na avaliação pré-operatória de todos os candidatos à cirurgia. Quando retornar para a sua casa, poderá voltar a tomar suas medicações normalmente. As perguntas e o exame físico serão os mesmos que você já está habituado nas consultas. Essa avaliação inteira demorará cerca de 2 horas e será realizada no Centro de Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A pesquisa será realizada entre julho e dezembro de 2017 e sua avaliação será realizada em um único dia durante este período, mediante contato telefônico prévio. Durante o estudo e após o mesmo, seu atendimento seguirá o de sempre em termos de qualidade e frequência de consultas, independente do seu interesse ou não de participar da pesquisa.

Os riscos e desconfortos associados à participação na pesquisa são relacionados com alguma pergunta sobre os sintomas que a Doença de Parkinson pode causar, como alterações comportamentais, e sentir cansaço durante o período de 2 horas da avaliação. Desconfortos relacionados à suspensão das medicações na noite anterior à consulta e a piora transitória dos sintomas motores da doença, tais como piora do tremor e da lentidão dos movimentos podem também ocorrer. Caso ocorra a necessidade de algum cuidado adicional, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal. Caso você se sinta desconfortável poderá interromper a participação.

A participação no estudo não trará benefício direto ao participante, porém contribuirá para o aumento do conhecimento científico acerca da Doença de Parkinson e dos efeitos da estimulação profunda do cérebro, especialmente no que diz respeito à resposta aos medicamentos após a cirurgia.

### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Não-ECP**

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatório. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição. Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo. O participante não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Todas as dúvidas poderão ser esclarecidas antes, durante e após a pesquisa, através de contato com o pesquisador responsável, o Dr Carlos Rieder, pelo telefone (51) 33598520. Outro pesquisador que estará à disposição para esclarecimentos é o Dr Bruno Samuel Fraiman de Oliveira, no mesmo telefone, e também por e-mail: [bsfo11@gmail.com](mailto:bsfo11@gmail.com). As dúvidas também poderão ser esclarecidas, em dias úteis, pelos membros do Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA pelo telefone 33597640 das 8 as 17 horas. Este documento será elaborado em duas vias ficando uma delas com o participante e outra com os pesquisadores.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

---

Nome do participante da pesquisa

---

Assinatura

---

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

---

Assinatura

Local e Data: \_\_\_\_\_

## 11. ANEXOS

## MDS-UPDRS parte III (versão em português)

| <b>Parte III: Avaliação Motora</b>  |  |            |
|---|--|------------|
| <p>Visão Geral: Esta parte da escala avalia os sinais motores da DP. Ao administrar a Parte III da MDS-UPDRS o avaliador deve cumprir as seguintes diretrizes:</p> <p>Na parte superior do formulário, marque se o paciente está utilizando medicação para o tratamento de sintomas da doença de Parkinson e, se estiver sob o uso de levodopa, o tempo desde a última dose.</p> <p>Se o paciente recebe tratamento para os sintomas da doença de Parkinson, marque também o estado clínico do paciente usando as seguintes definições:</p> <p style="padding-left: 40px;"><b>ON</b> é estado funcional típico de quando os pacientes recebem medicação e têm uma boa resposta.</p> <p style="padding-left: 40px;"><b>OFF</b> é o estado funcional típico de quando os pacientes têm uma má resposta apesar de tomarem medicação.</p> <p>O avaliador deve "pontuar o que vê". É evidente que outros problemas médicos concomitantes, tais como um acidente vascular cerebral, paralisia, artrite, contratura, e problemas ortopédicos, tais como prótese da coxo-femoral ou joelho e escoliose, podem interferir com itens individuais da avaliação motora. Em situações em que é absolutamente impossível testar (ex., amputações, plegia, membro engessado), utilize a anotação "NA" para Não Aplicável. Nas demais circunstâncias, avalie cada tarefa que o paciente desempenha no contexto das suas comorbidades.</p> <p>Todos os itens devem ser pontuados com um valor inteiro (sem meios pontos, sem dados em falta).</p> <p>Instruções específicas são fornecidas para testar cada item. Estas devem ser seguidas em todas as circunstâncias. O avaliador demonstra enquanto descreve a tarefa que o paciente deve realizar e pontua a função imediatamente depois. Para os itens Espontaneidade Global de Movimento e Tremor de Repouso (3.14 e 3.17), estes itens foram colocados deliberadamente no final da escala porque a informação clínica pertinente para a pontuação será obtida durante toda a avaliação.</p> <p>No final da pontuação, indicar se discinesia (coreia ou distonia) esteve presente no momento da avaliação, e se assim for, se estes movimentos interferiram com a avaliação motora.</p> |  |            |
| <b>3a</b>   | O paciente usa medicação para o tratamento dos sintomas da doença de Parkinson?  | Não    Sim |
| <b>3b</b>   | <p>Se o paciente recebe medicação para o tratamento dos sintomas da doença de Parkinson, marque o estado clínico do paciente usando as seguintes definições:</p> <p><b>ON:</b> On é o estado funcional típico de quando os pacientes estão a tomar medicação e têm uma boa resposta.</p> <p><b>OFF:</b> Off é o estado funcional típico de quando os pacientes têm uma resposta fraca apesar de tomarem medicação.</p> |            |
| <b>3c</b>   | O paciente usa Levodopa ?  | Não    Sim |
| <b>3.C1</b> Se sim, minutos desde a última dose de levodopa: _____  |  |            |



|  |  |
|--|--|
| <p><b>3.3 RIGIDEZ</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> A rigidez é avaliada usando movimentos passivos lentos das grandes articulações com o paciente numa posição relaxada e o avaliador manipulando os membros e pescoço. Primeiro teste sem a manobra de ativação. Teste e pontue o pescoço e cada membro separadamente. Para os braços, teste as articulações do punho e cotovelos simultaneamente. Para as pernas teste as articulações coxo-femural e do joelho simultaneamente. Se não for detectada rigidez, use uma manobra de ativação tais como bater o primeiro e o segundo dedo, abrir/fechar a mão, ou toque do calcanhar, no membro que não está sendo testado. Explique ao paciente que deve tentar relaxar o máximo possível enquanto é testada a rigidez.</p> <p>0: Normal: Sem rigidez.</p> <p>1: Discreto: Rigidez apenas detectada com uma manobra de ativação.</p> <p>2: Ligeiro: Rigidez detectada sem a manobra de ativação, mas a amplitude total de movimento é facilmente alcançada.</p> <p>3: Moderado: Rigidez detectada sem a manobra de ativação; amplitude total alcançada com esforço.</p> <p>4: Grave: Rigidez detectada sem a manobra de ativação e amplitude total de movimento não alcançada.</p> | <p>Pontuação</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><b>Pescoço</b></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><b>MSD</b></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><b>MSE</b></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><b>MID</b></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><b>MIE</b></p> |
| <p><b>3.4 BATER DOS DEDOS DA MÃO (PINÇA)</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Cada mão é testada separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente para que toque com o indicador no polegar 10 vezes, o mais rápido e amplo possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuição da amplitude.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações nos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim das 10 repetições.</p> <p>2: Ligeiro: Qualquer um dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante os movimentos; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da sequência das 10 repetições</p> <p>3: Moderado: Qualquer um dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante os movimentos ou pelo menos uma pausa mais longa (<i>bloqueio</i>); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após o primeiro movimento.</p> <p>4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.</p>           | <p><input type="checkbox"/></p> <p><b>D</b></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><b>E</b></p>  |

|  | Pontuação   |
|--|---|
| <p><b>3.5 MOVIMENTOS DAS MÃOS</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Cada mão é testada separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a fechar a mão com força com o braço fletido ao nível do cotovelo de forma que a palma da mão esteja virada para o avaliador. Peça ao paciente para abrir a mão 10 vezes o mais rápido e amplo possível. Se o paciente não fechar a mão firmemente ou não abrir a mão por completo, lembre-o de o fazer. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim da tarefa.</p> <p>2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante o movimento; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da tarefa.</p> <p>3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante o movimento ou pelo menos uma pausa mais prolongada (<i>bloqueio</i>); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após a primeira sequência de abrir e fechar.</p> <p>4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.</p> | <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: center;"><b>D</b></p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> |
| <p><b>3.6 MOVIMENTOS DE PRONAÇÃO-SUPINAÇÃO DAS MÃOS</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Cada mão é testada separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a estender o braço em frente ao seu corpo com a palma da mão virada para baixo; depois a virar a palma da mão para cima e para baixo alternadamente 10 vezes o mais rápido e amplo possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim da sequência.</p> <p>2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante o movimento; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da sequência.</p> <p>3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante o movimento ou pelo menos uma pausa mais prolongada (<i>bloqueio</i>); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após a primeira sequência de pronação-supinação.</p> <p>4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.</p>   | <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: center;"><b>D</b></p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> |



| 3.9 LEVANTAR-SE DA CADEIRA   | Pontuação  |
|--|--|
| <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Coloque o paciente sentado numa cadeira de encosto reto e com braços, com ambos os pés no chão e costas no fundo da cadeira (se o paciente não for muito baixo). Peça ao paciente para cruzar os seus braços sobre o peito e depois levantar-se. Se o paciente não conseguir, tentar novamente até um máximo de duas vezes. Se ainda assim não conseguir, permitir ao paciente que se chegue à frente na cadeira para se levantar com os braços cruzados ao nível do peito. Permitir apenas uma tentativa nesta situação. Se sem sucesso, permitir que o paciente se empurre usando as mãos nos braços da cadeira. Permitir um máximo de três tentativas usando esta estratégia. Se ainda assim não conseguir, ajude o paciente a levantar-se. Após o paciente estar de pé, observe a postura para o item 3.13.</p> <p>0: Normal: Sem problemas. Capaz de se levantar rapidamente sem hesitações.</p> <p>1: Discreto: O levantar é mais lento que o normal; ou pode ser necessária mais que uma tentativa; ou pode ser necessário mover-se à frente na cadeira para se levantar. Sem necessidade de usar os braços da cadeira.</p> <p>2: Ligeiro: Empurra-se para cima usando os braços da cadeira sem dificuldade.</p> <p>3: Moderado: Precisa de se empurrar, mas tende a cair para trás; ou pode ter de tentar mais do que uma vez utilizando os braços da cadeira, mas consegue levantar-se sem ajuda.</p> <p>4: Grave: Incapaz de se levantar sem ajuda.</p> | <input data-bbox="1406 360 1477 434" type="text"/>   |
| <p><b>3.10 MARCHA</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> A avaliação da marcha é melhor realizada solicitando que o paciente caminhe para longe e depois em direção ao avaliador para que quer o lado direito, quer o lado esquerdo do corpo possam ser facilmente observados simultaneamente. O paciente deve andar pelo menos 10 metros (30 pés), depois dar a volta e regressar para junto do avaliador. Este item mede vários comportamentos: amplitude dos passos, velocidade do passos, altura da elevação do pés, contato do calcanhar durante a marcha, dar a volta, e o balanceio dos braços, mas não o bloqueio da marcha (<i>freezing</i>). Aproveite para avaliar o bloqueio da marcha (<i>freezing</i>) (próximo item 3.11) enquanto o paciente caminha. Observe postura para o item 3.13.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Marcha independente com mínima alteração.</p> <p>2: Ligeiro: Marcha independente mas com alteração substancial.</p> <p>3: Moderado: Precisa de um auxílio de marcha (bengala, muleta, andador) para andar em segurança, mas não de outra pessoa.</p> <p>4: Grave: Incapaz de caminhar ou consegue apenas com ajuda de outra pessoa.</p>   | <input data-bbox="1406 1346 1477 1420" type="text"/> |



|  | Pontuação  |
|--|--|
| <p><b>3.13 POSTURA</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> A postura é avaliada com o paciente em posição ereta após se ter levantado da cadeira, durante a marcha, e enquanto são testados os reflexos posturais. Se notar uma postura incorreta, diga ao paciente para se posicionar direito e observe se a postura melhora (ver a opção 2 abaixo). Pontue a pior postura observada nestes três momentos de observação. Esteja atento à flexão e inclinação lateral.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: O paciente não está completamente ereto, mas a postura pode ser normal para uma pessoa mais idosa.</p> <p>2: Ligeiro: Evidente flexão, escoliose ou inclinação lateral, mas o paciente consegue corrigir e adotar uma postura normal quando solicitado.</p> <p>3: Moderado: Postura encurvada, escoliose ou inclinação lateral, que não pode ser voluntariamente corrigida pelo paciente até uma postura normal.</p> <p>4: Grave: Flexão, escoliose ou inclinação com postura extremamente anormal.</p> | <input data-bbox="1321 730 1394 801" type="checkbox"/>   |
| <p><b>3.14: ESPONTANEIDADE GLOBAL DE MOVIMENTO (BRADICINESIA CORPORAL)</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Esta pontuação global combina todas as observações de lentidão, hesitação e pequena amplitude e pobreza de movimentos em geral, incluindo a redução da gesticulação e do cruzamento de pernas. Esta avaliação é baseada na impressão global do avaliador após observar os gestos espontâneos enquanto sentado, e a forma do levantar e andar.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos discreta.</p> <p>2: Ligeiro: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos ligeira.</p> <p>3: Moderado: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos moderada.</p> <p>4: Grave: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos grave.</p>   | <input data-bbox="1321 1536 1394 1608" type="checkbox"/> |

|  |  |
|--|--|
| <p><b>3.15 TREMOR POSTURAL DAS MÃOS</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Todo o tremor, incluindo o tremor de repouso reemergente, que está presente na postura é incluído nesta pontuação. Pontue cada mão separadamente. Pontue a maior amplitude observada. Instrua o paciente a estender os braços em frente do corpo com as palmas das mãos viradas para baixo. O punho deve estar reto e os dedos confortavelmente separados para que não se toquem. Observe esta postura durante 10 segundos.</p> <p>0: Normal: Sem tremor.</p> <p>1: Discreto: O tremor está presente mas tem menos de 1 cm de amplitude.</p> <p>2: Ligeiro: O tremor tem pelo menos 1 cm mas menos de 3 cm de amplitude.</p> <p>3: Moderado: O tremor tem pelo menos 3 cm, mas menos de 10 cm de amplitude.</p> <p>4: Grave: O tremor tem pelo menos 10 cm de amplitude.</p>  | <p>Pontuação</p> <p><input type="text"/></p> <p><b>D</b></p> <p><input type="text"/></p> <p><b>E</b></p> |
| <p><b>3.16 TREMOR CINÉTICO DAS MÃOS</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Este tremor é testado através da manobra de dedo-nariz. Iniciando com o braço estendido, peça ao paciente que execute pelo menos três manobras dedo-nariz com cada mão, chegando o mais longe possível para tocar o dedo do avaliador. A manobra dedo-ao-nariz deve ser executada com lentidão suficiente para que o tremor não seja ocultado, o que pode acontecer com movimentos muito rápidos do braço. Repetir com a outra mão, pontuando cada mão separadamente. O tremor pode estar presente durante o movimento ou quando se alcança qualquer um dos alvos (nariz ou dedo). Pontue a maior amplitude observada.</p> <p>0: Normal: Sem tremor.</p> <p>1: Discreto: O tremor está presente mas tem menos de 1 cm de amplitude.</p> <p>2: Ligeiro: O tremor tem pelo menos 1 cm mas menos de 3 cm de amplitude.</p> <p>3: Moderado: O tremor tem pelo menos 3 cm mas menos de 10 cm de amplitude.</p> <p>4: Grave: O tremor tem pelo pelo menos 10 cm de amplitude.</p> | <p><input type="text"/></p> <p><b>D</b></p> <p><input type="text"/></p> <p><b>E</b></p>                  |

| 3.17 AMPLITUDE DO TREMOR DE REPOUSO   | Pontuação                          |
|---|------------------------------------|
| <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Este e o próximo item foram colocados deliberadamente no final da avaliação para permitir ao avaliador reunir observações sobre o tremor de repouso que podem ter surgido a qualquer momento da avaliação, incluindo quando o paciente está calmamente sentado, durante a marcha e durante as atividades em que algumas partes do corpo estão em movimento, mas outras estão em repouso. Pontue a amplitude máxima observada em qualquer momento, como a pontuação final. Pontue apenas a amplitude e não a persistência ou a intermitência do tremor.</p> | <input type="checkbox"/>           |
| <p>Como parte desta pontuação, o paciente deve sentar-se calmamente numa cadeira, com as mãos colocadas nos braços da cadeira (e não no colo) e os pés confortavelmente apoiados no chão durante 10 segundos sem nenhuma outra instrução. O tremor de repouso é avaliado separadamente para os quatro membros e também para o lábio/mandíbula. Pontue apenas a amplitude máxima observada a qualquer momento, sendo essa a pontuação final.</p>   | <p><b>MSD</b></p>                  |
| <p><b>Extremidades</b></p>  | <input type="checkbox"/>           |
| <p>0: Normal: Sem tremor.</p>   | <p><b>MSE</b></p>                  |
| <p>1: Discreto.: <math>\leq 1</math> cm de amplitude máxima.</p>  |                                    |
| <p>2: Ligeiro: <math>&gt; 1</math> cm mas <math>&lt; 3</math> cm de amplitude máxima.</p>   |                                    |
| <p>3: Moderado: 3 - 10 cm de amplitude máxima.</p>  | <input type="checkbox"/>           |
| <p>4: Grave: <math>&gt; 10</math> cm de amplitude máxima.</p>   | <p><b>MID</b></p>                  |
| <p><b>Lábio/<br/>Mandíbula</b></p>  | <input type="checkbox"/>           |
| <p>0: Normal: Sem tremor.</p>   | <p><b>MIE</b></p>                  |
| <p>1: Discreto: <math>\leq 1</math> cm de amplitude máxima.</p>   |                                    |
| <p>2: Ligeiro: <math>&gt; 1</math> cm mas <math>\leq 2</math> cm de amplitude máxima.</p>   |                                    |
| <p>3: Moderado: <math>&gt; 2</math> cm mas <math>\leq 3</math> cm de amplitude máxima.</p>  | <input type="checkbox"/>           |
| <p>4: Grave: <math>&gt; 3</math> cm de amplitude máxima.</p>  | <p><b>Lábio/<br/>Mandíbula</b></p> |

