

IMPACTO DA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA NA QUALIDADE DE VIDA E HUMOR EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON

IMPACT OF DEEP BRAIN STIMULATION ON QUALITY OF LIFE AND MOOD IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

Gabriel Kledeglau Jahchan Alves¹, Lorena Broseghini Barcelos¹, Vanderci Borges¹, Ricardo Silva Centeno¹, Henrique Ballalai Ferraz¹, Murilo Martinez Marinho¹.

RESUMO

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa derivada de uma redução da produção de dopamina. O seu tratamento é basicamente por medidas farmacológicas. No entanto, nos estádios avançados da doença, especialmente devido às flutuações do motor, o tratamento farmacológico por si só não é completamente bem-sucedido. Assim, surge a possibilidade de benefícios ao paciente pela técnica de estimulação cerebral profunda (DBS). O objetivo deste estudo foi analisar o impacto do DBS palidal ou subtalâmica sobre a qualidade de vida desses pacientes (QoL). Para tanto, empregaram-se duas escalas, comparando os resultados pré e pós-operatórios: o Inventário de Depressão de Beck - BDI (avalia o aspecto emocional dos pacientes) e o PDQ-39 (avalia os aspectos motores e as relações sociais). Podemos observar que a avaliação do BDI apontou para uma melhora média de 9,5% e os escores do PDQ-39 melhoraram 10,28%. Há evidências que pacientes submetidos à técnica de DBS subalâmicos ou paliativos mostraram uma QoL de melhoria importante, assim, o DBS surge como um adjuvante na luta contra a doença de Parkinson.

Palavras-Chave: Estimulação cerebral profunda, doença de Parkinson, Depressão, Qualidade de vida.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder derived from a reduction of dopamine production. The treatment of PD is basically by pharmacological measures. However, in the advanced stages of the disease, especially due to motor fluctuations, pharmacological treatment by itself is not completely successful. At that moment, the possibility of the patient's benefits by the technique of deep brain stimulation (DBS) comes up. The aim of this study was to analyze the impact of pallidal or subthalamic DBS on PD patients' quality of life (QoL). To do so, two scales were employed, comparing the pre and post-operative results: Beck Depression Inventory - BDI (evaluates the patients' emotional aspect) and PDQ-39 (evaluates motor aspects and social relations). We could observe that BDI evaluation pointed to an average improvement of 9.5% and PDQ-39 scores improved 10.28%. We can conclude that patients who have undergone the technique of subthalamic or pallidal DBS showed an important improvement QoL. DBS comes up as an adjuvant in the fight against Parkinson's disease.

Keywords: Deep Brain Stimulation, Parkinson's disease, Depression, Quality of life.

¹Escola Paulista de Medicina / UNIFESP.

Endereço para correspondência: Murilo Martinez Marinho, Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Universidade Federal de São Paulo, Rua Napoleão de Barros, 737, 6 andar, CEP- 04024-002 São Paulo-SP, Brasil, email: murilommarinho@me.com

INTRODUÇÃO:

A doença de Parkinson (DP) tem incidência na população acima de 65 anos de 1 a 2% em todo o mundo e prevalência estimada no Brasil de 3,3%, tornando-se um problema cada vez maior no País devido à transição epidemiológica que estamos atravessando¹. Essa doença tem efeitos devastadores nos seus portadores, principalmente se identificadas tardiamente, tanto em âmbito físico-motor quanto em âmbito psicossocial. Além disso, a associação da DP com demência e depressão é frequente, com diversos estudos demonstrando forte relação entre elas. Há estudos que sugerem que até 80% dos pacientes que apresentam DP podem progredir com quadro de demência associado². O comprometimento motor frequentemente associa-se com quadro de depressão, devido ao estigma colocado sobre os pacientes e à própria percepção da incapacidade individual.

O tratamento da DP é baseado em intervenções farmacológicas, além terapias adjuvantes como fisioterapia e fonoterapia. Dentre os medicamentos utilizados, a levodopa é a principal, pois restaura os níveis de dopamina na região estriatal, a razão principal do aparecimento dos sintomas motores. Com o passar do tempo os sintomas tendem a progredir em função do processo degenerativo sobre a substância negra. Com o piora dos sintomas, há necessidade de aumentar as doses de levodopa e adicionar outros medicamentos ao tratamento, como os agonistas dopaminérgicos, os inibidores do metabolismo da dopamina (inibidores enzimáticos) e a amantadina (um bloqueador de receptores glutamatérgicos). Nas fases mais avançadas da DP, quando ocorre as flutuações motoras decorrentes da terapia com levodopa, a combinação otimizada dos medicamentos antiparkinsonianos muitas vezes não é suficiente para melhorar a qualidade de vida ao paciente³. Nesse momento, há a possibilidade do paciente beneficiar-se com o tratamento cirúrgico da doença de Parkinson. Em meados do século XX, realizava-se cirurgias ablativas com lesões em estruturas como o tálamo e globo pálido interno. Posteriormente, a partir dos anos 90 iniciou-se a técnica para a estimulação cerebral profunda com melhor eficácia na melhora dos sintomas parkinsonianos e menos efeitos adversos. O mecanismo do DBS no núcleo subtalâmico (NST) ocorre inibindo hiperexcitabilidade da via indireta na DP, e no globo pálido interno (GPi) atua na modulação da via direta do circuito nigroestriatal⁴.

A estimulação cerebral profunda surgiu como um meio de melhorar os sintomas motores como as flutuações

e as discinesias induzidas por levodopa em pacientes com DP. A eficácia nos sintomas motores e qualidade de vida após a cirurgia tem sido bem documentada nos pacientes com DP.

O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da estimulação cerebral profunda sobre a qualidade de vida e humor em pacientes com DP.

MÉTODOS:

O estudo foi realizado no período de março de 2015 a março de 2016, no setor de Transtornos do Movimento do Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo. E o projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa dessa instituição.

Os critérios de inclusão dos pacientes foram: ter o diagnóstico de doença de Parkinson idiopático segundo os critérios do banco de cérebros do Reino Unido, ter uma resposta motora consistente à levodopa, e apresentar complicações motoras (flutuações e/ou discinesias) decorrentes da terapia com a levodopa não adequadamente controladas, idade mínima de 18 anos, aceitar participar da pesquisa (mediante assinatura do termo de consentimento), ter capacidade de ler e compreender, e verbalização adequada para participar da entrevista.

Os dados foram colhidos pelo pesquisador principal e por neurologista especialista em transtorno do movimento durante entrevista individual, realizada em ambiente privativo. Foram utilizados dois testes, que serão explicitados mais adiante. A avaliação dos pacientes que haviam implantado o dispositivo era feita após suspensão (12 horas sem uso) do medicamento levodopa (se o paciente estivesse em uso), a fim de avaliar a atividade motora exclusivamente devido ao dispositivo de estimulação cerebral.

Para avaliar se a técnica utilizada realmente teve resultados positivos sobre os pacientes, foram feitas avaliações pré e pós-operatórias para aqueles submetidos à cirurgia, através das plataformas PDQ-39 e Inventário de Depressão de Beck, sendo que o primeiro avalia principalmente aspectos relacionados a motricidade e relações sociais, enquanto o segundo, o aspecto do humor. Foi realizada uma avaliação pré-operatória, e outra pós-operatória com seguimento seis meses após DBS. Todos os pacientes foram informados sobre a pesquisa e assinaram um termo de consentimento, concordando com todos os seus aspectos e permitindo que seus dados fossem usados para esse fim de pesquisa.

Para avaliação do humor foi aplicado o Inventário de Depressão de Beck (IDB): Inventário de Depressão de Beck é a medida de auto-avaliação de depressão mais amplamente usada tanto em pesquisa como em clínica, tendo sido traduzido para vários idiomas e validado em diferentes países. A escala original consiste de 21 itens, incluindo sintomas e atitudes, cuja intensidade varia de 0 a 3 e tem um escore máximo de 63. De acordo com o critério de pontos de corte do *Center for Cognitive Therapy*, os escores são classificados como: menor que 10 = sem depressão ou depressão mínima; de 10 a 18 = depressão de leve a moderada; de 19 a 29 = depressão moderada a grave e de 30 a 63 = depressão grave. Entretanto, ressalta-se que os pontos de corte dependem das características dos pacientes e do propósito dado ao instrumento⁵.

A qualidade de vida foi avaliada pelo PDQ-39. A plataforma PDQ-39 busca avaliar o paciente sob diversos domínios que influenciam na sua qualidade de vida. São eles: mobilidade (10 questões), atividades de vida diária (6 questões), bem-estar emocional (6 questões), estigma (4 questões), suporte social (3 questões), cognição (4 questões), comunicação (3 questões) e desconforto corporal (3 questões). São 39 questões, relacionadas à frequência com que o paciente teve dificuldade para realizar algumas atividades durante o mês anterior, que englobam 0 (“nunca”), 1 (“raramente”), 2 (“algumas vezes”), 3 (“frequentemente”) e 4 (“sempre”) pontos. A pontuação de cada domínio é a soma dos escores para cada questão dividida pela multiplicação de 4 (escore máximo de cada questão) pelo número total de questões em cada domínio. Este resultado, por sua vez, é multiplicado por 100. O valor para cada domínio varia entre 0 e 100, sendo que zero significa melhor qualidade de vida e cem, pior qualidade de vida^{6,7}.

RESULTADOS:

Foram analisados 11 pacientes, sendo 9 (81,8%) do sexo masculino. O seguimento após 6 meses da cirurgia

Tabela 1. Escores IDB e PDQ-39 dos pacientes pré-operatório

Paciente	Sexo	Idade	Escolaridade	IDB	PDQ-39
1	M	34	5	17	41,63
2	M	61	4	15	51,63
3	M	61	16	14	51,88
4	M	53	0	11	53,13
5	M	56	7	6	22,38
6	F	37	8	10	58,40
7	M	52	2	17	69,30
8	F	47	9	14	59,00
9	M	51	11	25	74,63
10	F	65	2	41	78,50
11	M	68	4	13	61,50
Total(média)	-	54	6	16,6	56,54

Legenda: IDB – Inventário Depressão Beck; PDQ-39 – Questionário Qualidade de Vida da doença de Parkinson; M – Masculino; F – Feminino.

foi realizado em 6 pacientes (Tabela 1). Na avaliação pré operatória da depressão pelo IDB, um paciente apresentou escore inferior ou igual a 9, oito pacientes apresentaram escore entre 10 a 18, um paciente apresentava escore entre 19 a 29, e um paciente apresentava escore de 30 a 63. A pontuação média foi 16,6, indicando quadro de depressão leve, e uma média de 14,3 pontos no pré operatório para os seis pacientes que reavaliados após 6 meses. A avaliação pós-cirúrgica, para os seis pacientes submetidos ao procedimento, os resultados foram: três apresentavam escore de 9 ou inferior, sem depressão (sendo que um teve diminuição do escore de 17 para 5; um teve uma diminuição do escore de 11 para 4; um teve diminuição do seu escore de 6 para 4 e três apresentavam escore de 10 a 18, depressão leve (sendo que um teve diminuição do escore de 15 para 11; e dois houve um aumento discreto do seu escore de 14 para 15, e de 10 para 11). A média após 6 meses do pós operatório apresentou pontuação de 8,3 compatível com melhora significativa da depressão. (tabela 2).

Na avaliação da qualidade de vida com a escala do PDQ-39, a avaliação pré operatória apresentou os seguintes resultados (realizando-se uma média entre os escores de cada domínio): um paciente apresentava escore

Tabela 2. Escores e variação do IDB pós-operatório

Paciente	Idade	Alvo DBS	Escolaridade (anos)	IDB (1ª aplic)	IDB (2ª aplic)	Varição IDB(Escore e %)
1	34	STN esquerdo	5	17	5	-12 (-19,0%)
2	61	STN bilateral	4	15	11	-4 (-6,3%)
3	61	STN bilateral	16	14	15	+1 (+1,6%)
4	53	STN bilateral	0	11	4	-7 (-11,1%)
5	56	STN esquerdo	7	6	4	-2 (-3,2%)
6	37	GPI bilateral	8	10	11	+1 (+1,6%)
Total (média)	50,3	-	6,6	14,3	8,3	-6,0 (-9,5%)

Legenda: IDB – Inventário Depressão Beck.

menor do que 33; sete pacientes apresentavam escore entre 33 e 67; três pacientes apresentavam escore maior do que 67. Calculando-se a média entre todos os pacientes, temos um escore de 56,5 (regular qualidade de vida) e um escore de 46,50 (regular qualidade de vida) para os seis que foram reavaliados após 6 meses. Na avaliação pós-cirúrgica, para os seis pacientes, os resultados foram: três apresentavam escore menor do que 33, boa qualidade de vida (sendo que um teve diminuição do seu escore, de 41,5 para 21,4; um teve diminuição do seu escore, de 53,0 para 32,1; um teve diminuição do seu escore, de 22,3 para 17,7); e três apresentavam escore entre 33 e 67, regular qualidade de vida (sendo que dois tiveram diminuição do seu escore, de 51,6 para 47,6 e de 58,3 para 36,6; e um teve aumento do seu escore, de 51,9 para 61,3). Calculando-se a média, temos um escore de 36,2 com regular qualidade de vida, porém,

melhor do que na avaliação pré-cirúrgica. (Tabela 3 e 4).

DISCUSSÃO

Durante as últimas década, o DBS tem firmado-se como um tratamento cirúrgico seguro e eficaz para um grupo selecionado de pacientes que apresentem flutuações motoras, discinesias e/ou tremor refratário, apesar da terapia medicamentosa otimizada, para a DP. No início dos anos 90, com os trabalhos de Benabid e Pollak, a cirurgia de DBS em alta frequência foi introduzida, surgindo novos rumos no tratamento cirúrgico da DP⁸, oferecendo benefícios, tais como uma redução marcada dos sintomas parkinsonianos e melhorias significativas na qualidade de vida. Estudos clínicos comparando o melhor alvo cirúrgico entre GPi e STN, demonstraram que a presença de discinesias incapacitantes e/ou comprometimento cognitivo leve

Tabela 3. Escores e variações do PDQ-39, por domínio, pós-operatorio

Paciente	Alvo DBS	PDQ-39 – Mobilidade (Variação escore e %)	PDQ-39 - Ativid diárias (Variação escore e %)	PDQ-39 - Bem-estar emocional (Variação escore e %)	PDQ-39 – Estigma (Variação escore e %)
1	STN esquerdo	15 5 (-66,7%)	4 4 (0%)	54 8 (-85,2%)	31 0 (-100%)
2	STN bilateral	65 62,5 (-3,8%)	79 79 (0%)	42 29 (-30,9%)	25 44 (+76,0%)
3	STN bilateral	77,5 82,5 (+6,5%)	83 100 (+20,5%)	46 45,8 (-0,4%)	25 25 (0%)
4	STN bilateral	70 52,5 (-25%)	62,5 45,8 (-26,7%)	37,5 17 (-54,7%)	87,5 25 (-71,4%)
5	STN esquerdo	32,5 2,5 (- 92,3%)	29 0 (-100%)	17 16,7 (- 1,8%)	0 0 (0%)
6	GPi bilateral	97,5 32,5 (- 66,7%)	96 41,7 (- 56,6%)	67 83 (+ 23,9%)	87,5 19 (- 78,3%)
Total (média)	-	59,58 39,58 (- 33,6%)	58,92 45,08 (- 23,5%)	43,92 33,25 (- 24,3%)	42,67 18,83 (- 55,9%)

Legenda: PDQ-39 – Questionário Qualidade de Vida da doença de Parkinson.

Tabela 4. Escores e variações do PDQ-39, por domínio e no total, para os pacientes reavaliados

Paciente	PDQ-39 - Suporte social (Variação escore e %)	PDQ-39 – Cognição (Variação escore e %)	PDQ-39 – Comunicação (Variação escore e %)	PDQ-39 - Dores no corpo (Variação escore e %)	PDQ-39 – Total (Variação escore e %)
1	75 67 (- 10,7%)	37,5 12,5 (- 66,7%)	33 42 (+ 27,3%)	83 33 (- 60,2%)	41,56 21,44 (- 48,4%)
2	83 67 (- 19,3%)	69 50 (- 27,5%)	25 25 (0%)	25 25 (0%)	51,63 47,69 (- 7,6%)
3	67 67 (0%)	25 37,5 (+ 50,0%)	42 83,3 (+ 98,3%)	50 50 (0%)	51,94 61,39 (+ 18,2%)
4	67 67 (0%)	25 0 (-100%)	33 17 (- 48,5%)	42 33 (- 21,4%)	53,06 32,16 (- 39,4%)
5	67 58 (- 13,4%)	0 6,25 (-%)	0 0 (0%)	33 58 (+ 75,8%)	22,31 17,72 (- 20,6%)
6	33 33 (0%)	19 25 (+ 31,6%)	42 17 (- 59,5%)	25 42 (+ 68,0%)	58,38 36,65 (- 37,2%)
Total (média)	65,33 59,83 (- 8,4%)	29,25 21,88 (- 25,2%)	29,17 30,72 (+ 5,3%)	43,00 40,22 (- 6,5%)	46,50 36,22 (- 22,1%)

Legenda: PDQ-39 – Questionário Qualidade de Vida da doença de Parkinson

com dois ou mais domínios afetados, o GPi foi o alvo de escolha, pois o STN apresentou pior desempenho cognitivo, principalmente na fluência verbal, quando comparado ao GPi. No entanto, pacientes submetidos a implante no STN, beneficiam-se de uma redução maior da dose equivalente da levodopa no pós-operatório, quando comparado ao GPi, melhorando a discinesia indiretamente, devido diminuição da dose de levodopa⁹. Em decorrência da presença de discinesia incapacitante, um dos nossos pacientes foi submetido a cirurgia de DBS em GPi. Estudo recente com follow-up de 10 anos após cirurgia de DBS, evidenciou melhora significativa em amostra de 18 pacientes, analisando itens da escala motora, como o tremor, bradicinesia e rigidez, reforçando o benefício da cirurgia a longo prazo¹⁰.

Nosso estudo foram incluídos 6 pacientes portadores de DP, analisados no pré-operatório e 6 meses após a cirurgia de DBS. O desempenho na qualidade de vida e do humor foram avaliados pelo questionário PDQ-39 e IDB, respectivamente. Os resultados apresentaram uma melhora significativa no humor depressivo e qualidade de vida, evidenciada pela redução da pontuação média no IDB e PDQ-39, após 6 meses da cirurgia. As razões para este efeito, provavelmente estão relacionadas a redução dos sintomas parkinsonianos e flutuações motoras proporcionado pela cirurgia, e conseqüentemente melhor qualidade de vida e do humor no pós-operatório.

Esta análise fornece evidências de que a melhora na qualidade de vida e depressão após tratamento com DBS foi sustentada após 6 meses da cirurgia. Entretanto apresentou limitações, incluindo a ausência de um grupo de controle e o tamanho da amostra relativamente pequeno. Estes resultados apoiam uma boa resposta a longo prazo com o tratamento cirúrgico da DP, quando associado a melhor terapia medicamentosa. O acompanhamento dos sintomas motores e não motores destes pacientes com se-

guimento até 2 anos após a cirurgia, encontra-se em andamento em nosso setor de transtornos do movimento.

CONCLUSÃO:

Portanto, após a análise desses dados, pode-se concluir que a técnica de estimulação cerebral profunda teve uma influência positiva sobre os pacientes reavaliados, demonstrando melhora do quadro de humor deprimido, e também apresentou influência positiva sobre a função motora, autonomia e na qualidade de vida dos pacientes. Novos estudos com amostragem maior e seguimento dos paciente a longo prazo serão necessários para avaliar a melhora sustentada na qualidade de vida e sintomas não motores do DBS.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Tanner CM, Aston DA. Epidemiology of Parkinson's disease and akinetic syndromes. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 427-43.
2. Tang Y, Ge J, Liu F, Wu P, Guo S, Liu Z. Cerebral Metabolic Differences Associated with Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *PLoS ONE*, 2016 11(4): e0152716.
3. Fahn S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 991; 1-14.
4. Chen JJ. Parkinson's disease: health-related quality of life, economic cost, and implications of early treatment. *Am J Manag Care* 2010; 16 (Suppl Implications): S87-93.
5. Gorenstein C; Wang YP. Psychometric Properties of the Beck Depression Inventory-II. *Rev Bras Psiquiatr.* 2013 Oct-Dec;35(4):416-31;
6. Souza RG, Borges V, Azevedo-Silva SMC, Ferraz HB. Quality of life scale on Parkinson's disease PDQ-39 (Brazilian Portuguese version) to assess patients with and without levodopa motor fluctuation. *Arquivos de Neuropsiquiatria* 2007;65:787-791;
7. Carod AR, Martin PM, Vargas PS. Independent Validation of SCOPA-Psychosocial and Metric Properties of the PDQ-39 Brazilian Version. *Mov Disord*, 2007;22:91-98.
8. Lang AE, Benabid AL, Koller WC, et al. The Core Assessment Program for Intracerebral Transplantation. *Mov Disord* 1995;10: 527-528.
9. Okun MS. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *N Engl*, 2012;1529-38.
10. Castrioto A; Lozano AM; Poon YY; Lang AE; Fallis M; Moro E, Ten-Year Outcome of Subthalamic Stimulation in Parkinson Disease. *Arch Neurol*, 2011, 68:1550-