

CENTRO COCHRANE DO BRASIL

**ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA COM USO DE ELETRODOS
PARA TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON: ESTUDO
COMPARATIVO COM PROCEDIMENTOS NEUROABLATIVOS**

SÃO PAULO

2005

TÍTULO: ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA COM USO DE ELETRODOS PARA TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON - ESTUDO COMPARATIVO COM PROCEDIMENTOS NEUROABLATIVOS

Referência: Motto C, Tamma F, Candelise L. Deep brain stimulation of subthalamic nucleus for Parkinson's disease (Protocol for a Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software.

PERGUNTA

A estimulação cerebral profunda é mais eficaz quando comparada aos procedimentos neuroablativos no tratamento da doença de Parkinson?

Resumo

História: A Doença de Parkinson (DP) é uma desordem degenerativa progressivamente incapacitante, clinicamente caracterizada por bradicinesia, tremores, rigidez, e instabilidade postural. Apesar da atual percepção da patogenia, não há cura para a DP.

Objetivo: Avaliar a eficácia da cirurgia de estimulação cerebral profunda (ECP) quando comparada aos procedimentos neuroablativos no tratamento das complicações da DP idiopática.

Estratégia de busca: Foram pesquisadas as seguintes bases de dados: MEDLINE (1966-Junho 2005), Cochrane Central de Registros de Ensaio Controlados (CENTRAL, The Cochrane Library, issue 2), EMBASE (1980- Junho 2005) e LILACS (1982-Junho 2005) para a identificação de ensaios clínicos controlados. Não houve restrição de idiomas.

Critérios de seleção: Foram incluídos estudos controlados randomizados que compararam estimulação cerebral profunda com procedimentos neuroablativos.

Coleta e análise dos dados: A coleta e análise dos dados foram realizadas por dois revisores independentes (SLSO e RPED).

Resultados principais: Foram identificados através da estratégia de busca aproximadamente 511 artigos, onde apenas três ensaios clínicos randomizados (Merello, 1999; Schuurman, 2000; Merello 2001) foram incluídos nesta revisão na qual tinham como intervenção estimulação cerebral profunda comparada com procedimentos neuroablativos. Os estudos tinham um total de 87 participantes avaliados. Apesar dos três estudos incluídos compararem a estimulação cerebral profunda versus procedimento neuroablativos, os procedimentos e os desfechos utilizados foram diferentes entre os estudos, não podendo ser somados em uma metanálise. Os efeitos adversos mostraram ser maiores nos procedimentos neuroablativos, nos estudos de Merello 2001 e Schuurman 2000, permanecendo por longo período. Merello 2001 apresentou resultados benéficos da estimulação cerebral profunda em relação a melhora da função motora avaliada pelo score UPDRS e PIGDS, porém os outros estudos mostraram melhores resultados em relação aos procedimentos neuroablativos.

Conclusão dos revisores: As evidências disponíveis são insuficientes até o momento para se afirmar que a estimulação cerebral profunda é mais efetiva que os procedimentos neuroablativos no tratamento das complicações da doença de Parkinson. São necessários novos ensaios clínicos randomizados para estabelecer se a estimulação cerebral profunda é mais efetiva que os procedimentos neuroablativos na melhora motora e na redução das complicações da levodopa.

HISTÓRIA

A Doença de Parkinson (DP) é uma desordem degenerativa progressivamente incapacitante, clinicamente caracterizada por bradicinesia, tremores, rigidez, e instabilidade postural. Apesar da atual percepção da patogenia, não há cura para a DP, e a levodopa continua sendo a droga disponível mais efetiva para o tratamento sintomático (Jankovic 2000). A levodopa é freqüentemente tão efetiva na melhora dos sintomas da DP que a falha na resposta ao tratamento é usada como uma evidência contra o diagnóstico de DP. Muitas drogas que não a levodopa, tais como os agonistas de dopamina controlam inicialmente os sintomas em muitos pacientes, mas a levodopa e a politerapia, incluindo a bomba de apomorfina, são muitas vezes necessárias no tratamento da DP, particularmente nos estágios avançados. Apesar destes recursos farmacológicos adicionais, o tratamento torna-se insatisfatório em uma grande proporção de pacientes. Em cinco anos de tratamento com levodopa, 75% dos pacientes apresentam complicações motoras severas (Nutt 1990), tais como flutuações motoras (por exemplo, fenômenos wearing off e on-off) e discinesias que são difíceis de controlar com as estratégias de drogas disponíveis. Estas complicações causam incapacidade funcional e têm um amplo impacto sobre a qualidade de vida do paciente.

Como conseqüência, nos últimos oitenta anos tem havido uma renovação de interesse na neurocirurgia funcional. O acesso cirúrgico se beneficia de atuais técnicas para localizar o alvo (como RNM e eletrofisiologia) e é baseada em novas formas de tratamento como estimulação cerebral profunda crônica (ECP). No momento, pacientes que desenvolveram complicações motoras severas, refratárias às intervenções farmacológicas disponíveis, poderiam ser considerados candidatos cirúrgicos (Clatterbuk 2000).

O núcleo talâmico ventral intermédio, o globo pálido medial, ou núcleo subtalâmico (NST) são os três alvos mais importantes para a neurocirurgia funcional e duas técnicas diferentes, a lesão por radiofreqüência ou a estimulação por alta freqüência (Limousin 1999) têm sido propostas. Em modelos animais da doença de Parkinson a atividade neuronal é aumentada

tanto no NST como no globo pálido medial, e lesões destes núcleos resultam em melhoras marcantes na função motora (Wichmann 1994; Benazzouz 1995). O mesmo efeito é obtido em humanos, mas é necessário fazer uma lesão cerebral destrutiva e envolve o risco de induzir déficits neurológicos permanentes, particularmente com lesões bilaterais (Hariz 2000). A estimulação de alta frequência do mesmo núcleo simula o efeito da lesão sem danificar o cérebro deliberadamente, como ocorre nos procedimentos ablativos.

A cirurgia de estimulação cerebral profunda tem sido apresentada como sendo altamente promissora, muitos estudos pequenos e não-controlados parecem demonstrar que esta intervenção induz a uma melhora motora muito maior e permite a redução das complicações da levodopa (Kumar 1998; Limousin 1998). No entanto, estes estudos demonstraram efeitos variáveis na melhora neurológica e diferentes causas de complicações severas. Cerca de 7% dos pacientes com implantação ou do núcleo subtalâmico bilateral ou do globo pálido desenvolveram hemorragia, infecção ou outras complicações severas (DBS Stud Group 2001). Portanto, a real efetividade em comparação a estimulação cerebral profunda e a outras intervenções de neurocirurgias funcionais ainda não está perfeitamente definida (Obeso 1997; Rascol 2002).

Atualmente, há um amplo debate em relação ao perfil de risco/benefício e particularmente sobre o quanto ampliar a indicação da cirurgia aos casos menos avançados de DP e a pacientes mais idosos (Lang 2002). Algumas outras questões importantes tais como as indicações clínicas, melhor alvo cirúrgico, e as técnicas a serem usadas ainda precisam ser esclarecidas. Além disso, o custo/benefício da cirurgia com respeito ao tratamento médico nunca foi sistematicamente avaliado. Mesmo assim, o número de pacientes com doença de Parkinson avançada sofrendo a cirurgia de estimulação cerebral profunda parece estar crescendo.

OBJETIVOS

Avaliar a eficácia da cirurgia de estimulação cerebral profunda (ECP) comparada aos procedimentos neuroablativos para pacientes com DP idiopática.

CRITÉRIOS PARA CONSIDERAR ESTUDOS PARA ESTA REVISÃO

Tipos de estudos

Foram incluídos estudos controlados randomizados.

Tipos de participantes

Pacientes com diagnósticos clínicos de DP idiopática e indicação para cirurgia cerebral profunda funcional. Qualquer duração e severidade dos sintomas e complicações motoras serão aceitas.

Tipos de intervenção

Os seguintes grupos de tratamento foram comparados:

- Cirurgia de estimulação cerebral profunda de qualquer região (como por exemplo, núcleo talâmico ventral intermédio, o globo pálido medial e núcleo subtalâmico) versus procedimentos neuroablativos;
- Cirurgia de estimulação cerebral profunda versus cirurgia de estimulação cerebral profunda mais procedimento neuroablativo;
- Cirurgia de estimulação cerebral profunda mais procedimento neuroablativo versus procedimento neuroablativo;

Tipos de desfechos mensurados

- Eficácia da estimulação cerebral profunda (idealmente avaliada no acompanhamento tardio, o qual deveria ser pelo menos três meses após a inclusão dos participantes no estudo):
 - Melhora da incapacidade;
 - Melhora da função motora;
 - Redução de complicações motoras durante o período com medicação. As pontuações médias de mudança da linha de base (baseline) serão obtidas através das seguintes escalas:
 - 1. UPDRS (Escala Unificada para Avaliação da doença de Parkinson) parte II ou escalas equivalentes;
 - 2. UPDRS parte III ou escalas equivalentes;
 - 3. UPDRS parte IV para discinesias e flutuações motoras ou escalas equivalentes.
- Redução da dosagem total diária levodopa-equivalente;
- Melhora da pontuação da qualidade de vida (EuroQol EQ-5D ou escalas equivalentes);
- Ocorrências de complicações cirúrgicas (mortalidade, hemorragia, infarto, infecção, convulsão);
- Ocorrências de complicações da estimulação e neuroablação (disartria e hipofonia, diplopia, parestesias, contração tônica, confusão, alucinação, episódios maníacos/depressivos, desordens cognitivas, e ganho de peso);
- Para ser capaz de realizar uma avaliação econômica foram procurados dados sobre dias de trabalho perdidos, tempo de cuidadores, número de

hospitalizações, dias de hospitalização e ocorrência de eventos de novo custo durante o acompanhamento.

ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA IDENTIFICAÇÃO DE ESTUDOS

Não houve restrição de idiomas. Estudos foram obtidos através da seguinte estratégia:

- 1. Base de dados eletrônicas:** Foi realizada uma busca na Cochrane Central de Registros de Ensaio Controlados (CENTRAL, The Cochrane Library, issue 2), MEDLINE (1966-Junho 2005), Excerpta Médica - EMBASE (1980-Junho 2005) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde - LILACS (1982- Junho 2005) para a identificação de ensaios clínicos controlados.

A estratégia de busca foi composta somente por termos "Parkinson disease AND electric stimulation" para aumentar a sensibilidade da estratégia. Dessa forma, esperamos ser incluídos todos os estudos sobre doença de Parkinson e estimulação elétrica. A seguinte lista de sinônimos foi utilizada: Parkinson disease AND electric stimulation OR microelectrodes OR stereotaxic techniques OR eletrodes implanted OR eletrodes, implanted OR eletrodes implanted and thalamic nuclei OR globus pallidus OR basal ganglia OR subthalamic. Conforme a língua as palavras foram modificadas dentro da mesma estratégia.

- 2. Lista de referências:** as referências dos estudos identificados como relevantes foram escrutinadas para citações adicionais.

- 3. Contato pessoal:** foram contatados especialistas na área e os principais autores dos estudos incluídos para dados não publicados.

4. Busca manual de resumos de congressos.

Método de revisão

1. Seleção do estudo e extração dos dados

- Títulos e resumos de trabalhos identificados usando as estratégias descritas acima foram visualizados por dois revisores independentes (SLSO e RPED) para selecionar os estudos que satisfazem os critérios de inclusão. A concordância foi alcançada pelo consenso após a avaliação do texto completo do trabalho e de contatar os autores para informações adicionais se necessárias.
- Todos os revisores extraíram, independentemente dos artigos completos selecionados, dados do desenho do estudo (randomização, cegamento, intenção de tratar), população alvo (idade, duração da doença, estágio, duração do tratamento, complicações, tratamentos concomitantes), procedimentos cirúrgicos (tipos de eletrodos, modalidade de implantação, implantação mono ou bilateral, parâmetros de estimulação), e dados econômicos quando relatados (tempo de sala de cirurgia, dias de hospitalização, número de RNMs). Foram extraídos de cada grupo de comparação a duração do acompanhamento, o número de pacientes perdidos no acompanhamento e as medidas de resultados como definidas acima. Nos casos de falta de concordância inicial, o acordo foi alcançado pelo consenso dentre os revisores.

2. Avaliação da qualidade metodológica

- A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada baseando-se nos seguintes critérios: procedimento de randomização, ocultação da distribuição do tratamento, análise por intenção-de-tratar, número de pacientes perdidos no acompanhamento para cada grupo de estudo (perdas), avaliação cega dos resultados, como também se os grupos de comparação eram similares para as

principais características basais. A qualidade dos ensaios será considerada na análise de sensibilidade.

Viés de Seleção – Houve ocultação da alocação?

- A. Adequada: ocultação da alocação adequada;
- B. Não clara: não descrita, não relatada.
- C. Não adequado: inadequado.
- D. Não usado.

Viés de Detecção – Os desfechos foram avaliados cegamente?

Adequado: avaliador desconhece o tratamento designado no qual está coletando os dados;

Não descrito: não relatado: o cegamento do avaliador não foi relatado e não pode ser verificada pelo contato com os autores;

Não adequado: avaliador conhece o tratamento designado no qual está coletando os dados.

Viés de Perdas – As perdas são descritas?

Adequado: menor que 20% e igualmente para ambos os grupos de comparação

Não descrito: não descrito no artigo ou pelos autores

Não adequado: maior que 20% ou/e diferentes para ambos os grupos de comparação.

3. Análise

- A análise foi realizada separadamente para os ensaios comparando a cirurgia de estimulação cerebral profunda com procedimentos neuroablativos para cada desfecho mensurado. Foi planejada análise de subgrupo para idade, duração de tratamento e severidade das complicações motoras.
- O efeito do tratamento ponderado foi calculado através de ensaios usando modelos de efeito fixo. Para dados dicotômicos, os resultados foram expressos como razões de probabilidades (RP com 95% de intervalos de confiança). Para dados contínuos a diferença média da pontuação em relação à avaliação da linha de base (com 95% de intervalos de confiança) foi dada.
- As causas potenciais da heterogeneidade entre os estudos foram exploradas e discutidas. A análise de sensibilidade foi realizada para investigar a influência da qualidade dos ensaios, incluindo randomização, nos resultados gerais. A análise custo/benefício seria realizada apenas se fossem coletados dados suficientes.

Potencial de conflito de interesse

Nenhum.

TABELAS

Características dos estudos incluídos

Estudo - ID	Merello, 2001
Método	Desenho: ECR, Tamanho de amostra: não justificada; Geração da alocação: não reportada; Ocultação da Alocação: não reportada; Mascaramento dos desfechos a serem analisados: apenas as avaliações psiquiátricas e neuropsicológicas foram relatadas terem sido feitas cegamente aos objetivos do estudo; Seguimento: de 2 a 3 meses após a cirurgia; Análise por intenção de tratar: não utilizada. Análise estatística utilizada: realizada pela ANOVA, a frequência da distribuição foi calculada pelo teste χ^2 e as células inferiores a 5 foram calculadas pelo critério de Yates.
Participantes	Amostra: 6 pacientes com Doença Parkinson (DP), idade: palidotomia bilateral = 67 anos (média) e no grupo palidotomia unilateral + estimulação do globo pálido contra-lateral = 55 anos (média); sexo: 5H/1M; critério de inclusão: pacientes que preenchem o critério de DP idiopática de Londres, incluindo invalidação bilateral e sintomas da doença de parkinson simétrica, refratária a tratamento médico (flutuações motoras severas com qualidade de vida inaceitável em ambos estágios ON e OFF apesar do uso de levodopa, agonistas de dopamina, inibidores de COMT, apomorfina entre outros) e várias drogas que induziram discinesias.
Intervenções	Palidotomia bilateral (BIL-PVP) (n=3) ou palidotomia unilateral + estimulação do globo pálido contra-lateral (PVP+PVS) (n=3).
Desfechos	<ul style="list-style-type: none"> • Achados neurológicos: avaliados através de escalas e testes como UPDRS, atividades de vida diária (AVD), tempo de caminhada, tapping test juntamente com escore de discinesia. • Achados psiquiátricos e neuropsicológicos: avaliados através da escala de depressão de Hamilton, mensuração da independência funcional, apatia, irritabilidade e escala de manias, matrizes progressivas de Raven, teste de Wisconsin de avaliação de cartas (WCST), “controlled oral word association test”, teste de retenção visual de Benton, teste de repetição de dígitos (digit span), Perdue pegboard, teste de organização visual de Hooper, Benton visual form discrimination e block design. • Efeitos adversos.
Anotações	
Ocultação da alocação	B

Estudo - ID	Schuurman, 2000
Método	Desenho: ECR, Tamanho de amostra: não justificada; Geração da alocação: a randomização foi realizada por computador que gerou códigos com ajustes para as causas e extensão do tremor (unilateral versus bilateral); Ocultação da Alocação: não reportada; Mascaramento dos desfechos a serem analisados: os tremores eram verificados por gravações em vídeos, colocados em ordem randômica e analisados por um neurologista independente na qual desconhecia a condição do paciente ou o tratamento; Seguimento: 2 anos após a cirurgia; Análise por intenção de tratar: realizada. Análise estatística utilizada: comparações do Frenchay Activities Index foram analisadas pelo teste t - student; comparações do escore de tremor e estado funcional foram analisada pelo teste de Mann-Whitney, as complicações em cada grupo foram analisadas pelo teste χ^2 .
Participantes	Amostra: 68 pacientes (45 com doença Parkinson, 13 com tremor essencial e 10 com esclerose múltipla), idade: talamotomia = 64 anos (média) e no grupo estimulação talâmica = 59 anos (média); sexo: 44H/24M; critério de inclusão: pacientes que tinham tremor severo unilateral ou bilateral dos braços devido a doença de Parkinson, tremor essencial ou esclerose múltipla com pelo menos um ano apesar da farmacoterapia; critérios de exclusão: menores de 18 anos, possuírem disfunção cognitiva definida por um escore de pelo menos 24 no "Mini Mental State Examination", ter contra-indicações a cirurgia (instabilidade cardíaca ou doença pulmonar ou distúrbios de coagulação), ter evidência de atrofia cerebral avançada na tomografia computadorizada, ter realizado previamente talamotomia.
Intervenções	Talamotomia (n=34) ou estimulação talâmica (n=34).
Desfechos	<ul style="list-style-type: none"> • Desfechos primários: alterações nas habilidades funcionais em 6 meses após a cirurgia, mensurado pelo Frenchay Activities Index. • Desfechos secundários: severidade do tremor, número de efeitos adversos e opinião do paciente sobre os resultados da cirurgia.
Anotações	
Ocultação da alocação	B

Estudo - ID	Merello, 1999
Métodos	Desenho: ECR, Tamanho de amostra: não justificada; Geração da alocação: não reportada; Ocultação da Alocação: não reportada; Mascaramento dos desfechos a serem analisados: avaliação clínica e motora foi realizada abertamente, as avaliações neuropsicológicas foram realizadas cegamente aos resultados dos testes; Seguimento: 3 meses após a cirurgia; Análise por intenção por tratar: não utilizada. Análise estatística utilizada: realizada pela ANOVA, t-student para comparação com e entre os grupos, comparações de frequência foram realizadas pelo teste χ^2 e as células inferiores a 1 foram calculadas pelo critério de Yates.
Participantes	Amostra: 13 pacientes com doença de Parkinson idiopática, idade: palidotomia = 59 anos (média) e no grupo estimulação posteroventral do globo pálido = 55 anos (média); sexo: 9H/4M; critério de inclusão: pacientes que preenchiam os critérios do “Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations” (CAPIT), que consiste em: (1) bradicinesia e rigidez como características principais ; (2) discinesia severa na dose de pico ou bifásica; (3) sinais de assimetria; (4) ausência de alterações significantes no escore de atividades da vida diária (AVD) durante a avaliação ON e OFF como resultado de discinesia severa na qual interferiu tanto quanto ou mais nos sintomas da DP nas tarefas habituais; critérios de exclusão: condição clínica instável, demência, depressão grave ou psicose.
Intervenções	Palidotomia - PVP(n=7) ou estimulação posteroventral do globo pálido- PVS (n=6)
Desfechos	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliação clínica: Desfecho primário: Escala unificada para avaliação da doença de Parkinson (UPDRS), e atividades de vida diária (AVD) nas condições ON e OFF; desfechos secundários: bradicinesia, tremor, rigidez e um escore composto por instabilidade postural e gait disorder (PIGD) e discinesia. • Avaliação neuropsicológica e neuropsiquiátrica: matrizes progressivas de Raven, teste de Wisconsin de avaliação de cartas (WCST), “controlled oral word association test”, “Buschke selective reminding test”, Benton visual retention test, teste de repetição de dígitos (digit span), Perdue pegboard, teste de organização visual de Hooper, Benton visual form discrimination e block design (WAIS).
Anotações	
Ocultação da alocação	B

Características dos estudos excluídos

Estudo - ID	Razões de Exclusão
Morrison 2004	Ensaio clínico de controle histórico.
Lévesque 1999	Ensaio clínico não randomizado.
Tasker 1997	Ensaio clínico de controle histórico.
Buechiel 1999	ECR que compara estimulação cerebral profunda (ECP) do globo pálido versus núcleo subtalâmico.
Scotto di Luzio 2001	Ensaio clínico que compara ECP do globo pálido versus núcleo subtalâmico.
Peppe 2004	Ensaio clínico que compara ECP do globo pálido versus núcleo subtalâmico.
Rocchi 2004	Ensaio clínico que compara ECP do globo pálido versus núcleo subtalâmico.

DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS

Aproximadamente 511 estudos foram identificados pela estratégia de busca, na qual 59 foram selecionados para a leitura do texto completo. 49 estudos não preencheram o critério de inclusão. As causas mais comuns para a exclusão foram pacientes que não tinham doença de Parkinson, estudos no qual a intervenção não era estimulação cerebral profunda, estudos retrospectivos e série de casos.

Posteriormente, sete estudos foram excluídos. As razões para exclusão foram: dois estudos eram ensaio clínico de controle histórico (Morrison 2004; Tasker 1997), um ensaio clínico não randomizado (Lévesque 1999), um ensaio clínico randomizado que compara estimulação cerebral profunda (ECP) do globo pálido versus estimulação do núcleo subtalâmico (Buechiel 1999), três ensaios clínicos que comparam estimulação cerebral profunda (ECP) do globo pálido versus estimulação do núcleo subtalâmico (Scotto di Luzio 2001; Peppe 2004; Rocchi 2004).

Três ensaios clínicos randomizados foram incluídos nesta revisão (Merello 2001 et al; Schuurman, 2000 et al; Merello, 1999 et al) na qual tinham como

intervenção estimulação cerebral profunda comparada com procedimentos neuroablativos. Os estudos tinham um total de 87 participantes avaliados.

O primeiro estudo incluído (Merello, 1999 et al) teve 13 pacientes (nove homens, quatro mulheres) com doença de Parkinson. A média de idade era de 59 anos no grupo que realizou palidotomia e 55 anos no grupo que realizou estimulação cerebral profunda; foram randomizados no dia anterior à cirurgia; sete pacientes realizaram palidotomia e seis pacientes realizaram a estimulação do globo pálido (utilizando Itrell II, Medtronic). Os critérios de inclusão do estudo foram pacientes que preenchem os critérios do “Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations” (CAPIT), que consiste em: (1) bradicinesia e rigidez como características principais ; (2) discinesia severa na dose de pico ou bifásica; (3) sinais de assimetria; (4) ausência de alterações significantes no escore de atividades de vida diária (AVD) durante a avaliação ON e OFF como resultado de discinesia severa na qual interferiu tanto quanto ou mais nos sintomas da DP nas tarefas habituais; e critérios de exclusão foram condição clínica instável, demência, depressão grave ou psicose. Os parâmetros para a estimulação foram selecionados de acordo com a melhor resposta e alívio dos sintomas de Parkinson e discinesias com o mínimo de efeitos adversos. Os pacientes eram estimulados com monopolar de 185 Hz. Os desfechos avaliados foram: avaliação clínica: desfecho primário - escala unificada para avaliação da doença de Parkinson (UPDRS), e atividades diárias (ADL) nas condições ON e OFF; desfechos secundários - bradicinesia, tremor, rigidez e um escore composto por instabilidade postural e gait disorder (PIGD) e discinesia. Avaliação neuropsicológica e neuropsiquiátrica: matrizes progressivas de Raven, teste de Wisconsin de avaliação de cartas (WCST), “controlled oral word association test”, “Buschke selective reminding test”, Benton visual retention test, teste de repetição de dígitos (digit span), Perdue pegboard, teste de organização visual de Hooper, Benton visual form discrimination e block design (WAIS).

O outro estudo (Schuurman, 2000 et al) incluiu 68 pacientes (44 homens, 24 mulheres), sendo 45 com doença de Parkinson, 13 com tremor essencial e 10 com esclerose múltipla, com média de idade de 64 anos para os pacientes que realizaram talamotomia e 59 anos no grupo que realizou estimulação talâmica.

Os critérios de inclusão do estudo foram pacientes que tinham tremor severo unilateral ou bilateral dos braços devido a doença de Parkinson, tremor essencial ou esclerose múltipla com pelo menos um ano apesar da farmacoterapia; e os critérios de exclusão foram menores de 18 anos, possuírem disfunção cognitiva definida por um escore de pelo menos 24 no “Mini Mental State Examination”, ter contra-indicações a cirurgia (instabilidade cardíaca ou doença pulmonar ou distúrbios de coagulação), ter evidência de atrofia cerebral avançada na tomografia computadorizada, ter realizado previamente talamotomia. Os pacientes foram randomizados com ajuste da causa e extensão do tremor (unilateral versus bilateral) e, após um mês realizaram a cirurgia. 34 pacientes realizaram talamotomia e 34 pacientes realizaram estimulação talâmica. Macroeletrodos eram aplicados para identificar a melhor posição para a lesão ou para o eletrodo (modelo 3387 DBS, Medtronic, Mineapolis) com gerador de pulso (Intrell II, Medtronic). Os desfechos avaliados foram: desfechos primários: alterações nas habilidades funcionais em 6 meses após a cirurgia, mensurado pelo Frenchay Activities Index e desfechos secundários: severidade do tremor, número de efeitos adversos e opinião do paciente sobre os resultados da cirurgia.

Merello 2001 et al incluiu seis participantes (cinco homens e uma mulher) com doença de Parkinson, com média de idade de 67 anos para o grupo que realizou palidotomia e 55 anos para o grupo que realizou estimulação cerebral profunda. Os critérios de inclusão do estudo foram pacientes que preenchiam o critério de DP idiopática de Londres, incluindo invalidação bilateral e sintomas da doença de Parkinson simétrica, refratária a tratamento médico (flutuações motoras severas com qualidade de vida inaceitável em ambos estágios ON e OFF apesar do uso de levodopa, agonistas de dopamina, inibidores de COMT, apomorfina entre outros) e várias drogas que induziram discinesias. Os pacientes foram randomizados um dia antes da cirurgia, onde três pacientes realizaram palidotomia bilateral e 3 pacientes realizaram palidotomia unilateral + estimulação do globo pálido contra-lateral. A região era determinada por parâmetros eletrofisiológicos. Um eletrodo 3387 DBS colocada na parte motora do globo pálido era conectado a um gerador de pulso interno (Intrell II Medtronic) naqueles pacientes que receberam a estimulação contralateral à

lesão. Os desfechos avaliados foram: achados neurológicos - avaliados através de escalas e testes como UPDRS, atividades de vida diária (AVD), tempo de caminhada, tapping test juntamente com escore de discinesia; achados psiquiátricos e neuropsicológicos - avaliados através da escala de depressão de Hamilton, mensuração da independência funcional, apatia, irritabilidade e escala de manias, matrizes progressivas de Raven, teste de Wisconsin de avaliação de cartas (WCST), “controlled oral word association test”, teste de retenção visual de Benton, teste de repetição de dígitos (digit span), Perdue pegboard, teste de organização visual de Hooper, Benton visual form discrimination e block design; efeitos adversos.

Todos os estudos foram escritos na língua inglesa.

QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Todas as três publicações mencionaram o desenho de estudo, porém não descrevem como a alocação dos participantes foi realizada. Somente Schuurman 2000 descreve a geração da alocação onde a randomização foi realizada por computador na qual gerou códigos, sendo classificado como B, pois apesar de descrever a geração da alocação, não descreve como foi realizado o procedimento da ocultação da alocação. Os outros dois estudos (Merello 1999 e Merello 2001) também foram classificados como B, pois não descrevem os processos de geração e ocultação da alocação.

Em relação à avaliação cega dos desfechos, no estudo de Schuurman, 2000 os tremores foram avaliados por gravações em vídeo que eram colocados em ordem randômica e analisados por um neurologista independente que desconhecia a condição do paciente ou o tratamento. Merello 1999, as avaliações clínica e motora foram realizadas abertamente e as avaliações neuropsicológicas foram realizadas cegamente aos resultados dos testes. No estudo de Merello 2001, as avaliações psiquiátricas e neuropsicológicas foram realizadas cegamente aos objetivos propostos pelo estudo.

No estudo de Merello 1999 e Merello 2001 o seguimento foi de até três meses após a cirurgia, enquanto Schuurman, 2000 realizou seguimento de dois anos após a cirurgia.

Ao contrário do que imaginávamos não foram descritas perdas no estudo de Merello 1999. Entretanto, no estudo de Schuurman, 2000, dois pacientes com doença de Parkinson com tremor bilateral que foram randomicamente designados à estimulação talâmica, morreram antes de completar o seguimento. Foi realizada análise por intenção de tratar. O estudo de Merello 2001 descreveu perda de três pacientes no grupo que realizou palidotomia bilateral, porém não foi mencionado se utilizaram ou não a análise por intenção de tratar.

RESULTADOS

Apesar dos três estudos incluídos compararem a estimulação cerebral profunda versus procedimento neuroablativos, os procedimentos utilizados foram diferentes entre os estudos. Merello 2001 realizou palidotomia bilateral e comparou com a palidotomia unilateral + estimulação do globo pálido contralateral. Schuurman 2000 realizou talamotomia e comparou com estimulação talâmica, enquanto Merello 1999 realizou palidotomia e comparou com estimulação posteroventral do globo pálido.

Os desfechos analisados nos estudos foram diferentes, impossibilitando a somatória na metanálise, sendo assim, todos os gráficos foram apresentados individualmente para cada estudo.

Merello 2001 apresenta como desfechos os achados neurológicos na qual os dados estão representados no gráfico de metanálise (gráfico 23 - 28); avaliação psiquiátrica (não houve dados disponíveis para a realização da metanálise) e avaliação neuropsicológica não foi possível ser realizada em 3 pacientes que realizaram lesão bilateral, devido a efeitos adversos graves e portanto não foi computado nenhum resultado.

Os pacientes que realizaram palidotomia bilateral tiveram maior incidência de efeitos adversos do que os pacientes que realizaram palidotomia unilateral + estimulação do globo pálido contra-lateral, são elas: fala ininteligível, salivação, dificuldade de deglutição, inicialmente necessidade de alimentação por sonda nasogástrica e após alimentação leve. Marcha “congelada” deteriorada sem efeitos benéficos do aumento das doses de levodopa, requerendo diariamente fisioterapia para manter mobilidade. Pacientes apresentaram apatia e diminuição severa da iniciativa, motivação e atividade motora. Todos os sintomas persistiram durante os três meses de avaliação pós-operatória.

Os pacientes que realizaram a estimulação do globo pálido contra-lateral + palidotomia unilateral tiveram benefícios significantes em relação ao score UPDRS I e II (IC 95% - 27.02 a -1.58) e PIGDS (IC 95% -11.91 a - 2.69)

quando compararam aos pacientes que realizaram palidotomia bilateral (gráficos 23, 28).

Em relação ao escore UPDRS III, bradicinesia das mãos, rigidez e tremor ao repouso não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (gráficos 23 - 27).

Schuurman 2000 apresenta como desfecho primário o Frenchay Activities Index e, desfechos secundários a severidade do tremor e efeitos adversos, na qual foram representados nos gráficos de metanálise (gráficos 1 - 3).

Além disso, foi apresentado como desfecho no estudo a opinião do paciente sobre os resultados da cirurgia, porém não foi possível a realização de metanálise pois o estudo incluiu pacientes com doença de Parkinson, tremor essencial e esclerose múltipla em que na apresentação dos resultados não foi discriminado o relato dos pacientes em relação ao seu estado funcional separando por suas respectivas doenças, uma vez que nosso objetivo é avaliar os resultados dos pacientes apenas com doença de Parkinson. Incluindo todos os pacientes, no grupo que realizou talamotomia oito pacientes referiram que o estado funcional melhorou, 22 pacientes referiram que não houve alterações no estado funcional, quatro pacientes relataram que o estado funcional piorou; no grupo que realizou estimulação talâmica 18 pacientes referiram que o estado funcional melhorou, 13 pacientes referiram que não houve alterações no estado funcional, 2 pacientes relataram que o estado funcional piorou, mostrando maior satisfação dos pacientes que realizaram estimulação talâmica.

Na variação da pontuação do Frenchay Activities Index comparando o início do tratamento e após seis meses de seguimento, a talamotomia mostrou ser estatisticamente superior a estimulação talâmica (IC 95% 1.39 a 8.01).

Na avaliação da severidade do tremor comparando tremor ocasional ou leve e tremor moderado ou severo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Os efeitos adversos após seis meses de seguimento foram deteriorização cognitiva, disartria leve, disartria severa, hiperestesia, distúrbio para andar ou balanço leve, distúrbio para andar ou balanço severo e ataxia dos braços, porém não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, apesar da tendência ao favorecimento do grupo que realizou estimulação talâmica (gráfico 3).

Merello 1999 apresenta como desfechos achados motores: escore UPDRS III, atividades diárias nas condições ON e OFF, escore hand-tapping, rigidez, tremor, bradicinesia, PIGDS e discinesia; achados neuropsicológicos: matrizes progressivas de Raven, teste de Winconsin de avaliação de cartas, fluência verbal, buschke total recall, buschke delayed, Benton visusal retention test, digits forward, digits backward, perdue pegboard test, Hopper, Benton, block design (WAIS).

Seis dos treze pacientes apresentaram efeitos adversos: no grupo que realizou palidotomia dois pacientes apresentaram dificuldade de deglutição levando a pneumonia, onde um prolongou a permanência hospitalar por necessidade de antibiótico intravenoso. Em ambos os casos, a disfagia permanecia no 2º mês de cirurgia; um paciente apresentou hematoma subdural que foi reabsorvido espontaneamente em 2 semanas, no grupo que realizou estimulação um paciente teve leve paresia crural que foi resolvida no 1ºmês; um paciente teve psicose e alucinações, que necessitou usar clozapina; um paciente teve um seroma 1 semana após a cirurgia no marcapasso neurológico na região do espaço subclavicular, que foi cirurgicamente retirado.

Os pacientes que realizaram estimulação posteroventral do globo pálido tiveram benefícios significantes em relação às atividades de vida diária (AVD) no estágio OFF (IC 95% - 75.46 a -29.54) quando comparado aos pacientes que realizaram palidotomia.

Os pacientes que realizaram palidotomia tiveram benefícios significantes em relação a discinesia no membro superior do lado operado (IC 95% 1.14 a 2.20), nas matrizes progressivas de Raven ao final do seguimento (IC 95% 13.04 a

62.56), a fluência verbal (IC 95% 9.15 a 24.45) e Hooper ao final do seguimento (IC 95% 0.88 a 5.52), (gráficos 10, 11, 13 e 20).

Em relação aos outros desfechos não houve diferença significativa entre os dois grupos estudados.

DISCUSSÃO

Os estudos incluídos nesta revisão apresentaram resultados contraditórios em relação a eficácia da cirurgia de estimulação cerebral profunda quando comparada aos procedimentos neuroablativos para pacientes com DP idiopática, não sendo possível a somatória na metanálise por terem diferentes desfechos. Merello 2001 apresentou resultados benéficos da estimulação cerebral profunda em relação a melhora da função motora avaliada pelo escore UPDRS e PIGDS, porém os outros estudos mostraram melhores resultados em relação aos procedimentos neuroablativos.

Variações em relação a técnica cirúrgica dos procedimentos, tempo de seguimento, critérios para avaliação podem ter levado aos diferentes resultados.

Os efeitos adversos, ou seja, a segurança do tratamento é um importante fator a ser considerado, que mostrou ser alto nos procedimentos neuroablativos nos estudos de Merello 2001 e Schuurman 2000 , permanecendo por longo período.

O acompanhamento dos pacientes para a avaliação da eficácia foi de 2 anos no estudo de Schuurman, porém de 2 a 3 meses nos estudos de Merello, período mínimo para um acompanhamento tardio.

Efeitos a longo prazo de ambos os procedimentos devem ser estudados; sabe-se que não é possível restaurar a função cerebral aos parâmetros normais,

porém objetiva-se a melhora da função motora e retardar o processo neurodegenerativo.

Não foi possível realizar avaliação econômica das intervenções por não haver dados como dias de hospitalização, número de hospitalizações, dias de trabalhos perdidos, tempo de cuidadores e ocorrência de eventos de novo custo durante o acompanhamento.

Devido a ausência de evidências claras da eficácia entre procedimentos, deve-se avaliar a condição de cada paciente em conjunto, levando em consideração os possíveis eventos adversos e custos de cada procedimento.

C O N C L U S Ã O

Implicação para a prática clínica

As evidências disponíveis no momento são insuficientes para afirmarmos que a estimulação cerebral profunda é mais efetiva e segura ou não quando comparada aos procedimentos neuroablativos no tratamento das complicações da doença de Parkinson.

Implicação para a pesquisa científica

São necessários novos ensaios clínicos randomizados para estabelecer se a estimulação cerebral profunda é realmente mais efetiva que os procedimentos neuroablativos na melhora motora e na redução das complicações da levodopa. Sugerimos ensaios clínicos com metodologia adequada e tamanho de amostra suficiente para detectarmos possíveis diferenças estatísticas em relação aos benefícios ou não da estimulação cerebral profunda versus procedimentos neuroablativos.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Merello 2001

Merello M, Starkstein S, Nouzeilles MI, Kuzis G, Leiguarda R. Bilateral pallidotomy for treatment of Parkinson's disease induced corticobulbar syndrome and psychic akinesia avoidable by globus pallidus lesion combined with contralateral stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(5):611-4.

Schuurman 2000

Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, Bonsel GJ, van Someren EJ, de Bie RM, Merkus MP, Speelman JD. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med*. 2000;342(7):461-8.

Merello 1999

Merello M, Nouzeilles MI, Kuzis G, Cammarota A, Sabe L, Betti O, Starkstein S, Leiguarda R. Unilateral radiofrequency lesion versus electrostimulation of posteroventral pallidum: a prospective randomized comparison. *Mov Disord*. 1999;14(1):50-6.

REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS

Morrison 2004

Morrison CE, Borod JC, Perrine K, Beric A, Brin MF, Rezai A, Kelly P, Sterio D, Germano I, Weisz D, Olanow CW. Neuropsychological functioning following bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004;19(2):165-81.

Levesque 1999

Levesque MF, Tylor S, Rogers RA, Le MT, Swope D. Subthalamic stimulation in Parkinson's disease. Preliminary results. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1999;72(2-4):170-3.

Tasker 1997

Tasker RR, Munz M, Junn FS, Kiss ZH, Davis K, Dostrovsky JO, Lozano AM. Deep brain stimulation and thalamotomy for tremor compared. *Acta Neurochir Suppl.* 1997;68:49-53.

Burchiel 1999

Burchiel KJ, Anderson VC, Favre J, Hammerstad JP. Comparison of pallidal and subthalamic nucleus deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease: results of a randomized, blinded pilot study. *Neurosurgery.* 1999 Dec;45(6):1375-82.

Scotto di Luzio 2001

Scotto di Luzio AE, Ammannati F, Marini P, Sorbi S, Mennonna P. Which target for DBS in Parkinson's disease? Subthalamic nucleus versus globus pallidus internus. *Neurol Sci.* 2001 Feb;22(1):87-8.

Peppe 2004

Peppe A, Pierantozzi M, Bassi A, Altibrandi MG, Brusa L, Stefani A, Stanzione P, Mazzone P. Stimulation of the subthalamic nucleus compared with the globus pallidus internus in patients with Parkinson disease. *J Neurosurg.* 2004 Aug;101(2):195-200.

Rocchi 2004

Rocchi L, Chiari L, Cappello A, Gross A, Horak FB. Comparison between subthalamic nucleus and globus pallidus internus stimulation for postural performance in Parkinson's disease. *Gait Posture.* 2004;19(2):172-83.

REFERÊNCIAS ADICIONAIS

Benazzouz 1995

Benazzouz A, Piallat B, Pollak P. Responses of substantia nigra pars reticulata and globus pallidus complex to high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in rats: electrophysiological data. *Neurosci Lett* 1995;189:77-80.

Clatterbuk 2000

Clatterbuk RE, Lee JI, Lenz FA. Movement disorders surgery: lesions or stimulation. *Prog Neurol Surg* 2000;15:227-35.

DBS Stud Group 2001

The Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001;345:956-63.

Hariz 2000

Hariz MI. Complications of movement disorder surgery and how to avoid them. *Prog Neurol Surg* 2000;15:246-65.

Jankovic 2000

Jankovic J. Complications and limitations of drug therapy for Parkinson's disease. *Neurology* 2000;55(suppl. 6):S2-6.

Kumar 1998

Kumar R, Lozano AM, Kim YJ, Hutchinson WD, Sime E, Halket E, Lang AE. Double-blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1998;51:850-55.

Lang 2002

Lang AE, Widner H. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: patient selection and evaluation. *Movement Disorders* 2002;17(suppl. 3):S94-101.

Limousin 1998

Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, Benabid AL. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998;339:1105-11.

Limousin 1999

Limousin-Dowsey P, Pollak P, Van Blercom N, Krack P, Benazzouz A, Benabid AL. Thalamic, subthalamic nucleus and internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol* 1999;246(suppl. 2):II/42-45.

Nutt 1990

Nutt JC. Levodopa induced dyskinesias. *Neurology* 1990;40:340-5.

Obeso 1997

Obeso JA, Guridi J, DeLong MR. Surgery for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:2-8.

Rascol 2002

Rascol O, Goetz C, Koller W, Poewe W, Sampaio C. Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. *The Lancet* 2002;359:1589-98.

Wichmann 1994

Wichmann T, Bergamn H, DeLong MR. Changes in motor behavior and neuronal activity in the internal pallidum induced by subthalamic inactivation in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 1994;72:521-30.

GRÁFICOS

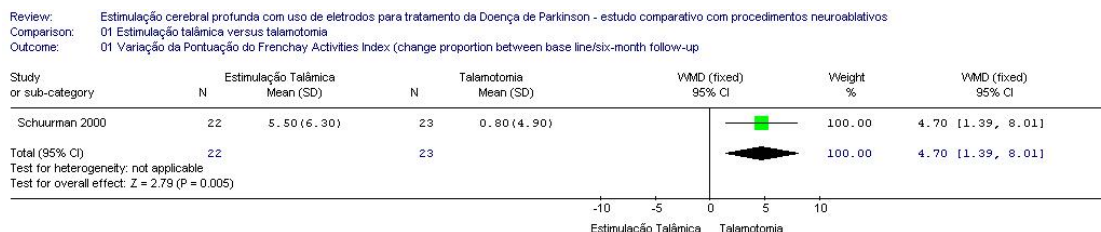


Gráfico 1- O gráfico acima compara a estimulação talâmica versus talamotomia na variação da pontuação do Frenchay Activities Index, em relação ao início e após 6 meses de seguimento, sendo a talamotomia estatisticamente superior a estimulação talâmica (IC 95% 1.39 a 8.01) ($p = 0.005$).

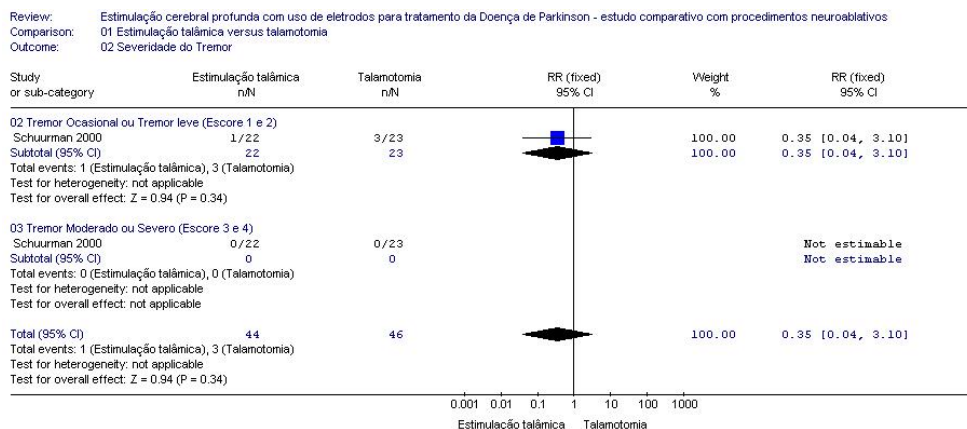


Gráfico 2- O gráfico acima compara a estimulação talâmica versus talamotomia em relação à severidade do tremor. Foi realizada análise de subgrupo para o tremor ocasional ou leve e, tremor moderado ou severo ($p = 0.34$).

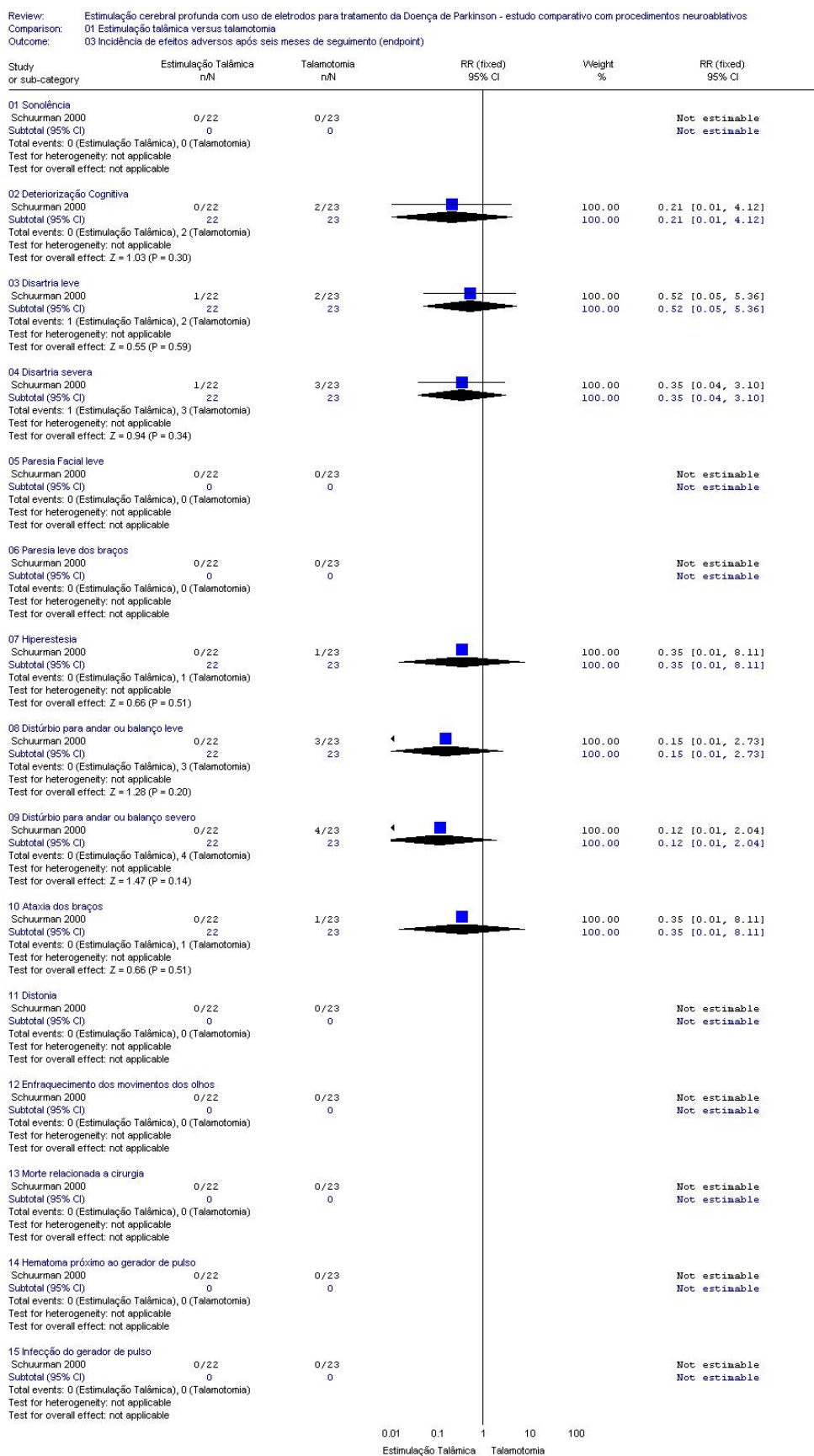


Gráfico 3- O gráfico acima compara a estimulação talâmica versus talamotomia em relação à incidência de efeitos adversos após seis meses de

seguimento. Em relação à sonolência, paresia facial leve, paresia leve dos braços, distonia, enfraquecimento dos movimentos dos olhos, morte relacionada à cirurgia, hematoma próximo ao gerador de pulso, infecção do gerador de pulso não foram apresentados relatos. Em relação a deteriorização cognitiva, disartria leve, disartria severa, hiperestesia, distúrbio para andar ou balanço leve, distúrbio para andar ou balanço severo e ataxia dos braços não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p = 0.30$; $p = 0.59$; $p = 0.34$; $p = 0.51$; $p = 0.20$; $p = 0.14$; $p = 0.51$, respectivamente).

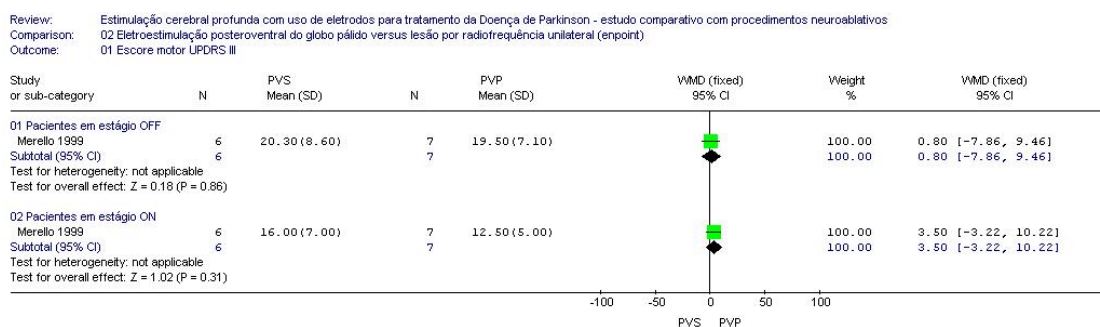


Gráfico 4- O gráfico acima compara a estimulação posteroventral do globo pálido (PVS) versus lesão por radiofrequência unilateral (PVP) em relação ao escore motor UPDRS III. Foi realizada análise de subgrupo para os pacientes em estágio ON e OFF. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em ambos os estágios (ON e OFF), ($p = 0.31$; $p = 0.66$, respectivamente).

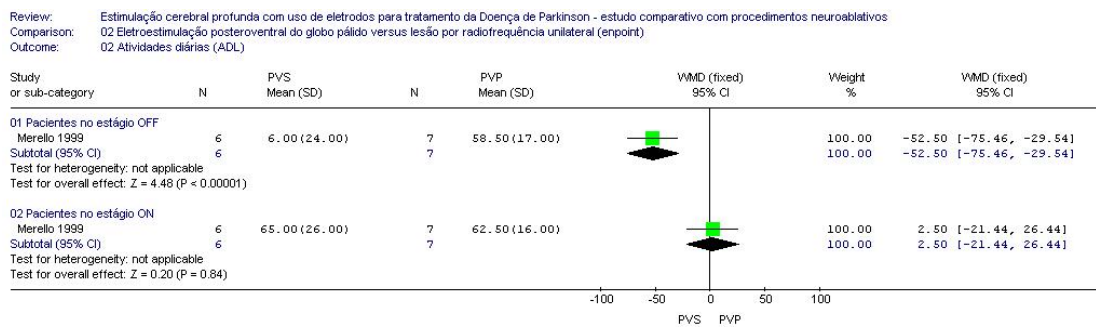


Gráfico 5- O gráfico acima compara a estimulação posteroventral do globo pálido (PVS) versus lesão por radiofrequência unilateral (PVP) em relação as atividades diárias (ADL); foi realizada análise de subgrupo para os pacientes em estágio ON e OFF. Em relação aos pacientes no estágio OFF houve diferença estatisticamente significativa em benefício aos pacientes que realizaram estimulação posteroventral do globo pálido (IC 95% -75.46 a -29.54; $p < 0.00001$). Nos pacientes em estágio ON não houve diferença entre os grupos ($p = 0.84$).

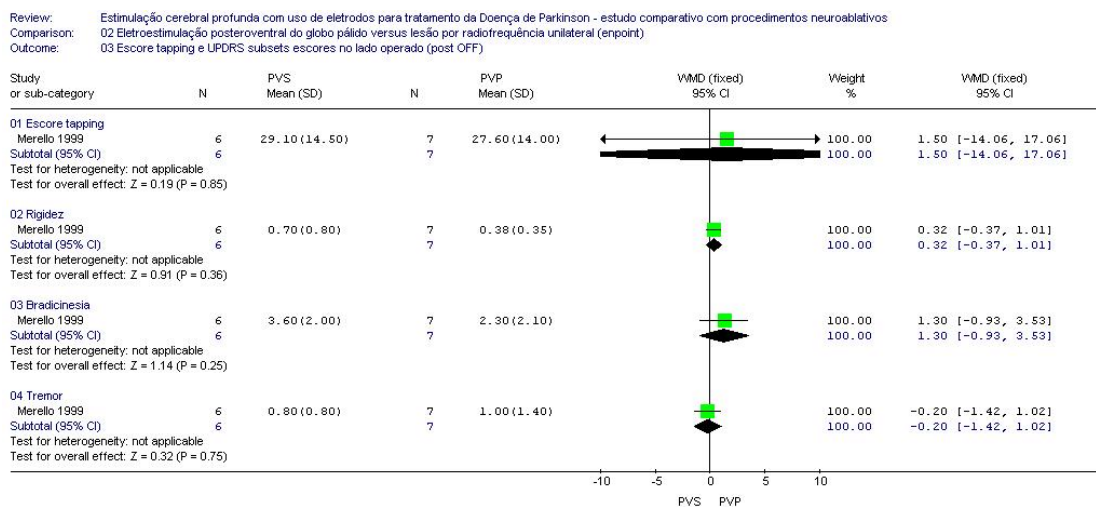


Gráfico 6- O gráfico acima compara a estimulação posteroventral do globo pálido (PVS) versus lesão por radiofrequência unilateral (PVP) em relação ao escore tapping e ao escore UPDRS nos subitens rigidez, bradicinesia e tremor no lado operado – pós OFF . Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos comparados ($p = 0.85$; $p = 0.38$; $p = 0.25$; $p = 0.75$, respectivamente).

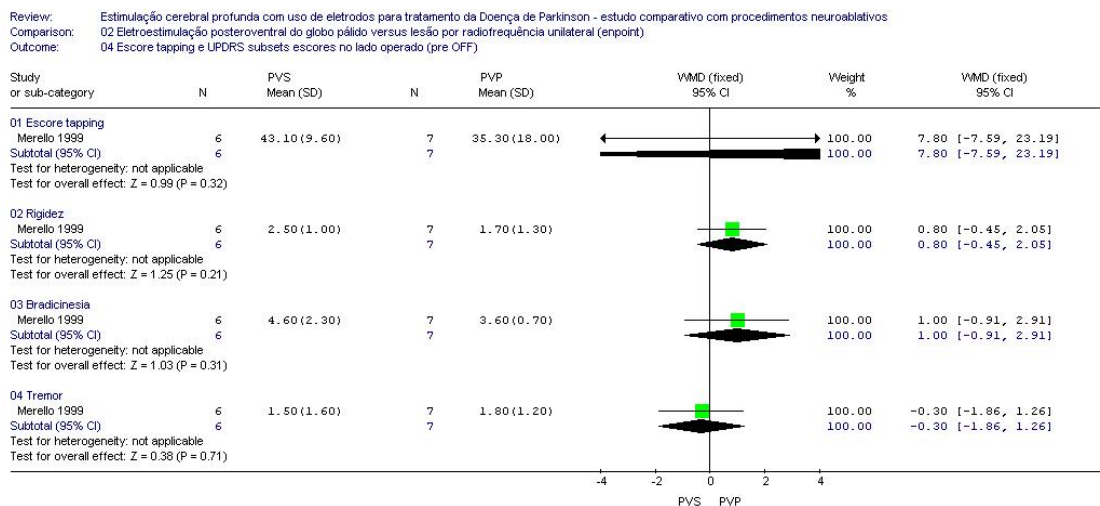


Gráfico 7- O gráfico acima compara a estimulação posteroventral do globo pálido (PVS) versus lesão por radiofrequência unilateral (PVP) em relação ao escore tapping e ao escore UPDRS nos subitens rigidez, bradicinesia e tremor no lado operado – pré OFF . Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos comparados ($p = 0.32$; $p = 0.21$; $p = 0.31$; $p = 0.71$, respectivamente).

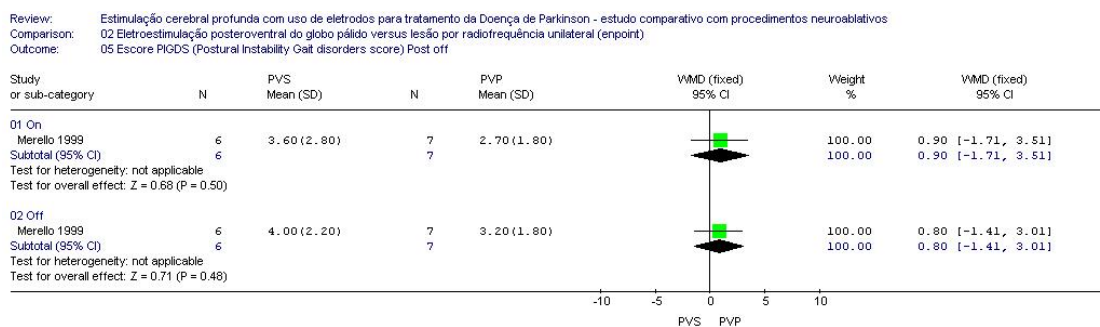


Gráfico 8- O gráfico acima compara a estimulação posteroventral do globo pálido (PVS) versus lesão por radiofrequência unilateral (PVP) em relação ao escore PIGDS (postural instability gait disorders score) - pós OFF, foi realizada análise de subgrupo para os pacientes em estágio ON e OFF, ao final do seguimento. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de comparação ($p = 0.50$; $p = 0.48$, respectivamente).

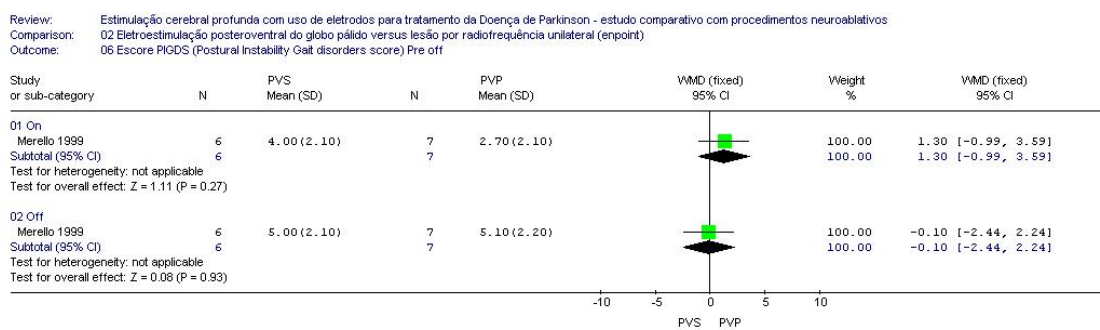


Gráfico 9- O gráfico acima compara a estimulação posteroventral do globo pálido (PVS) versus lesão por radiofrequência unilateral (PVP) em relação ao escore PIGDS (postural instability gait disorders score) - pré OFF, foi realizada análise de subgrupo para os pacientes em estágio ON e OFF, ao final do seguimento. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de comparação ($p = 0.27$; $p = 0.93$, respectivamente).

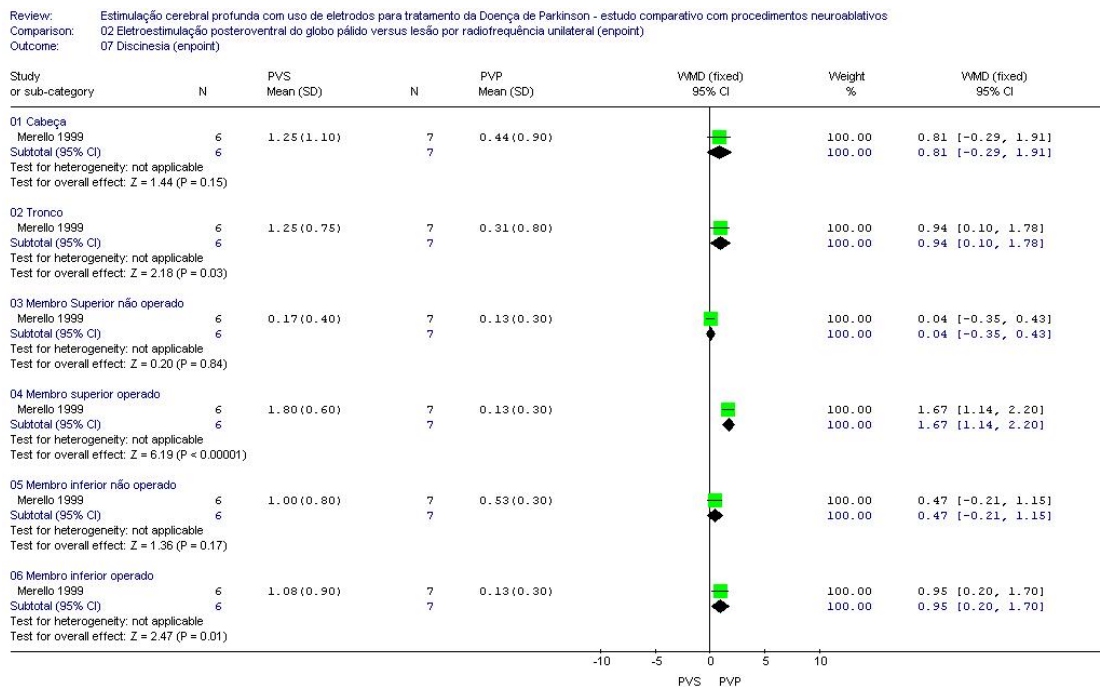


Gráfico 10- O gráfico acima compara a estimulação posteroventral do globo pálido (PVS) versus lesão por radiofrequência unilateral (PVP) em relação a discinesia ao final do seguimento, nas seguintes subcategorias: cabeça, tronco,

membro superior do lado não operado, membro superior do lado operado, membro inferior do lado não operado, membro inferior do lado operado. Houve diferença estatisticamente significativa apenas em relação a discinesia no tronco (IC 95% 0.10 a 1.78; $p= 0.03$), no membro superior do lado operado (IC 95% 1.14 a 2.20; $p= 0.00001$) e no membro inferior operado (IC 95% 0.20 a 1.70; $p= 0.01$) em benefício aos pacientes que realizaram lesão por radiofrequência unilateral.

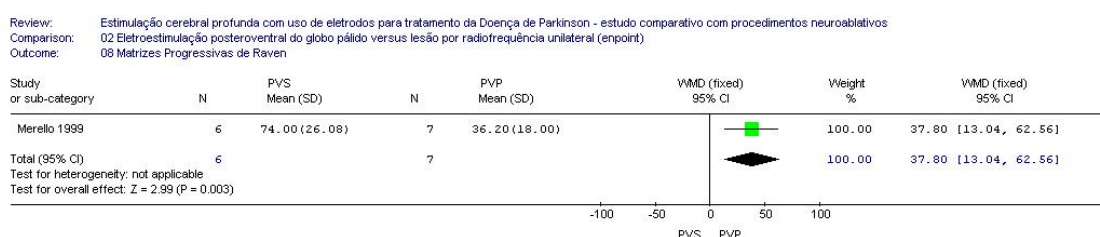


Gráfico 11- O gráfico acima compara a estimulação posteroventral do globo pálido versus lesão por radiofrequência unilateral em relação as Matrizes Progressivas de Raven, ao final do seguimento, houve diferença estatisticamente significativa em benefício aos pacientes que realizaram lesão por radiofrequência unilateral (IC 95% 13.04 a 62.56; $p= 0.003$).

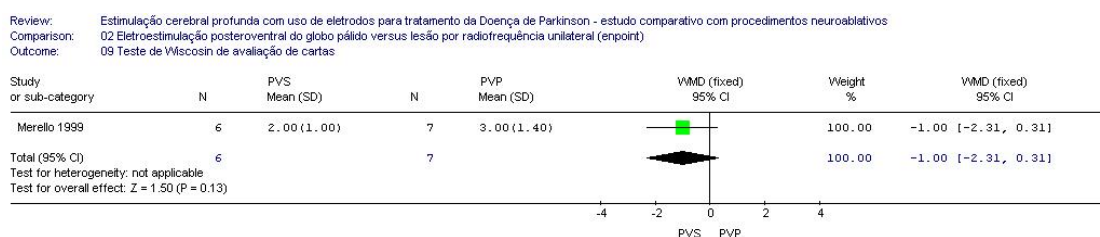


Gráfico 12- O gráfico acima compara a estimulação posteroventral do globo pálido versus lesão por radiofrequência unilateral em relação ao teste de Wiscosin de avaliação de cartas, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos apesar da tendência de benefício para os pacientes que realizaram a estimulação posteroventral do globo pálido ($p= 0.13$).

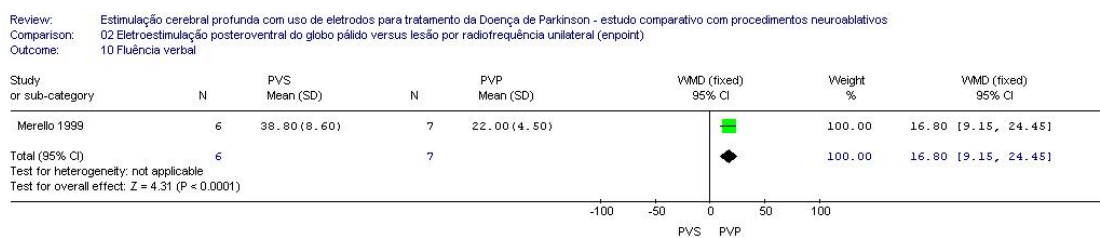


Gráfico 13- O gráfico acima compara a estimulação posteroventral do globo pálido versus lesão por radiofrequência unilateral em relação a fluência verbal, houve melhora significativa no grupo que realizou lesão por radiofrequência unilateral quando comparado ao outro grupo (IC 95% 9.15 a 24.45; $p = 0.0001$).

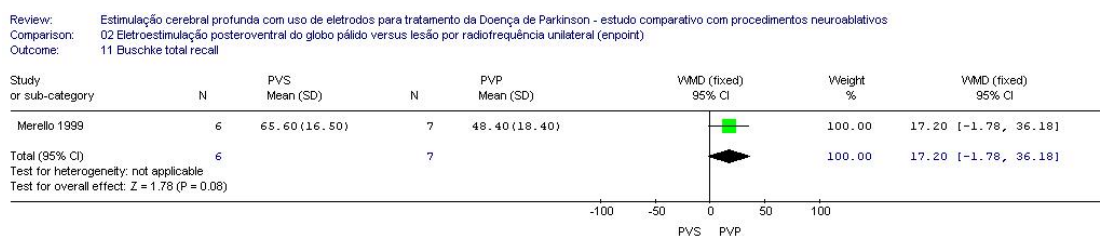


Gráfico 14- O gráfico acima compara a estimulação posteroventral do globo pálido versus lesão por radiofrequência unilateral em relação ao Buschke total recall, ao final do seguimento. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação aos dois grupos de comparação ($p = 0.08$).

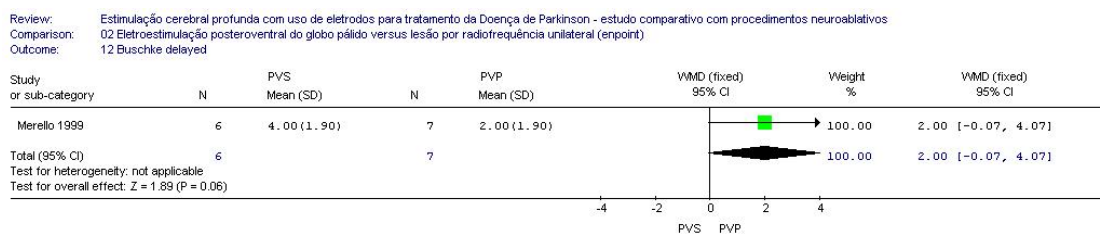


Gráfico 15- O gráfico acima compara a estimulação posteroventral do globo pálido versus lesão por radiofrequência unilateral em relação ao Buschke delayed, ao final do seguimento. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação aos dois grupos de comparação ($p = 0.06$).

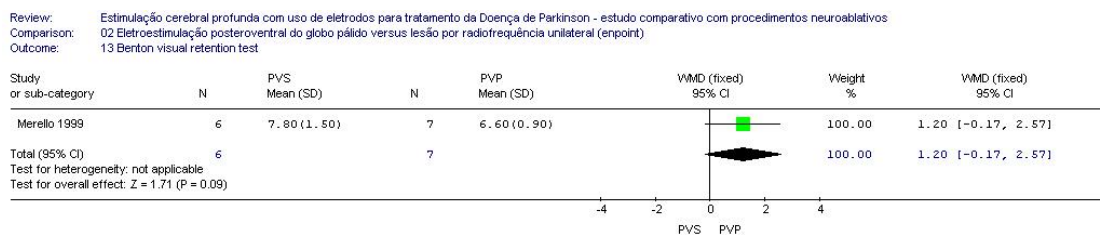


Gráfico 16- O gráfico acima compara a estimulação posteroventral do globo pálido versus lesão por radiofrequência unilateral em relação ao Benton visual retention test, ao final do seguimento. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação aos dois grupos de comparação ($p = 0.09$).

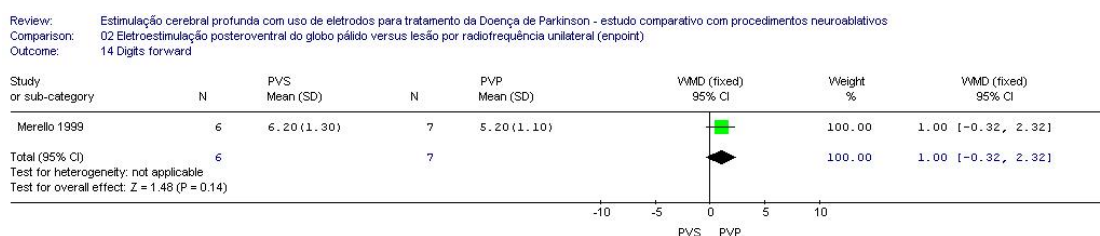


Gráfico 17- O gráfico acima compara a estimulação posteroventral do globo pálido versus lesão por radiofrequência unilateral em relação a digits forward, ao final do seguimento. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação aos dois grupos de comparação ($p = 0.14$).

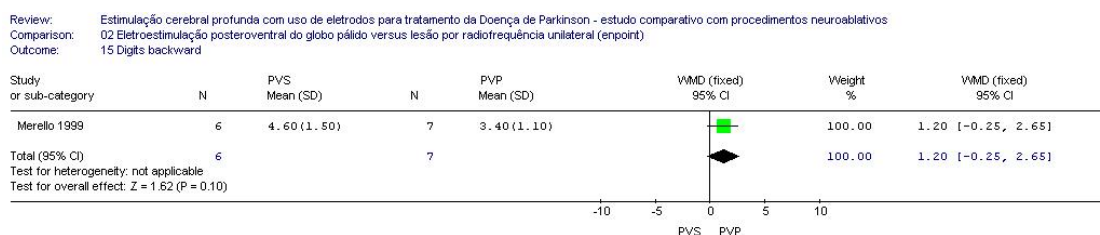


Gráfico 18- O gráfico acima compara a estimulação posteroventral do globo pálido versus lesão por radiofrequência unilateral em relação ao digits backward, ao final do seguimento. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação aos dois grupos de comparação ($p = 0.10$).

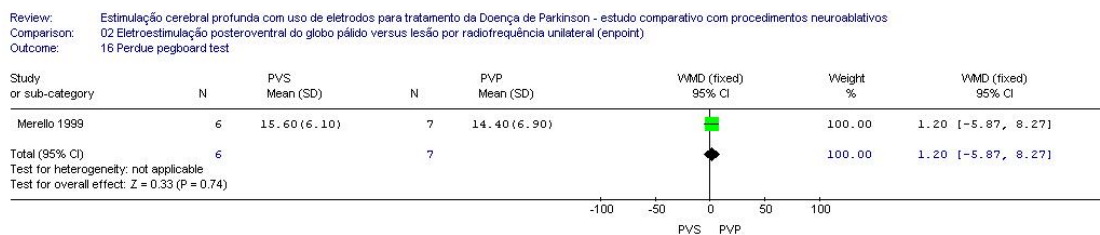


Gráfico 19- O gráfico acima compara a estimulação posteroventral do globo pálido versus lesão por radiofrequência unilateral em relação ao perdue pegboard test, ao final do seguimento. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação aos dois grupos de comparação ($p = 0.74$).

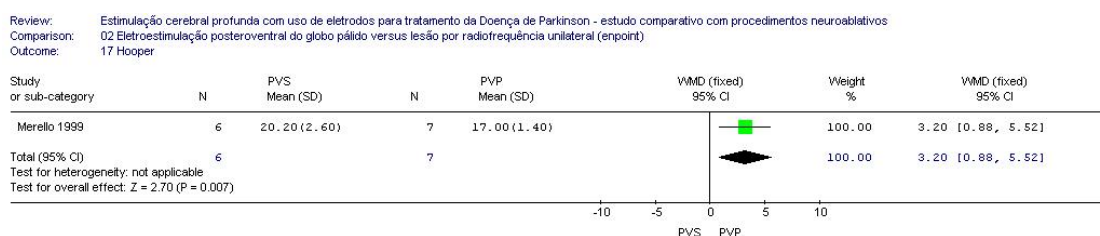


Gráfico 20- O gráfico acima compara a estimulação posteroventral do globo pálido versus lesão por radiofrequência unilateral em relação ao Hooper, ao final do seguimento. Houve diferença estatisticamente significativa em benefício aos pacientes que realizaram lesão por radiofrequência unilateral (IC 95% 0.88 a 5.52; $p = 0.007$).

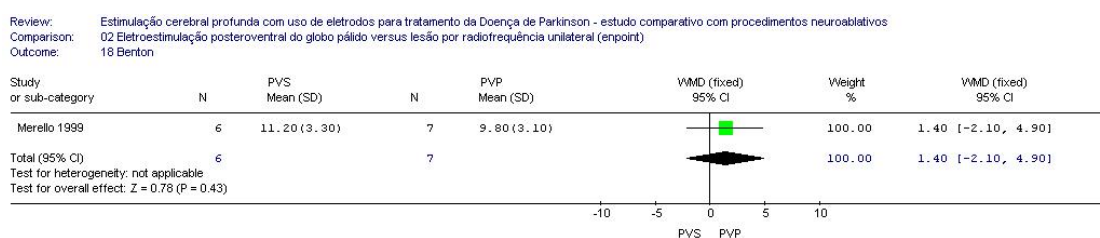


Gráfico 21- O gráfico acima compara a estimulação posteroventral do globo pálido versus lesão por radiofrequência unilateral em relação ao Benton test, ao final do seguimento. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação aos dois grupos ($p = 0.43$).

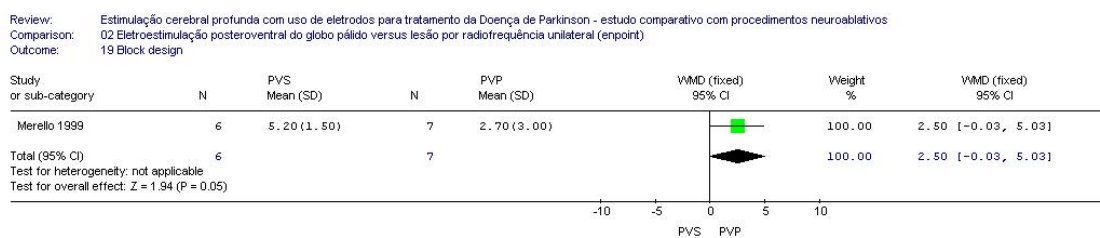


Gráfico 22- O gráfico acima compara a estimulação posteroventral do globo pálido versus lesão por radiofrequência unilateral em relação ao Bloch design, ao final do seguimento. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação aos dois grupos de comparação ($p = 0.05$).

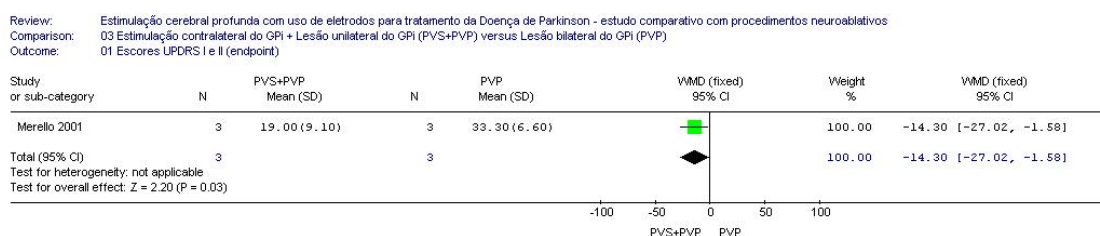


Gráfico 23- O gráfico acima compara a estimulação contra-lateral do globo pálido + palidotomia unilateral versus palidotomia bilateral em relação ao escore UPDRS I e II, ao final do seguimento. Houve diferença estatisticamente significativa em benefício aos pacientes que realizaram a estimulação contra-lateral do globo pálido + palidotomia unilateral (IC 95% - 27.02 a - 1.58; $p = 0.03$).

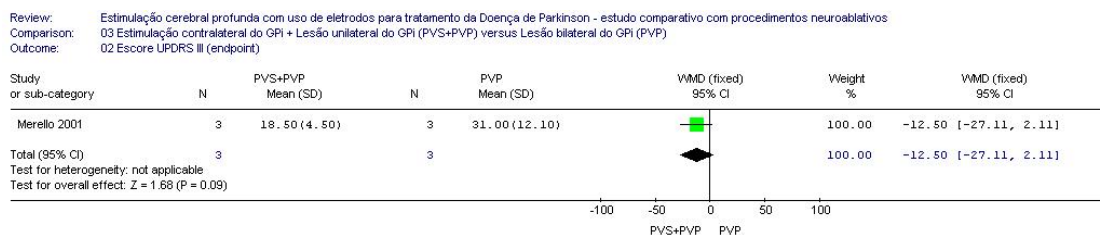


Gráfico 24- O gráfico acima compara a estimulação contra-lateral do globo pálido + palidotomia unilateral versus palidotomia bilateral em relação ao escore UPDRS III, ao final do seguimento. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação aos dois grupos ($p = 0.09$).

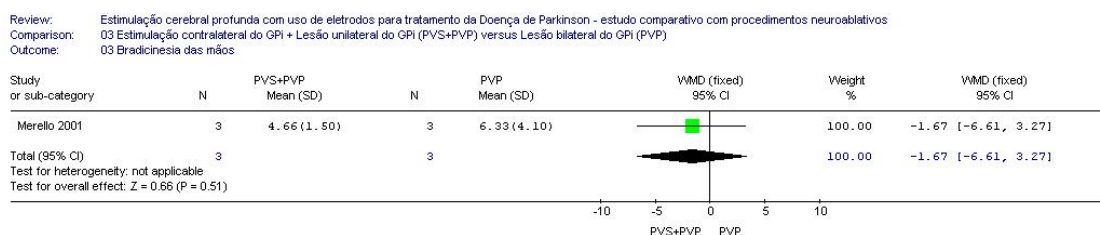


Gráfico 25- O gráfico acima compara a estimulação contra-lateral do globo pálido + palidotomia unilateral versus palidotomia bilateral em relação a bradicinesia das mãos, ao final do seguimento. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação aos dois grupos ($p= 0.51$).

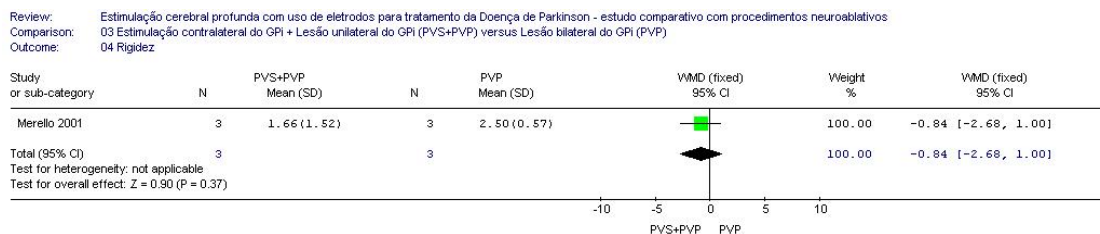


Gráfico 26- O gráfico acima compara a estimulação contra-lateral do globo pálido + palidotomia unilateral versus palidotomia bilateral em relação a rigidez, ao final do seguimento. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação aos dois grupos ($p= 0.37$).

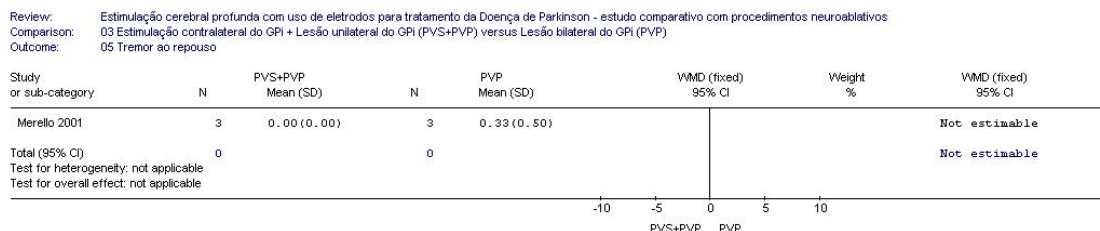


Gráfico 27- O gráfico acima compara a estimulação contra-lateral do globo pálido + palidotomia unilateral versus palidotomia bilateral em relação ao tremor ao repouso, ao final do seguimento. Não houve diferença entre os dois grupos.

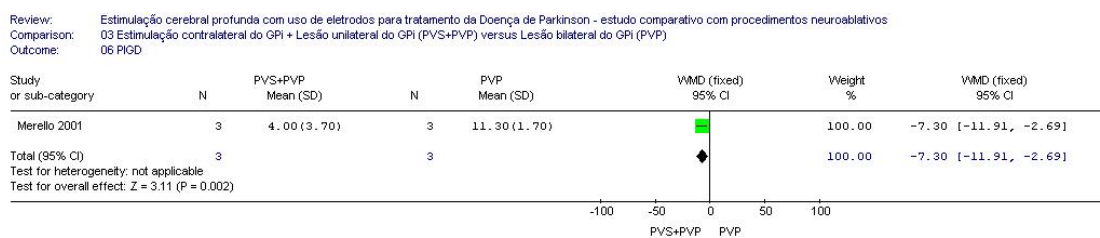


Gráfico 28- O gráfico acima compara a estimulação contra-lateral do globo pálido + palidotomia unilateral versus palidotomia bilateral em relação ao PIGD, ao final do seguimento. Houve diferença estatisticamente significativa em benefício aos pacientes que realizaram a estimulação contra-lateral do globo pálido + palidotomia unilateral (IC 95% - 11.91 a - 2.69; p= 0.002).