

PLANO DE ASSISTÊNCIA A SAÚDE DO SERVIDOR PÚBLICO
DO ESTADO DA BAHIA

PLANSERV

EFICÁCIA E SEGURANÇA DA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL
PROFUNDA VERSUS TERAPIA MEDICAMENTOSA OTIMIZADA
EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON

EFFICACY AND SAFETY DEEP BRAIN STIMULATION VERSUS OPTIMIZED DRUG
THERAPY IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

SALVADOR, DEZEMBRO, 2011.

PLANO DE ASSISTÊNCIA A SAÚDE DO SERVIDOR PÚBLICO
DO ESTADO DA BAHIA

PLANSERV

PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO
INFORME DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE

EFICÁCIA E SEGURANÇA DA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL
PROFUNDA *VERSUS* TERAPIA MEDICAMENTOSA OTIMIZADA
EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON

EFFICACY AND SAFETY DEEP BRAIN STIMULATION VERSUS OPTIMIZED DRUG
THERAPY IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

SALVADOR, DEZEMBRO, 2011.

ÓRGÃO FINANCIADOR DO PTC - PLANSERV

AUTORES

- Ana Paula Braga das Chagas.
- Nadja Nara Rehem de Souza.
- Reynaldo Rocha N. Júnior.
- Ricardo Coutinho Fortes.

Contatos:

Coordenação Médica do PLANSERV: coordenacao-medica@planserv.ba.gov.br

Coordenação de Produtos do PLANSERV: produtos@planserv.ba.gov.br

REVISORES

Ávila Vidal

Especialista em Saúde Pública, Ms em Avaliação de Tecnologias em Saúde.

DECIT/SCTIE/MS

DECLARAÇÃO DE INEXISTÊNCIA DE CONFLITO DE INTERESSE

Os autores do presente informe "ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON AVANÇADA" declaram que são servidores público, da Secretaria de Administração do Estado da Bahia - Brasil, lotados no PLANSERV, e que dentro dos últimos 5 anos e para um futuro próximo não possuem conflito de interesse de ordem pessoal, comercial, acadêmico, político e financeiro no manuscrito.

Salvador, 23 de dezembro de 2011.

Autores:

- Ana Paula Braga das Chagas.
- Nadja Nara Rehem de Souza.
- Reynaldo Rocha N. Júnior.
- Ricardo Coutinho Fortes.

ÍNDICE

| | | |
|----|--|----|
| 1. | Apresentação do Contexto Geral | 8 |
| 2. | Introdução | |
| | 2.1. Descrição da Patologia | 12 |
| | 2.2. Descrição da Tecnologia | 17 |
| 3. | Estratégia de Busca | |
| | 3.1. Critérios de Inclusão e exclusão | 22 |
| | 3.2. Resultados das pesquisas de busca na literatura | 23 |
| | 3.3. Avaliação da Qualidade das Evidências | 31 |
| 4. | Resultado dos Estudos Selecionados | 35 |
| 5. | Interpretação dos Resultados | 37 |
| 6. | Conclusões | 43 |
| 7. | Recomendações | 46 |
| 8. | Referências | 47 |

RESUMO

Contexto Clínico: A Doença de Parkinson é uma doença crônica, degenerativa, progressiva, cuja manifestação clínica mais comum é o tremor de repouso, a rigidez muscular, a diminuição da velocidade dos movimentos e distúrbios do equilíbrio e marcha, mas pode ainda ser responsável por diversos outros sintomas. O tratamento da Doença de Parkinson é o medicamentoso e a Levodopa é a droga padrão de escolha. Contudo, com a evolução da doença, a Levodopa vai perdendo sua eficácia e doses maiores e mais frequentes são necessárias para controlar os sintomas. Em estágios avançados o paciente passa a não responder satisfatoriamente a Levodopa mesmo em altas doses, e esta por sua vez passa a ser responsável por sintomas como a Discinesias.

A estimulação Cerebral Profunda (Deep Brain Stimulation - DBS) do núcleo subtalâmico tem se apresentado como uma alternativa ao tratamento da Doença de Parkinson Avançada refratária ao tratamento medicamentoso otimizado (TMO). Este procedimento se baseia na instalação cirúrgica de eletrodos no núcleo subtalâmico, os quais posteriormente são conectados a um gerador de impulsos elétricos.

Objetivo: O objetivo deste PTC é avaliar a eficácia e segurança da estimulação cerebral profunda subtalâmica versus terapia medicamentosa otimizada isolada em pacientes com Doença de Parkinson avançada, tendo como contexto o PLANSEV (Plano de Assistência ao Servidor Estadual da Bahia).

Metodologia: Os autores realizaram uma busca sistematizada na literatura por Pareceres de ATS - Avaliação de Tecnologia em Saúde, Políticas de Cobertura, Revisões Sistemáticas com ou sem Metanálise, Estudos Clínicos Randomizados e Controlados. As bases pesquisadas foram Pubmed, Bireme, Lilacs, Cochrane, CDR e Trip Database. Os descritores foram: "Deep Brain Stimulation", "Eletric Estimulation", "Parkinson Disease", "Parkinson's Disease", e "Best Treatment".

Resultados: Encontramos um informe de ATS publicado pela McGill University Health Centre da província de Ontário - Canadá, publicada em 2010, com mesmo objetivo deste informe, no qual fez uma revisão sistemática da literatura até agosto de 2009. Com este achado, a nossa proposta foi realizar a atualização do informe citado anteriormente e para isto foi realizado uma nova busca utilizando a metodologia já mencionada e limitando apenas pelo ano, já que consideramos os estudos de maior evidência publicados após agosto de 2009. Foi encontrado um Estudo Randomizado Controlado publicado na revista Lancet em junho de 2010 e uma Metanálise da Movement Disords publicada em 2006 que não foi incluída ou comentada na referida ATS que usamos como ponto de partida. Notadamente no informe de ATS do McGill e na Metanálise do Mov. Disords foi observado um conjunto grande de estudos de baixa força de evidência, tais como relatos melhor força de evidência, foram encontradas fragilidades metodológicas importantes e conflitos de interesse.

Conclusão: Os estudos convergem para demonstrar que o DBS associado ao tratamento medicamentoso (TMO) é eficaz na Doença de Parkinson Avançada, apesar das fragilidades das evidências e pequena significância clínica. Também é consenso que está técnica apresenta riscos relevantes e complicações sérias relatadas em praticamente todos os estudos. Para minimizar estes riscos é necessária uma seleção criteriosa dos pacientes e realização do procedimento em centros de referência. O investimento em prol desta tecnologia é bastante elevado, com fortes indícios de que não é custo-efetivo, dessa forma, a incorporação desta tecnologia deve ser avaliada de forma criteriosa e cautelosa, pois pode promover um impacto orçamentário relevante, com elevado custo oportunidade;

ABSTRACT

Clinical Background: Parkinson's Disease is a chronic, degenerative, progressive, whose most common clinical manifestation is the resting tremor, muscle rigidity, a slowing of movement and balance and gait disorders, but may still be responsible for several other symptoms. The treatment of Parkinson's Disease Levodopa is the drug and standard drug of choice. However, as the disease progresses, levodopa lose its effectiveness and larger and more frequent doses are needed to control symptoms. In advanced stages the patient is not responding satisfactorily to levodopa even at high doses, and this in turn becomes responsible for symptoms such as dyskinesia. Deep Brain Stimulation (Deep Brain Stimulation - DBS) of subthalamic nucleus has been presented as an alternative to the treatment of advanced Parkinson's disease refractory to optimal drug therapy. This procedure is based on the surgical installation of electrodes in the subthalamic nucleus. These electrodes are then connected to an electrical pulse generator.

Objective: The purpose of this PTC is to evaluate the efficacy and safety of subthalamic deep brain stimulation versus optimized medical therapy alone in patients with advanced Parkinson's disease, with the context, PLANSEV (Server Assistance Plan State of Bahia).

Methodology: The authors conducted a systematic search for literature Opinions HTA - Technology Assessment in Health Insurance Policies; Systematic reviews with or without meta-analysis, randomized and controlled clinical studies. The bases were searched Pubmed, BIREME, LILACS, Cochrane Database CDR and Trip. The descriptors were "Deep Brain Stimulation", "Electric Stimulation", "Parkinson's disease", "Parkinson's disease," and "Best treatment."

Results: The authors found an HTA report published by McGill University Health Centre of the Province of Ontario - Canada, published in 2010, with the same goal (PICO), which made systematic literature review by August 2009. The authors used this HTA and promoted an update of the same, finding a randomized controlled trial published in The Lancet in June 2010 and the Movement Disorders a meta-analysis published in 2006 that was not included or commented on that HTA. Notably in the report of the HTA McGill and meta-analysis of the Mov. Disorders, there was a large set of studies of low strength of evidence (case reports and observational studies). Even in controlled studies, the best strength of evidence, were found important methodological weaknesses and conflicts of interest.

Conclusion: The studies converge to demonstrate that DBS associated with drug treatment is effective in advanced Parkinson's disease, despite the fragility of the evidence and little clinical significance. It is also consensus that this technique has significant risks and serious complications were recorded in virtually all studies. The careful selection of patients and fulfillment in reference centers is needed to minimize these risks. The cost of this technology is quite high, with strong indications that it is not cost-effective. The incorporation of this technology should be evaluated with great care because it can promote a significant budgetary impact, with a high opportunity cost;

P E R G U N T A C L Í N I C A

A investigação clínica proposta para este informe se concentra na seguinte pergunta: "A estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico é eficaz, segura e efetiva quando comparada ao tratamento medicamentoso em pacientes com Doença de Parkinson avançada?".

O B J E T I V O

Sendo o objetivo do mesmo analisar a eficácia, segurança e efetividade do uso da estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico em pacientes portadores de Doença de Parkinson avançada comparada com tratamento medicamentoso.

2. INTRODUÇÃO

2.1. DESCRIÇÃO DA PATOLOGIA

A doença de Parkinson (DP) é uma das enfermidades neurológicas mais comuns atualmente. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), 3% da população com mais de 65 anos é portadora da doença – e a estimativa é que esse número dobre até 2040, em decorrência do aumento da expectativa de vida da população. Acredita-se que as doenças degenerativas serão a segunda causa de morte mais comum entre os idosos, sendo a idade o único fator de risco de maior confiabilidade. A maior prevalência da DP está concentrada na Europa e na América do Norte, sendo mais de 1.000.000 indivíduos afetados neste continente. A incidência é de 20/100.000 habitantes ao ano e o risco desenvolver a doença chega a 1 caso por 40 habitantes. Só no Brasil, pelo menos 200 mil pessoas têm doença de Parkinson, segundo levantamento do Ministério da Saúde.

Caracterizada por alterações patológicas e bioquímicas no cérebro, a doença de Parkinson é degenerativa, crônica e progressiva. Comumente diagnosticada por sinais como tremor de repouso, rigidez muscular, diminuição da velocidade dos movimentos e distúrbios do equilíbrio e marcha, sabe-se hoje que a doença de Parkinson pode ser responsável também por alterações em diferentes áreas do sistema nervoso, acarretando sinais e manifestações variadas que ainda são pouco associadas à doença, tais como: depressão, diminuição do olfato, transtornos comportamentais do sono REM (quando o paciente interage com o sonho de forma intensiva), diminuição da memória etc. A etiopatogenia da DP ainda é obscura, contudo hipóteses são levantadas por vários pesquisadores de possíveis causas como uma disfunção mitocondrial (complexo I), estresse oxidativo, toxinas estimulantes de receptores *N-methyl-D-aspartate (NMDA)*, deficiência de suporte neurotrófico *Glialcell-line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF)* e *Brain derived neurotrophic factor (BDNF)* e mecanismos imunes. Por outro lado, outros agentes podem causar a DP secundária como medicamentos (exs: fenotiazina, reserpina, clorpromazina e haloperidol), infecções (exs: neurocisticercose, encefalites, AIDS), intoxicações (exs: monóxido de carbono, manganês), AVC, aterosclerose,

trauma e tumores diencefálicos, entidade clínica que difere da DP. O Parkinsonismo *Plus* compreende patologias que cursam com uma síndrome parkinsoniana associada a outras manifestações neurológicas e/ou sistêmicas, a exemplo da Doença autossômica dominante do corpúsculo de Lewy, Doença de Huntington, Doença de Wilson, Neuroacantocitose, Degeneração Corticobasal e da Paralisia Supra-Nuclear Progressiva.

O diagnóstico é clínico, sendo que o tremor, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural de intensidades variáveis individualmente, são os sinais e sintomas clássicos. O tratamento da DP costuma ser didaticamente subdividido em: Não farmacológico, farmacológico e cirúrgico, sendo que os mesmos comumente são utilizados de maneira associada e interdependente na prática neurológica. O tratamento não farmacológico abrange fundamentalmente dieta, suporte psicológico, fisioterapia, esclarecimento do paciente, apoio da família e integração social. O farmacológico é sustentado por drogas que são classificadas e distribuídas nas seguintes categorias: precursores da dopamina (ex: levodopa que é considerada como padrão-ouro no tratamento farmacológico da DP); anticolinérgicos (exs: biperideno, triexifenidil); IMAO tipo B- Inibidores da Monoaminoxidase (ex: selegilina), inibidores da Catecol-O-metiltransferase (COMT) (ex: tolcapone e entacapone); agonistas dopaminérgicos (ex: bromocriptina, lisurida, pergolida, cabergolina, pramipexole, apomorfina, ropinirole), além da Amantadina.

Como é uma doença progressiva, que usualmente acarreta incapacidade severa após 10 a 15 anos, o impacto social e financeiro é elevado, particularmente na população mais idosa. É estimado que o custo anual mundial com medicamentos antiparkinsonianos esteja em torno de 11 bilhões de dólares, sendo cerca de 3 a 4 vezes mais caro para os pacientes na fase avançada da doença. O conceito da doença de Parkinson avançada não é claramente definido. Entretanto, a maioria dos estudos que avaliam o papel do tratamento cirúrgico da Doença de Parkinson, a exemplo da estimulação cerebral profunda subtalâmica, sugere que a fase avançada é representada, comumente, pela refratariedade à levodopa, discinesia acentuada e limitante secundária aos efeitos adversos do uso crônico da levodopa e/ou progressão da patologia.

As cirurgias para tratamento da DP são reservadas para os casos em que os pacientes estão em uso de medicamentos em doses ditas como ótimas, mas que apresentam sintomas e sinais relacionados à progressão da DP e a efeitos adversos relacionados principalmente à levodopa, sendo o mais corriqueiro as discinesias. Palidotomia, talamotomia e estimulação cerebral profunda com eletrodos são as principais intervenções cirúrgicas existentes. No tocante à estimulação cerebral profunda (*deep stimulation brain*), atualmente, os principais sítios de estimulação são o núcleo subtalâmico e o globo pálido (*pallidum*) interno.

A Estimulação Cerebral Profunda na Doença de Parkinson tem sido proposta como tratamento cirúrgico para a fase avançada desta patologia e alguns pesquisadores propõem esta intervenção na fase precoce da doença. A análise das informações técnicas disponíveis na literatura mundial sobre este tema, bem como o nível de evidência e grau de recomendação das mesmas, é essencial para avaliar a segurança, eficácia, efetividade e custo-efetividade desta tecnologia em um sistema de saúde.

Com o avanço terapêutico da Doença de Parkinson, a necessidade de mensurar os efeitos obtidos por cada modalidade de tratamento aumentou. Desta maneira, foram criadas várias escalas visando monitorar ou medir a eficácia destas intervenções terapêuticas. Algumas destas escalas foram validadas mundialmente, sendo que uma grande parte dos estudos sobre estimulação cerebral profunda e de mais terapias para Doença de Parkinson utilizam as escalas UPDRS²⁵ e PDQ-39²⁶.

A Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson²⁵ (UPDRS - *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) foi criada em 1987, sendo amplamente utilizada para monitorar a progressão da doença e a eficácia do tratamento medicamentoso. Ela surgiu devido à necessidade de padronização do método de avaliação dos sinais clínicos dos pacientes portadores da patologia em pauta. Ela avalia os sinais, sintomas e determinadas atividades dos pacientes através do auto-relato dos mesmos e da observação clínica. É composta por 42 itens, divididos em quatro partes: atividade mental, comportamento e humor (UPDRS I); atividades da vida diária (UPDRS II); avaliação motora (UPDRS III) e complicações da terapia medicamentosa (UPDRS IV). A pontuação em cada item varia de 0 a 4, sendo que o valor máximo indica maior comprometimento

pela doença e a mínima normalidade. Os 14 itens da seção de exploração ou avaliação motora (cuja numeração está situada de 18 a 31) foram baseados na versão original da escala Columbia. A UPDRS é considerada uma escala confiável e válida (validade convergente e critério-relacionada, o que a qualifica como um método adequado para a avaliação da Doença de Parkinson). O Questionário de Doença de Parkinson²⁶ (PDQ-39 - *Parkinson Disease Questionnaire*) é auto-administrável e foi desenvolvido em 1995 com base em entrevistas com indivíduos portadores da DP. Este questionário é focado na qualidade de vida. Em parte, é baseado no SF-36, um questionário genérico que avalia vários aspectos do estado de saúde, entretanto é mais específico para a análise das características peculiares da DP. É formada por 39 itens divididos em oito categorias: mobilidade (10 itens); atividades da vida diária (06 itens); bem-estar emocional (06 itens); estigma - que avalia as dificuldades sociais em torno da DP (04 itens); comunicação (03 itens) e desconforto corporal (03 itens). A pontuação varia de 0 (nenhum problema) até 100 (máximo nível de problema) Uma baixa pontuação indica a percepção de um melhor estado de saúde. O PDQ-39 tem boa confiabilidade interna. Em 1997, foi desenvolvida uma versão reduzida do PDQ-39, o *Parkinson Disease Summary Index* (PDSI), que indica o impacto global da DP sobre o bem-estar e o estado de saúde do indivíduo.

Alguns estudos consideram como respondedores os pacientes que apresentam uma melhora de 30% na UPDRS III. Este valor é empírico e frequentemente utilizado na prática clínica. Os citados 30% de melhora em relação à linha de base do score da UPDRS III não possui fundamento experimental que sustente sua correlação específica com uma melhora clínica mínima significativa. A força tarefa da Sociedade de Distúrbios do Movimento propõe um conceito de mudança mínima de significado clínico (*minimal change of clinical significance*). Na essência, um dos autores propõe que os efeitos clínicos significativos seriam melhor correlacionados com a variação ou pontuação de uma escala ou questionário para Doença de Parkinson que considerasse não apenas a UPDRS, mas outras escalas concomitantemente, melhorando a fidedignidade das variações nas pontuações das escalas frequentemente utilizadas nos ensaios clínicos como medida de efeito da intervenção com a real melhora ou

piora clínica dos portadores de doença de Parkinson, especialmente na fase avançada ou refratária à terapia medicamentosa. Seguindo a mesma lógica, aceita-se que uma diferença de 10 pontos na UPDRS III em estudos comparando intervenções distintas é clinicamente significativa. Este parâmetro é um consenso e não foi fundamentado experimentalmente ou sistematicamente. Com base nestas informações, a possibilidade de vieses de aferição, por exemplo, se torna presente, tendo em vista que os principais instrumentos de medida de efeito de intervenções (as escalas para Doença de Parkinson) não possuem parâmetros experimentalmente comprovados que correlacione melhora mínima significativa com variação do score das referidas escalas. Entretanto, a UPDRS é a escala mais utilizada nos estudos clínicos e possui muitos pontos fortes que a tornam respeitada, válida e útil na mensuração de efeitos oriundos de intervenções terapêuticas.

2.2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

A implantação da *Deep Brain Stimulation* ^{23,24} (DBS) é realizada em duas etapas. Durante a primeira, o eletrodo da DBS é implantado estereotaxicamente no núcleo-alvo. Durante a segunda etapa, o eletrodo da DBS é conectado por via subcutânea a um gerador de pulsos implantável (GPI), introduzido numa bolsa abaixo da pele da parede torácica, como um marca-passo. Como a maioria dos procedimentos estereotáticos para distúrbios dos movimentos, a primeira etapa é realizada com o paciente acordado para permitir monitorização das condições neurológicas. A moldura principal estereotática é aplicada na manhã da cirurgia e se realiza uma Ressonância Magnética (RM) para verificação de alvos. Uma combinação de Eletrodo de Micro Registro (REM) e estimulação com macroeletrodos é usada para refinar o alvo desejado fisiologicamente. O eletrodo de DBS é ancorado ao crânio com uma tampa de orifício de trepanação. Uma Ressonância Magnética (RM) cerebral é pedida imediatamente no pós-operatório para confirmar a colocação apropriada dos eletrodos e se ter certeza de que não tenha ocorrido hemorragia. Se a RM for aceitável, o paciente volta à sala de cirurgia, onde o restante do dispositivo é implantado sob anestesia geral. O eletrodo é fino (aproximadamente 1,3 mm de diâmetro) e flexível, de modo que se movimenta atraumaticamente com o cérebro. O dispositivo pode ser programado para oferecer estimulação de maneira mono ou bipolar, empregando qualquer um dos quatro contatos de eletrodos, isoladamente ou em combinação. Dessa forma, proporciona-se uma flexibilidade terapêutica, permitindo estimulação sob medida para cada paciente. Os parâmetros de estimulação podem ser ajustados em qualquer momento usando um programador transcutâneo onde várias combinações de amplitude, largura, pulso e frequência podem ser aplicadas. Três possíveis regiões para estimulação cerebral já foram estudadas: Tálamo, Palidal e subtalâmica.

D B S Talâmica

A D B S talâmica inicialmente foi usada contralateralmente às talamotomias prévias para reduzir o risco associado à talamotomia bilateral. Os resultados foram encorajadores e a D B S talâmica progressivamente passou a ser a substituta da talamotomia como tratamento de escolha para tremor refratário ao tratamento clínico. Uma década de experiência na Europa e nos Estados Unidos indica que a D B S talâmica é equivalente à talamotomia para supressão de tremor. Assim como a talamotomia, os pacientes devem ser avaliados cuidadosamente com referência à incapacidade causada pelo tremor, e não com referência à bradicinesia e rigidez. Como é um procedimento menos intervencionista, as taxas de hemorragia e de efeitos adversos cognitivos podem ser menos frequentes do que com a talamotomia. Devido aos resultados promissores obtidos no tálamo, a D B S tem sido testada em outros alvos fundamentais para tratamento da DP.

D B S Palidal

Siegfried e Lippitz introduziram a estimulação palidal bilateral, ou seja, GPi, em 1994, relatando, melhoras na rigidez, na acinesia e na Discinesia Induzida por L-DOPA (DIL) em quatro pacientes. A programação do estimulador no globo pálido é mais desafiadora do que no tálamo. Voltagens de estimulação mais altas podem exacerbar o congelamento, anulando os efeitos terapêuticos da L-DOPA. Além disso, a estimulação em diferentes regiões do pálido pode ter efeitos notavelmente diferentes.

Relata-se que a estimulação dorsal do GPi melhora a acinesia e a rigidez, mas pode resultar em movimentos involuntários anormais, ou seja, discinesias. Contrastando, a estimulação ventral do GPi pode exacerbar a acinesia e as anormalidades de marcha, mas melhora a rigidez e a DIL.

DBS Subtalâmica

Embora pacientes selecionados com DP possam obter benefícios na neuroablação ou estimulação no núcleo IMV (intermediário ventral) e/ou GPi, na maioria dos casos, a acinesia, ou seja, o congelamento, e as anormalidades de marcha não melhoram significativamente. Estes sintomas são comumente as características mais incapacitantes da DP avançada. Atualmente, o sítio encefálico mais estudado para a realização de DBS é o núcleo subtalâmico (NST). O raciocínio é dedutivo e baseado na hiperatividade da via excitatória do NST ao GPi, considerada marca de autenticidade fisiopatológica da DP, fato que é apoiado pela observação de que lesar o NST em primatas com MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) reverte seu Parkinsonismo. A DBS do núcleo subtalâmico, baseado nesta lógica, costuma ser bilateral.

Atualmente existe disponível no Brasil para comercialização um kit de um fabricante, o qual possui registro sanitário junto à agência reguladora do Brasil (ANVISA) e também do FDA. O kit é composto de Neuroestimulador bilateral, conjunto de eletrodo para estimulação cerebral profunda e cabo extensor quadripolar com conectores integrados, com dois modelos disponíveis, os quais se destinam a estimular eletricamente áreas específicas do cérebro.

O conjunto de eletrodos é constituído pelos seguintes itens:

- Um eletrodo;
- Estilete reto (inserido no eletrodo);
- Chave hexagonal;
- Extensão percutânea;
- Estilete curto;
- Cabos de monitorização
- Calibrador de parada de profundidade;
- Capa e anel para orifício de trépano;
- Cobertura de ligação;
- Tunelizador e ponta de tunelização em aço inoxidável;
- Tubos de fluoropolímero palhetas;

O Kit de extensão DBS contém os seguintes acessórios de uso exclusivo:

- Chave Allen
- Tunelizador

Além do eletrodo, cada conjunto de eletrodo DBS contém os seguintes acessórios de uso exclusivo: cabo de teste, estilete de eletrodo, detentor do eletrodo, bota de proteção do eletrodo, chave de Allen e emplasto.

Os Sistemas de estimulação cerebral profunda (DBS) são indicados para o uso na estimulação unilateral ou bilateral do tálamo, incluindo o globo pálido interno (GPI) ou núcleo subtalâmico (STN) em pacientes com doença de Parkinson responsiva ao levodopa.

A implantação de um sistema de estimulação cerebral profunda envolve alguns riscos comumente associados a uma cirurgia e outros associados à implantação e/ou utilização deste dispositivo. As Complicações relacionadas ao DBS podem ocorrer levando em alguns casos a uma revisão cirúrgica ou à explantação do sistema. São diversas as complicações do uso do DBS e incluem algumas descritas abaixo, mas não se limitam apenas a estas opções.

- Exacerbação do comprometimento motor e dos sintomas de doença de Parkinson, incluindo rigidez, flutuações motoras, tremor, discinesia, marcha anormal ou des-coordenação, acinesia ou bradicinesia, disfasia e mioclônus;
- Distúrbio ou comprometimento sensorial incluindo neuropatia, neuralgia, Parestesia, cefaléia e distúrbio visual e auditivo;
- Paresia, astenia, hemiplegia ou hemiparesia;
- Comprometimento cognitivo incluindo confusão, pensamento anormal, alucinações, alteração da cerebração, amnésia, ilusões ou demência;

Além de outros sintomas relatados pelo fabricante tais como:

- Fratura, migração ou deslocamento do eletrodo;
- Falha do sistema DBS ou falha da bateria dentro do dispositivo;
- Deslocamento do sistema DBS;
- Incontinência urinária;
- Dor persistente nos locais do GPI ou dor generalizada;
- Reação alérgica ou de rejeição aos materiais implantados;
- Erosão generalizada ou erosão da pele local sobre o(s) GPI(s);
- Resposta terapêutica reduzida;
- Redução (ou perda) do alívio dos sintomas de Parkinson.

Também é importante mencionar que é necessário treinamento do cirurgião que devem ser experientes com neurocirurgia estereotáxica e funcional. E ainda os médicos devem estar familiarizados com a terapia DBS e ser experientes no diagnóstico e tratamento da indicação para a implantação do eletrodo cerebral. É extremamente importante selecionar adequadamente os pacientes para a estimulação cerebral profunda, principalmente porque os pacientes devem ser capazes de operar o estimulador.

3. ESTRATÉGIAS DE BUSCA

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

- **Quanto ao Desenho do Estudo:** Foram incluídos seguintes modelos de estudos: Estudos Randomizados Controlados, Revisões Sistemáticas com/sem Metanálise, Parecer Técnico Científico para Avaliação de Tecnologia (Informes de ATS);
- **Quanto a Amostra:** Apenas pacientes com doença de Parkinson Avançada;
- **Quanto a Tecnologia Avaliada:** Estudos que utilizaram a DBS Subtalâmica;
- **Quanto aos desfechos:** Foram considerados os estudos que utilizaram as escalas já aprovadas para avaliar para mensurar o status clínico de pacientes com Doença de Parkinson;

Consideramos o período de publicação (Janeiro de 2009 a agosto de 2011) e o Idioma (Inglês e Português);

Descritores: "deep brain stimulation", "deep brain stimulation Parkinson", "deep brain stimulation Parkinson's disease", "Parkinson disease AND brain stimulation AND medical therapy", "electrical stimulation brain", "Brain stimulation AND Best Therapy", "subthalamic nucleus deep brain stimulation".

3.2. Resultados da Pesquisa na Literatura

(Base de Dados por Descritor)

TRIP DATA BASE

Descritores 1: "*Parkinson's disease deep brain stimulation*"

Resultado da Busca: Foram encontrados 585 artigos, sendo 584 excluídos pelo título. Apenas um informe de ATS selecionado.

LILACS

Descritores 1: "*deep brain stimulation Parkinson*"

Resultado da Busca: Nenhum resultado encontrado.

CENTER FOR REVIEWS AND DISSEMINATION (CDR)

Descritores 1: "*deep brain stimulation Parkinson*"

Limits utilizados:

- *Language: English*
- *File forms: any format*
- *Occurences: in the title of the page.*

Resultado da Busca: Nenhum resultado encontrado.

PUBMED

Descritores 1: MeSH Terms: (("deep brain stimulation"[MeSH Terms] OR ("deep"[All Fields] AND "brain"[All Fields] AND "stimulation"[All Fields]) OR "deep brain stimulation"[All Fields]) AND ("Parkinson disease"[Mesh Terms] OR ("Parkinson"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "Parkinson disease"[All Fields] OR ("Parkinson's"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "Parkinson's disease"[All Fields])) AND ("humans"[Mesh Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp]) AND English[lang] AND "2008/12/23"[PDat] : "2011/12/22"[PDat])

Limits: Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Review, English published in the last 3 years

Resultado (estudos encontrados): 201

Incluídos: 01

Excluídos:

Pelo título: 196

Pelo abstract: 03

Por já estar citado e incluído pela ATS de referência (McGill) 01

BIREME

Descritores 1: "*deep brain stimulation Parkinson*"

Resultado da Busca por artigos com a data após o ano de 2009: 04 artigos, os quais foram excluídos por não responder ao PIC O.

Descritores 2: "*Deep Brain Stimulation AND Medical Therapy AND Parkinson Disease*"

Limits - assunto e todas as fontes.

Resultado da Busca por artigos com a data após o ano de 2009. : 06 artigos, sendo os 06 excluídos pela data e pelo título.

Descritores 3: "*Deep Brain Stimulation AND Medical Therapy AND Parkinson's Disease*"

Limits - assunto e todas as fontes.

Resultado da Busca por artigos com a data após o ano de 2009: Não foram encontrados documentos para sua consulta.

Descritores 4: "*Electrical Stimulation of the Brain AND Medical Therapy AND Parkinson Disease*".

Limits - assunto e todas as fontes.

Resultado da Busca por artigos com a data após o ano de 2009: Não foram encontrados documentos para sua consulta.

Descritores 5: "*Electrical Stimulation of the Brain AND Medical Therapy AND Parkinson's Disease.*"

Limits - assunto e todas as fontes.

Resultado da Busca por artigos com a data após o ano de 2009: Não foram encontrados documentos para sua consulta.

COCHRANE

Descritores 1: “*Deep Brain Stimulation AND Medical Therapy AND Parkinson Disease*”

Limites:

- Revisões = todos
- Campos de pesquisa = Palavras

Resultado da Busca por Ensaio Clínico Randomizado e/ou Revisões Sistemáticas da Literatura com Meta-análise com a data após o ano de 2009: 108 achados no total, sendo excluídos os que seguem abaixo:

- Revisões Sistemáticas Completas - 04 excluídas por não responder a pergunta (PIC O);
- Protocolos - 02, sendo um excluído pelo ano (2003) e o outro protocolo não responder a pergunta (PIC O).
- Resumos de revisões sistemáticas com qualidade avaliada - ao total 06 revisões, sendo apenas uma selecionada, os demais foram excluídos pelo ano, por não responder a pergunta (PIC O) e/ou por faltar informações ou ainda por apresentar qualidade metodológica incerta.
- Ensaio Clínico Controlado- Encontrados 73, sendo inicialmente excluídos 53 pelo ano, os 20 restante foram analisados e 18 não responderam a pergunta (PIC O), restando 2 dos quais um já tinha sido mencionado no informe e o outro artigo de 2010 será utilizado para atualização deste informe.
- Resumos do INAHTA e de outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde - 16 encontrados, mas nenhum deles foi incluído, devido ao ano de publicação (2003) e/ou por não responder ao PIC O e ainda alguns que não foi possível acessar nem a data de publicação ou *abstract*.

Descritores 2: “*Deep Brain Stimulation AND Medical Therapy AND Parkinson's Disease*”

Limites:

- Revisões = todos
- Campos de pesquisa = Palavras

Resultado da Busca por artigos com a data após o ano de 2009: Não foram encontrados documentos para sua consulta.

Resultado da Busca por Artigos: Não foram encontrados documentos para esta consulta com estes descritores.

Descritores 3: "Electrical Stimulation of the Brain AND Medical Therapy AND Parkinson Disease"

Limites:

Revisões = todos

Campos de pesquisa = Palavras

Encontrados 21 documentos com os descritores acima, sendo que:

Resultado da Busca por Ensaios Clínicos randomizados e/ou Revisões Sistemáticas com Meta-análise com a data após o ano de 2009: 21 achados no total, sendo excluídos os que seguem abaixo:

- Revisões Sistemáticas Completas: 10 excluídas por não responder a pergunta (PICO);
- Protocolos: 02, sendo um excluído pelo ano (2003) e o outro protocolo não responde a pergunta (PICO).
- Resumos de revisões sistemáticas com qualidade avaliada: nenhuma encontrada.
- Ensaios Clínicos Controlados: encontrados 07, sendo excluídos 05 por não responderem a pergunta (PICO), e 1 pelo ano de publicação (2003).
- Resumos do INAHTA e de outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde: 02 encontrados, mas nenhum deles pode ser utilizado por não responder a pergunta (PICO).

Descritores 4: "Electrical Stimulation of the Brain AND Medical Therapy AND Parkinson's Disease"

Limites:

- Revisões = todos
- Campos de pesquisa = Palavras

Resultado da Busca por artigos: Não foram encontrados documentos para esta consulta com estes descritores.

| BASE | | DESCRITORES |
|------------|---|-------------|
| RESULTADOS | ESTUDOS | ESTUDOS |
| | INCLU?DOS | EXCLU?DOS |
| | TRIP | |
| | DATA | |
| | BASE | |
| | <i>Parkinson's disease deep brain stimulation</i> | |
| | 585 | |
| | 1 | |
| | 584 | |
| | (excluídos pelo título). | |
| | LILACS | |
| | <i>"deep brain stimulation Parkinson"</i> | |
| | 0 | |

0
CDR
"deep brain stimulation Parkinson"
0
0
0

Tabela com o resultado da busca pela evidência

PUBMED
MeSH Terms: ("deep brain stimulation"[MeSH Terms] OR ("deep"[All Fields] AND "brain"[All Fields] AND "stimulation"[All Fields]) OR "deep brain stimulation"[All Fields]) AND ("Parkinson disease"[MeSH Terms] OR ("Parkinson"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "Parkinson disease"[All Fields] OR ("Parkinson's"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "Parkinson's disease"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp]) AND English[lang] AND "2008/12/23"[PDat] : "2011/12/22"[PDat])
201
1

Excluídos pelo
título: 196 // pelo
abstract: 03 // Por
j? estar citado e
incluído pela ATS
de referência
McGill 01

BIREME
"Deep Brain Stimulation AND
Medical Therapy AND Parkinson
Disease"
06
0

06, os quais foram
excluídos por data
ou título.

BIREME
"Deep Brain Stimulation AND
Medical Therapy AND Parkinson's
Disease"
0
0
0

BIREME
"Deep Brain Stimulation AND
Medical Therapy AND Parkinson's
Disease"
0
0
0

BIREME
"Electrical Stimulation of the Brain
AND Medical Therapy AND
BASE Parkinson Disease"

RESUMO ESTUDOS ESTUDOS

INCLUIDOS EXCLUIDOS

BIREME
"Electrical Stimulation of the Brain
AND Medical Therapy AND
Parkinson's Disease."

04
0

04 artigos, os
quais foram

excluídos por não
preencherem os
critérios de
inclusão.

COCHRANE
"Deep Brain Stimulation AND
Medical Therapy AND Parkinson
Disease"

101
2

98 os quais foram
excluídos pela
data e pelo título
ou ainda por não
preencherem os
critérios de
inclusão.

COCHRANE
"Deep Brain Stimulation AND
Medical Therapy AND
Parkinson's Disease"

0
0
0

COCHRANE
"Electrical Stimulation of the
Brain AND Medical Therapy AND
Parkinson Disease"

21
1

20, os quais foram
excluídos por data,
título ou por não
preencherem os
critérios de
inclusão.

COCHRANE
"Electrical Stimulation of the
Brain AND Medical Therapy AND
Parkinson's Disease"

0
0
0

Estudos Incluídos

Estudos Primários:

Deep Brain Stimulation Plus Best Medical Therapy versus Best Medical Therapy alone for Advanced Parkinson's Disease: PD SURG TRIAL: A Randomized, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2010 Jun;9(6):581-91. Epub 2010 Apr 29.

***Bilateral Deep Brain Stimulation vs Best Medical therapy for patients with advanced Parkinson Disease. JAMA.* 2009;301(01):63-73. (Já contemplado no informe de ATS do McGill)**

Estudos Secundários:

Subthalamic Deep Brain Stimulation (DBS): Clinical efficacy, safety and cost compared to medical therapy for the treatment of Parkinson's Disease. Report Number 38, November 27, 2009 McGill University Health Centre, 2010.

***Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. Mov Disord.* 2006 Jun;21 Suppl 14:S290-304. Review. Pub Med PMID:16892449.**

T?itulo

Subthalamic Deep Brain Stimulation (DBS): Clinical efficacy, safety and cost compared to medical therapy for the treatment of Parkinson's Disease

ITEM

Resultado

INFORMAÇÕES PRELIMINARES

1

H? dados de contato suficientes para solicita??o de informa??es adicionais?

3.3. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDENCIA

2

Formulário Os autores foram identificados? Qualidade de Pareceres Técnico-Científicos*

Sim

3

H? declara??o de conflitos de interesse?

N?o

4

Foi informado se houve revis?o externa?

N?o

5

H? um resumo executivo em linguagem n?o t?cnica?

N?o*

POR QU??

6

H? refer?ncia ao contexto que motivou a elabora??o da PTC?

Sim

7

A pergunta que o PTC est? destinado a responder est? estruturada, expl?cita e sens?vel?

N?o*

COMO?

8

Foram fornecidos detalhes suficientes sobre as fontes de informa??es e estrat?gia de busca utilizada?

Parcialmente

9

As etapas e crit?rios utilizados na busca foram adequados?

9.1

Estrat?gia de busca?*

N?o

9.1

Coment?rio: Os autores n?o descrevem qual foi a estrat?gia de busca, descritores ou *limits*.

9.2

Bases de dados?*

N?o

9.2

Coment?rio: Os autores n?o descreveram nem registraram as bases de dados utilizadas.

9.3

Per?odo de tempo?

Sim

9.4

Restri??o de Idioma?

N?o descrito

9.5

Uso de estudos prim?rios?

Sim

9.6

Outros tipos de fonte de informa??es?

Sim

9.7

Lista de refer?ncia completa dos estudos inclu?dos?

Sim

9.8

Crit?rios de inclus?o?

Sim

9.9

Crit?rios de exclus?o?

N?o est?o

claramente

descritos

10

São fornecidas informações suficientes referentes à avaliação e interpretação das informações e dados selecionados?

Sim

10.1

Todos os estudos relevantes foram considerados?

Parcialmente

10.1

Comentário: Os autores não encontraram ou não incluíram uma metanálise publicada no Movement Disorders de 2006.

10.2

Os métodos de avaliação da qualidade das evidências foram descritas?

Não

10.2

Comentário: Os autores não criticaram sistematicamente o nível de evidência dos estudos incluídos.

10.3

Os resultados do PTC foram claramente apresentados (Ex: Tabela de resultados)

Sim

11

Os resultados dos estudos incluídos foram discutidos?

Sim

12

As conclusões / Recomendações do PTC foram claramente descritas?

Sim

13

As recomendações do autor apresentam relevância clínica e política, de acordo com as dimensões da prática clínica, pesquisa e tomada de decisão?

Parcialmente Vide

Discussão

14

As recomendações para o futuro? Técnico Científico - MS 3ª Edição (Adaptado do Checklist da INAHTA)

Sim

15

Os resultados e recomendações são aplicáveis a que contexto? Aplicáveis a centros de referência em tratamento de pacientes com DP refratária com a técnica de DBS.

Formulário Para avaliação da qualidade de evidências de Revisões Sistemáticas com ou sem Meta-análise.

Título

Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes.

Periódico

Mov Disord. 2006 Jun;21 Suppl 14:S290-304

O CASO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS - PARÂMETRO VALOR

A RV se baseou em uma pergunta estruturada e explícita?

Não

A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa?

Sim

Os estudos primários apresentaram alta qualidade metodológica?

Não

A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?

Sim

Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo?

Não

Qual a precisão dos resultados?

Moderado

Todos os desfechos importantes foram considerados?

Sim

Formulário Para avaliação da qualidade de evidências de estudos primários

Título

Deep Brain Stimulation Plus Best Medical Therapy versus Best Medical Therapy alone for Advanced Parkinson's Disease : (PD SURG TRIAL): A Randomized, open-label trial

Período

Lancet Neurol. 2010 Jun;9(6):581-91. Epub 2010 Apr 29.

Parâmetro

VALOR

O estudo ? Randomizado?

Sim

A alocação dos braços foi sigilosa?

Não Revelado

Os pacientes foram analisados nos grupos aos quais foram

Randomizados?

Sim

Pequenas Perdas em

ambos os braços

Os pacientes nos braços eram semelhantes com relação a fatores

prognósticos previamente conhecidos?

Sim

O estudo foi cego?

Não

Fora a intervenção experimental, os grupos foram tratados

igualmente?

Sim

O acompanhamento foi completo?

Sim (Exceto as perdas)

Quão significativo foi o efeito do tratamento?

Estudo

Tipo Estudo /

Amostra

Intervenção /

Comparação

Significância estatística

Muito Relevante

Desfechos

P=001

Quão significativo foi o efeito do tratamento?

Pouco Relevante

Segurança / Efeitos

adversos

? < 5 pontos

Quão preciso foi o efeito do tratamento?

Pouco Preciso

Resultados

IC largo

Os pacientes do estudo são semelhantes em interesse?

Sim

Todos os desfechos importantes foram considerados?

Sim

McGill

University

Health

Centre,

2010

Informe de ATS

A DBS melhora a

função motora e

a qualidade de

vida em

pacientes com

doença

resistente há

pelo menos 5

anos.

DBS foi associado

com um risco de 2,6%

a 4% de eventos

como hematoma cerebral), e 40% a 50% para eventos adversos leves a moderados.

4. RESULTADOS DOS ESTUDOS ADJUNTOS

a função motora e qualidade de vida em pacientes com doença resistente no primeiro ano e torna-se menos evidente nos anos seguintes.

O custo no primeiro ano por paciente ? de 24. a 28 mil dólares.

Mov

Disord.

2006

Jun;21

Suppl

14:S290-

304

Revisão sistemática com meta-análise de 34 estudos.

Intervenção: DBS e/ou tratamento medicamentoso (varia em cada estudo) em pacientes com Doença de Parkinson (DP).

1. Redução Média da dose de levodopa.
2. Redução da discinesia (escala UPDRS IV)
3. Períodos off diários (escala UPDRS III)

Dos 778 pacientes inscritos nos 29 estudos :

transitória (15,6%);
 Hemorragia
 intracraniana (3,9%);
 Infecção (1,67%);
 Convulsões (1,5%)]

Lancet
 Neurol.
 2010
 Jun;9(6):
 581-91.
 Epub
 2010 Apr
 29.

Estudo
 Experimental
 Controlado
 Randomizado
 não mascarado. em
 N = 366, Compara
 a DBS + TMO
 versus TMO
 apenas.

Primário: 2. Dispositivo
 Redução de 44%
 {Substituição do
 eletrodo (4,4%);
 Disfunção do di-
 dispositivo
 (3,0%), Infecção (1,9%),
 Migração (1,5%)]
 Sugere que a
 DBS melhora

O braço do
 DBS+TMO apresentou
 20,22% (36/178) 43
 efeitos adversos sérios apenas, porém
 com pouca
 significância
 clínica, além de
 no braço do TMO houve evento adverso estar associada

A DBS + TMO
 foi mais efetiva
 que a TMO
 com pouca
 significância
 clínica, além de
 estar associada
 a alta taxa de
 complicações e
 custos bastante
 elevados.

Secundários:
 a atividade
 motora e as
 atividades da
 vida diária nos
 pacientes com
 DP. Sugere que
 mais ensaios
 clínicos
 controlados com
 placebo devem
 ser realizados,
 especialmente
 para determinar
 a eficácia e
 segurança da
 DBS a longo
 prazo. vs
 TMO.
 3. Redução de
 tempo off Foi
 mais significativo
 no DBS+TMO
 que no TMO.
 4. Redução de
 Discinesia foi
 mais relevante
 no DBS+TMO
 que no TMO.

5. INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

1. Subthalamic Deep Brain Stimulation (DBS): Clinical efficacy, safety and cost compared to medical therapy for the treatment of Parkinson's Disease - Report Number 38, November 27, 2009.

McGill University Health Centre, 2010.

Um relatório de avaliação de tecnologia em saúde publicado em 2005 pelo Ministério da Saúde de Ontário foi atualizado através de uma pesquisa bibliográfica de artigos relevantes publicados desde 2005, especialmente ensaios clínicos randomizados (ECRs) de DBS versus tratamento medicamentoso, com longo prazo de acompanhamento. Foram também considerados estudos que descrevessem o impacto da DBS na qualidade de vida, bem como os eventos adversos oriundos do mesmo, em pacientes com DP.

Considerou-se os artigos publicados desde 2005. Dos estudos selecionados foram extraídos resultados relacionados ao impacto do DBS na função motora, atividades da vida diária, uso de L-dopa, qualidade de vida e eventos adversos. A gravidade da PD foi mensurada utilizando-se a escala *Hoehn-Yahr Staging of Parkinson's*. A função motora foi avaliada pela escala UPDRS¹ (*Doença de Parkinson Unified Rating Scale*), enquanto que a qualidade de vida foi avaliada com o Questionário da Doença de Parkinson (PDQ-39)¹. A avaliação da qualidade dos ensaios clínicos randomizados foi realizada usando a *Jadad scale*.⁷ Os escores da escala de *Jadad* variam de 0 (baixo) a 5 (alta).

Como o duplo mascaramento não é possível em estudos com DBS, a pontuação máxima alcançada pelos estudos foi de 3 (2 para uma descrição adequada dos métodos de randomização e 1 para a descrição apropriada de perdas e desistências). Em 2005, o relatório do Ministério da Saúde de Ontário revisou dois ECRs e 12 estudos observacionais que avaliavam DBS. Os dois ECRs mostraram um efeito benéfico significativo da DBS na função motora durante um período de 24 horas na condição *off*-medicação. Ambos, estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados demonstraram mudança na função motora e na dose de L-dopa, em relação ao valor basal, no período de seguimento dos pacientes, que variou de 6 meses a 5 anos. Em geral, a

DBS foi associada a uma melhora estatisticamente significativa da função motora, que variou de 22 % a 71 % quando o paciente estava na condição *off de medicamento*. A melhoria da condição "medicamento", foi menor, variando de 0 % para 54 %. A DBS foi associada a uma redução de cerca de 50 % na dose de L-dopa, no pós-operatório.

Eventos adversos relacionados ao dispositivo de DBS ou ao procedimento incluíram hemorragia intra-cerebral (3 % -5 %), demência (4 %), embolia pulmonar (1 %) e paralisia (1 %).

O custo informado do dispositivo de DBS (incluindo bateria, sonda e extensão), para estimulação subtalâmica unilateral foi de \$ 9,840. O custo do procedimento quando realizado bilateralmente é de \$ 19,680, sendo que estes equivalem a 2/3 do total de procedimentos (custo médico do dispositivo = \$ 16,400). O custo operacional, incluindo o seguimento por 01 ano, é \$ 8,374,62 para procedimento unilateral e \$ 12,379.90 para procedimento bilateral (média do custo operacional = \$ 11,044.81). O custo por paciente para o MUHC (evolução, cirurgia, hospitalização e 01 ano de seguimento), excluindo custos com honorários profissionais e custos com o tratamento de complicações é de $16,400 + 11,044.81 = \$27,444.81$. Considerando que a expectativa de vida da bateria é de 4-7 anos, dependendo da corrente fornecida, uma reoperação para inserção de novas baterias poderá ser necessária em aproximadamente 5.5 anos. O custo aproximado para a substituição unilateral do dispositivo é de \$8,647.27 e de \$16,424.62 para bilateral (custo médio da substituição do dispositivo = \$13,832.17).

Na análise de custo-eficácia, o custo total por caso, incluindo um ano de acompanhamento, para a cirurgia de DBS foi estimado entre \$ 24.420 e \$ 28.420 (hospitalização: 11.597\$ + custo do dispositivo: \$10,000-14,000 + profissional taxas: \$ 2.823 - redução do consumo de drogas: \$2.800). Com base nessas estimativas de custo e numa diminuição média estimada (melhora) de 22 pontos (ou 20 %) no escore da função motora da UPDRS no primeiro ano após a cirurgia, o custo-eficácia da DBS para diminuir 10 pontos no escore da UPDRS (função motora) foi estimado em 11.650 dólares. O relatório concluiu que há evidências que a DBS

controla os sintomas avançados da doença de Parkinson durante o 1^o ano após a intervenção, mas esse benefício é menos evidente a longo prazo. O relatório também concluiu que as taxas de complicações são baixas, desde que a DBS seja realizada em centros especializados. Por fim, sugeriu que o custo por procedimento para instituições com os conhecimentos necessários para realizar DBS, e as considerações de recursos humanos tendem a serem fatores limitantes na maior difusão da DBS.

2. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes.

Mov Disord. 2006 Jun;21 Suppl 14:S290-304. Review. PubMed - PMID:16892449.

A revisão sistemática incluiu 34 estudos. A força da evidência científica dos mesmos foi mensurada com base no *Practictice Guidline Process Manual Clinical - American Academy of Neurology*. Muitos dos estudos obtiveram classificação IV (o menor nível de evidência). Os principais efeitos mensurados foram fundamentados em scores da *Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) II (activities of daily living - ADL)* e III (*motor scores*).

Na análise estatística dos ensaios clínicos houve importante heterogeneidade. No entanto, após tratamento estatístico, mostrou-se uma redução no score da UPDRS II e III quando comparados os braços *Deep Brain Stimulation (DBS + medicamento off* versus *NÃO DBS + medicamento off*. Redução estimada do score da UPDRS II = 13.35 (95% CI = 10.85-15.85) e redução equivalente a 49.9% (95% CI = 43.0-56.9) em relação ao padrão. Redução estimada do score da UPDRS III = 27.55 (95% CI = 24.23-30.87) e redução equivalente de 52% (95% CI = 48.1-56.5) em relação ao padrão. As principais médias disponibilizadas e agrupadas se referiam à redução da dose de L-dopa, diminuição de discinesias, quantidade de períodos *off* diários e qualidade de vida (escalas PDQ-39; PDQL; SIP).

Pacientes tratados com DBS apresentaram diminuição nos scores da UPDRS II e III, sendo que a precisão da medida destes efeitos foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$) na maioria das vezes. As magnitudes dos achados se mostraram muito variáveis. Na maioria dos estudos, o braço que não sofreu DBS permaneceu com medicamento *off*. Este fato pode gerar um viés de confusão e comprometer significativamente a qualidade dos citados estudos. Conforme descrito na seção de métodos, a maioria dos estudos incluídos possui evidência científica fraca, pondo em questionamento a precisão e a magnitude encontradas nos mesmos, apesar do tratamento estatístico peculiar de uma meta-análise que tenta minimizar as possíveis heterogeneidades e erros sistemáticos.

3. Deep Brain Stimulation Plus Best Medical Therapy versus Best Medical Therapy alone for Advanced Parkinson's Disease: (PD SURG TRIAL): A Randomized, open-label trial.

Lancet Neurol. 2010 Jun;9(6):581-91. Epub 2010 Apr 29.

O desfecho principal medido pelo índice sumário da escala PDQ-39 (conforme protocolo inicial do estudo) mostrou em ambos os braços uma redução dos sintomas Parkinsonianos após um ano, sendo - 5 pontos para o braço do DBS+BMT versus - 3,0 pontos do braço BMT. O nível de significância estatístico do efeito foi satisfatório ($p=0,001$, IC 95%), entretanto a significância clínica foi baixa, sendo que a diferença do ganho no braço DBS+BMT comparativamente ao BMT foi menor que 5 pontos (limite mínimo para considerar efeito relevante).

Cabe ressaltar que o intervalo de confiança foi bastante largo -7,6 a -1,8, inclusive ultrapassando o limite estabelecido pelo protocolo do estudo para considerar relevância clínica (limite de -5,0 pontos). Portanto o estudo não assegura a reprodutibilidade do efeito demonstrado.

A análise dos end points intermediários demonstrou que houve melhora na redução dos sintomas Parkinsonianos no braço da intervenção (DBS+BMT) foi mais relevante nos domínios da mobilidade ou áreas motoras, Mobilidade -8,2 pontos (-13,8 a -4,0 : $p=0,0004$) e Atividades da Vida Diária -12,3 pontos (17,3 a -7,5: $p=0,00001$).

Foi relatada também uma redução do "Período OFF" e da "Discinesia" medidos pela escala UPDRS-IV, mostrou que: No braço do DBS+BMT no início do estudo havia 41% pacientes sem nenhum período Off ou até 25% de período Off do dia, e após um ano este número era de 83% dos pacientes, enquanto que pacientes que tinham mais de 25% do dia em período Off era de 59% e após um ano este número caiu para 17%. Já no braço do BMT, 39% dos pacientes não tinham nenhum período Off ou até 25% de período Off do dia, e após um ano este número de 45%. Os pacientes com períodos Off maior de 25% do dia eram 61% no início do estudo e 53% após um ano ($p=0,001$).

No braço do DBS+BMT havia 51% sem nenhuma ou até 25% de Discinesia, e 90% após um ano. Pacientes que apresentavam mais de 25% de Discinesia eram 49% e após um ano era 10%. No braço do BMT não houve mudanças antes e após um ano ($p=0,001$).

A redução dos sintomas cognitivos medidos pelo DRS-II foi igual em ambos os braços, com redução dos sintomas em 4 pontos, entretanto sem significância estatísticas e clínica.

Já com relação ao medicamento levodopa a redução na dose foi de 38% no braço do DBS+BMT em comparação com o outro braço do BMT, equivalendo

aproximadamente 453 mg dias a menos de Levodopa (com intervalo de confiança de 328 a 580 mg/dia).

Cabe ressaltar ainda que no braço do DBS+BMT 20,22% (36/178) pacientes apresentaram 43 efeitos adversos sérios, inclusive com duas mortes relacionadas ao procedimento, sendo que o principal problema foi infecção (foram relatados ainda hemorragias, dores no pescoço, psicoses, deterioração da função cognitiva, piora dos sintomas Parkinsonianos e outros). No braço do BMT não houve eventos sérios.

Eventos classificados como não sérios foram relatados em ambos os braços, sendo mais frequente no braço do DBS+BMT em relação ao BMT.

A análise destes resultados aponta para uma redução dos sintomas Parkinsonianos (mobilidade, atividades físicas diárias, discinesia, período off e redução da dose de levodopa) a favor do DBS+BMT em relação ao BMT, entretanto este benefício foi pequeno (pequena relevância clínica) e com precisão questionável (não assegura reprodutibilidade). A melhora foi mais observada nos itens referentes a atividades diárias e área motora. Observado ainda que os riscos foram bem mais frequentes e relevantes no braço do DBS+BMT.

6. CONCLUSÕES

- **Eficácia:**

- A Estimulação Cerebral Profunda é uma opção terapêutica eficaz no tratamento da Doença de Parkinson avançada;
- Este benefício tem maior expressão nos segmentos das atividades motoras e atividades da vida diária (UPDRS II e III);
- Melhores estudos serão necessários para definir o real benefício e magnitude desta intervenção, pois a avaliação de evidência utilizou-se de estudos com qualidade questionável, além de que a significância clínica não foi relevante (a despeito da relevância estatística);
- O núcleo subtalâmico é o sítio mais abordado na prática clínica atual e o que tem demonstrado melhores resultados e menores complicações, comparado aos outros sítios (Tálamo e Globo Pallidum);
- Vale ressaltar ainda que a maioria dos estudos randomizados e controlados mensuram os efeitos das intervenções clínicas e/ou cirúrgicas em pacientes com doença de Parkinson através de escalas validadas, a exemplo da UPDRS₂₅ e PDQ-39₂₆. Entretanto, até o momento não há uma definição experimental que correlacione a variação no score pré e pós intervenção que determine uma significância clínica mínima. Destarte, deve-se ter cautela na interpretação da melhora clínica, especialmente no tocante à função motora.

- **Segurança:**

- O risco inerente ao procedimento é bastante relevante e as complicações foram frequentes e sérias;
- Uma avaliação criteriosa dos riscos para seleção dos pacientes deve ser realizada para minimizar as complicações. Pacientes e familiares devem conhecer claramente os riscos antes de submeter-se ao tratamento;
- Este procedimento deve ser realizado apenas em grandes centros de referência, com adequada estrutura e larga experiência profissional da equipe;

Custos:

- O custo do procedimento revelou-se bastante elevado, em todos os cenários analisados, mesmo sem levar em consideração os custos relacionados com as complicações e intercorrências;
 - No estudo do McGill University Health Centre²⁸, o custo do dispositivo DBS foi de U\$ 16.400 (U\$ 9,840 unilateral / U\$ 19,680 bilateral) e o custo da intervenção de U\$ 27.444. Não foram considerados os custos das intercorrência e complicações;
 - Encontramos ainda informações econômicas num Informe de ATS publicado pelo Instituto de Efetividade Clínica Y Sanitária da Ciudad de Buenos Aires – Argentina³¹. Este estudo apesar de não preencher os critérios técnicos de nossa proposta (não responde a pergunta deste ATS) traz informações sobre os custos com este dispositivo na cidade de Buenos Aires, estimado entre U\$ 15.000 a U\$ 20.000 dólares por intervenção;
- **Razão de custo incremental:**
 - Considerando o estudo Deep Brain Stimulation Plus Best Medical Therapy versus Best Medical Therapy alone for Advanced Parkinson's Disease, publicado no Lancet³⁰, teríamos um ganho de -5 pontos a favor do DBS (resposta mínima aceitável), o que demonstra uma razão de custo incremental de **U\$ 86.253,37** para obter uma redução de -5 pontos na escala PDQ39 e em qualidade de vida;

- o Considerando os dados do estudo McGill University Health Centre²⁸, que mostrou uma diminuição média de 22 pontos (ou 20%) no escore da função motora da UPDRS no primeiro ano após a cirurgia, o custo incremental do DBS para diminuir 10 pontos no escore da UPDRS (função motora) com os valores praticados em nosso cenário seria de **U\$ 39,206.08** (Com mesma cotação e fonte);
- Diante do exposto em ambas as projeções, mesmo sem considerar o custo total, considerando apenas o custo da intervenção, esta tecnologia não se apresenta como custo-efetiva;

7. RECOMENDAÇÕES

1. A estimulação cerebral profunda subtalâmica é eficaz em reduzir os sinais e sintomas, na Doença de Parkinson avançada, provocados pela progressão da doença e/ou efeitos adversos da levodopa, quando comparado apenas com o tratamento medicamentoso otimizado, entretanto este benefício não sugere grande significância clínica;

2. A segurança da estimulação cerebral profunda subtalâmica na Doença de Parkinson precisa ser melhor estabelecida, pois os estudos avaliados demonstram uma taxa considerável de complicações moderadas a graves atribuídas a este procedimento;

3. O custo desta tecnologia é bastante elevado, com evidências que não é uma opção custo-efetiva no cenário de análise deste informe. Considerando a prevalência desta doença na população, a incorporação desta tecnologia poderá promover o impacto orçamentário relevante, com elevado custo oportunidade;

8. REFERÊNCIAS

1. OLANOW, C. W. The role of dopamine agonists in the treatment of early Parkinson's disease. **Neurology**, 2002; 58(Suppl 1):S33-S41.
2. JENNER, P. Pharmacology of dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease. **Neurology**, 2002; 58(Suppl 1):S1-S8.
3. HOBSON, D. E.; POURCHER, E.; MARTIN, W. R. Ropinirole and pramipexole, the new agonists. **Can.J.Neurol.Sci**, 1999; 26(Suppl 2):S27-S33.
4. LANG, A.E.; LOZANO, A. M. Parkinson's disease: second of two parts. **N Eng J Med**, 1998; 339(16):1130-1141.
5. KOLLER, W. C. Treatment of early Parkinson's disease. **Neurology**, 2002; 58(Suppl 1):S79-S86.
6. SCHAPIRA, A. V. Neuroprotection and dopamine agonists. **Neurology**, 2002; 58(Suppl 1):S9-S18.
7. KIEBURTZ, K. ; SHOULSON, I. ; MCDERMOTT, M. Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson disease: a randomized dose-ranging study. **JAMA**, 1997; 278(2):125-130.
8. LANG, A.E.; LOZANO, A. M. Parkinson's disease: first of two parts. **N Eng J Med**, 1998; 339(15):1044-1053.
9. RASCOL, O.; GOETZ, C.; KOLLER, W.; et al. Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. **Lancet**, 2002; 359:1589-98.
10. JANKOVIC, J. Parkinsonismo. In: GOLDMAN, L.; BENNETT, J. C. (eds) **Tratado de Medicina Interna**. 21 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p. 2320-2323.
11. AMINOFF, M. J. Doença de Parkinson e outros distúrbios extrapiramidais. In: BRAUNWALD, E.; FAUCI, A. S. ; KASPER, L. D.; et al (eds) **Medicina Interna**. 15 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2002. p. 2548-2556.
12. ADAMS, R. D; VICTOR, M. ; ROPPER, A.H. Doenças degenerativas do sistema nervoso. In: ADAMS, R. D; VICTOR, M.; ROPPER, A.H (eds) **Tratado de Neurologia**. 6 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1998. p. 702-710.
13. SHANNON, K. M.; BENNETT JUNIOR, J. P.; Friedman JH. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. **Neurology**, 2002; 49:724-728.
14. ELBLE, R. J. Tremor and dopamine agonists. **Neurology**, 2002; 58(Suppl 1):S57-S62.

15. In: SILVA, P. **Farmacologia**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 411-421 .
16. SILVA, E. C. Neurotransmissão dopaminérgica central. In: SILVA, P. **Farmacologia**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 287-303.
17. MACHADO, A. Estrutura e funções dos núcleos da base e do centro branco medular do cérebro. In: MACHADO, A. **Neuroanatomia funcional**. 2 ed. São Paulo: Atheneu, 2002. p.249-256 .
18. HUBBLE, J. P. Long-term studies of dopamine agonists. **Neurology**, 2002; 58(Suppl 1):S42-S50.
19. DA agonists. Non-ergot derivatives: pramipexole. **Movement Disorders**, 2002; 17(Suppl 4):S93-S97 .
20. HUBBLE, J. P.; KOLLER, W. C.; CUTLER, N. R.; et al. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease. **ClinNeuropharmacol**, 1995; 18:338-347.
21. Cirurgia na Doença de Parkinson. Disponível em <<http://www.doencadeparkinson.com.br/tcirurgicos.htm>>. Acessado em 05 de junho de 2011.
22. Ministério da saúde. Brasil. Doença de Parkinson. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=23532>. Acessado em 06 de junho de 2011.
23. Deep brain stimulation (DBS). Disponível no site:<<http://professional.medtronic.com/therapies/deep-brain-stimulation/>>. Acessado em 06 de junho de 2011.
24. Consulta Registro de Produtos ANVISA. Brasil. Disponível em <http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto_correlato/rconsulta_produto_internet.asp>. Acessado em 06 de junho de 2011.
25. Fahn S, Elton RL, and members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne D, Goldstein M. Recent developments in Parkinson's disease. Florham Park [NJ, USA]: Macmillan Healthcare Information; 1987. p.153-63.
26. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. **The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score**. Age Ageing 1997; 26: 353-7.
27. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. **Mov Disord**. 2003 Jul;18(7):738-50.

28. Subthalamic Deep Brain Stimulation (DBS): Clinical efficacy, safety and cost compared to medical therapy for the treatment of Parkinson's Disease - Report Number 38, November 27, 2009. McGill University Health Centre, 2010.
29. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord.* 2006 Jun;21 Suppl 14:S290-304. Review. *Pub Med PMID:*16892449.
30. Deep Brain Stimulation Plus Best Medical Therapy versus Best Medical Therapy alone for Advanced Parkinson's Disease : (PD SURG TRIAL): A Randomized, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2010 Jun;9(6):581-91. Epub 2010 Apr 29.
31. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (www.iecs.org.ar). *Estimulación Cerebral Profunda para el tratamiento del Parkinson*. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N . 183, Buenos Aires, Argentina. Agosto 2009.