



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

**Estimulação Cerebral Profunda: Abordagem na
Doença de Parkinson
Revisão Bibliográfica**

Filipa Isabel de Sampaio e Castro Xavier

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Francisco Alvarez

Covilhã, Maio de 2015

Resumo

A doença de Parkinson é uma doença degenerativa e progressiva do sistema nervoso central, tornando-se frequentemente incapacitante. A estimulação cirúrgica dos núcleos da base constitui mais uma opção terapêutica.

Atualmente, a estimulação cerebral profunda é o procedimento cirúrgico mais usado na doença de Parkinson. Este procedimento simula os efeitos de uma lesão, sem provocar uma lesão cerebral.

A estimulação cerebral profunda de alta frequência é um procedimento neurocirúrgico que envolve a colocação de elétrodos em regiões profundas do cérebro de modo a que a estimulação elétrica possa lá chegar. Dependendo dos efeitos desejados, vários núcleos subcorticais, como o núcleo ventral intermédio do tálamo, o globo pálido interno, o núcleo subtalâmico, a zona incerta, o núcleo pedúnculo-pontino e até mesmo as áreas corticais, têm sido alvo de estimulação.

A estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico ou do globo pálido interno pode melhorar a marcha e, deste modo, melhorar significativamente a qualidade de vida de muitos pacientes com doença de Parkinson avançada.

Palavras-chave:

Estimulação cerebral profunda; Doença de Parkinson; Tratamento; Prognóstico; Neurocirurgia.

Abstract

Parkinson's disease is a progressive degenerative disease of the central nervous system frequently becoming motor disabling. The surgical stimulation of the basal ganglia is one more therapeutic option.

Currently, deep brain stimulation is the most common procedure used in Parkinson's disease. This procedure simulates the effects of an injury, without requiring the completion of a brain injury.

Deep brain stimulation is a high frequency neurosurgical procedure which involves the placement of electrodes into targeted deep brain regions so electrical stimulation can be delivered. Depending on the desired effects, various subcortical nuclei, such as ventral intermediate nucleus of the thalamus, globus pallidus interna, subthalamic nucleus, zona incerta, and pedunclopontine nucleus, and other subcortical nuclei and even cortical areas, have been targeted for stimulation.

Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus and globus pallidus interna has been shown to improve gait and thus significantly improve the quality of life of many patients with advanced Parkinson's disease.

Keywords:

Deep brain stimulation; Parkinson's disease; treatment; prognostic; neurosurgery.

Índice

Resumo	ii
Abstract.....	iii
Índice	iv
Lista de Figuras.....	vi
Lista de Tabelas.....	vii
Lista de Acrónimos.....	viii
Introdução.....	1
Metodologia	2
Capítulo 1 - Doença de Parkinson	3
1.1. Definição	3
1.2. Epidemiologia	3
1.3. Etiologia	3
1.4. Fisiopatologia.....	3
1.5. Manifestações clínicas e diagnóstico	5
1.6. Prognóstico	5
1.7. Tratamento	5
Capítulo 2 - Estimulação Cerebral Profunda	7
2.1. Contextualização	7
2.2. Procedimento	8
Capítulo 3 - Estimulação Cerebral Profunda: abordagem na Doença de Parkinson	11
3.1. O progresso cirúrgico na doença de Parkinson	11
3.2. Quando realizar	12
3.3. Seleção dos pacientes (Tabela 2 e Figura 8).....	13
3.4. Seleção cirúrgica dos alvos	15
3.5. Procedimento operacional	15
3.6. Resultados	16
3.6.1. Resultados em Portugal	16
3.7. Contraindicações e efeitos adversos	17
Conclusão.....	18

Perspetivas futuras	19
Bibliografia.....	20
Anexos	23
1. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)	23

Lista de Figuras

Figura 1 - Secção coronal do cérebro através do hemisfério cerebral ilustrando os núcleos da base..	3
Figura 2 - Modelo clássico da organização funcional dos núcleos da base no estado normal e na doença de Parkinson.	4
Figura 3 - Sistema de estimulação cerebral profunda implantado.	7
Figura 4 - Vista tridimensional a partir da aquisição de imagens de RM pós-operatórias num paciente com implantação bilateral de elérodos no STN para tratamento da DP avançada. ...	8
Figura 5 - Cirurgia estereotáxica.	8
Figura 6 - Cirurgia estereotáxica com neuronavegação no tratamento da doença de Parkinson.	9
Figura 7 - Dispositivo portátil para programar o neuroestimulador implantado subcutaneamente.	9
Figura 8 - Algoritmo para a seleção de possíveis candidatos a ECP na doença de Parkinson. .	14

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Vantagens e desvantagens da estimulação cerebral profunda.	10
Tabela 2 - Candidatos à cirurgia	13

Lista de Acrónimos

DP - doença de Parkinson

ECP - estimulação cerebral profunda (em inglês DBS - *Deep Brain Stimulation*)

GPe - globo pálido externo

GPi - globo pálido interno

HSM - Hospital Santa Maria

HSM - CHLN - Hospital Santa Maria - Centro Hospitalar Lisboa Norte

Hz - hertz

PET - sigla em inglês de tomografia por emissão de positrões

PPN - sigla em inglês de núcleo pedúnculo-pontino

RM - ressonância magnética

SNC - sistema nervoso central

SNC - substância *nigra pars compacta*

SNr - substância *nigra pars reticulada*

SPECT - sigla em inglês de tomografia computadorizada por emissão de fóton único

STN - sigla em inglês de núcleo subtalâmico

STR - sigla em inglês de estriado

TC - tomografia computadorizada

Th - sigla em inglês de tálamo

UPDRS - *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*

V - volt

VIM- sigla em inglês de núcleo intermédio ventral do tálamo

VL - sigla em inglês de tálamo ventrolateral

μ s - microsegundo

3D - tridimensional

Introdução

O tratamento cirúrgico da doença de Parkinson evoluiu ao longo do último século (1). Os procedimentos ablativos foram substituídos pela estimulação cerebral profunda na sequência da descoberta, em 1987, que a estimulação aplicada antes da ablação para definir o alvo cirúrgico suprimia o tremor de forma reversível, sem os riscos da cirurgia ablativa.

O ressurgimento do tratamento cirúrgico na DP, particularmente a ECP do núcleo subtalâmico ou do globo pálido interno, foi alimentada em parte por uma melhor compreensão dos circuitos dos núcleos da base, incluindo o reconhecimento de que o STN e o GPi são hiperativos no parkinsonismo experimental e humano (2,3).

A ECP melhorou significativamente a função e qualidade de vida de muitos pacientes com DP avançada (3). Este procedimento tem a vantagem de se poder personalizar os parâmetros de estimulação (configuração do eletrodo, voltagem, frequência e duração dos pulsos) para as necessidades individuais de cada paciente (3,4), com o objetivo de maximizar os benefícios e minimizar os efeitos colaterais adversos (4). Nos casos em que ocorrem efeitos colaterais intoleráveis, a estimulação pode ser interrompida e o sistema removido (4).

O tratamento sintomático da DP baseia-se principalmente em restaurar uma deficiência de dopamina (3). A levodopa é o tratamento farmacológico mais eficaz para os sintomas da DP, mas tem conhecidas complicações a longo prazo, mesmo quando complementada por outras intervenções farmacológicas (3). As várias opções disponíveis de terapêutica médica permitem tratar eficazmente os sintomas nos primeiros anos da doença, após o qual surgem complicações motoras na grande maioria dos doentes, dificultando a gestão da doença a longo prazo (5); estas complicações correspondem a flutuações motoras (caracterizadas pela alternância entre períodos de bom controlo dos sintomas da DP com períodos em que esses sintomas reaparecem) e discinesias (movimentos anormais involuntários induzidos pelo tratamento dopaminérgico) (3). Apesar da terapêutica médica eficaz, a maioria dos pacientes desenvolve a longo prazo complicações motoras e muitos destes pacientes são candidatos a ECP (6-8).

Com este trabalho pretendo abordar o tratamento cirúrgico da doença de Parkinson mais usado atualmente, explorando os conhecimentos acerca deste método nos mais conceituados livros no âmbito da Neurologia e relacioná-los com os mais recentes artigos e publicações. Como tal, o objetivo deste trabalho é a realização de uma revisão sobre o papel da estimulação cerebral profunda no tratamento da doença de Parkinson, documentando os mais recentes estudos.

Metodologia

Este estudo de revisão baseia-se numa pesquisa bibliográfica das informações mais atuais existentes na base de dados PubMed. Foram também consultados alguns livros de referência. A pesquisa de artigos foi limitada à língua portuguesa, espanhola e inglesa, e aos últimos 10 anos (2005-2015). As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram: “estimulação cerebral profunda” e “doença de Parkinson”, associadas a palavras como “tratamento”, “prognóstico” e “neurocirurgia”. Foram utilizados artigos originais e de revisão.

Capítulo 1 - Doença de Parkinson

1.1. Definição

A DP é uma doença neurodegenerativa progressiva e incurável, definida patologicamente pela degeneração dos neurónios dopaminérgicos na substância *nigra pars compacta* e desenvolvimento de corpos de Lewy nos neurónios dopaminérgicos residuais (2-4, 6, 7).

1.2. Epidemiologia

Sendo o distúrbio do movimento mais comum na meia-idade ou mais tarde, a DP apresenta uma prevalência de cerca de 0,3% na população em geral (9), aumentada para 1% em pessoas com mais de 60 anos (7, 9), e até 4% das pessoas com mais de 80 anos (7). Acomete homens e mulheres de todas as raças, de todas as ocupações e de todos os países (4). A idade média de início é de cerca de 60 anos, porém podem ser observados casos em pacientes mais jovens (4). A sua frequência aumenta com a idade (4, 9).

1.3. Etiologia

Os casos de DP são, em sua maioria, esporádicos (cerca de 85 a 90%) e de causa desconhecida (4). Provavelmente, os fatores ambientais desempenham o papel mais importante em pacientes com mais de 50 anos de idade, enquanto os fatores genéticos são mais importantes em pacientes mais jovens (4). Cerca de 10 a 15% dos casos são de origem familiar (4).

1.4. Fisiopatologia

A característica bioquímica cardinal é a deficiência de dopamina no estriado (9), que resulta de uma extensa perda de neurónios dopaminérgicos e de suas projeções no interior dos circuitos motores e não-motores dos núcleos da base (6). Os núcleos da base (Figura 1)

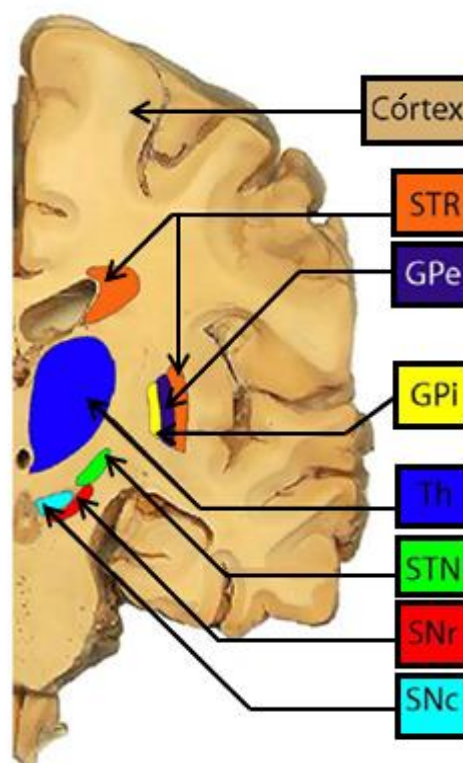


Figura 1 - Secção coronal do cérebro através do hemisfério cerebral ilustrando os núcleos da base. STR, estriado; GPe, globo pálido externo; GPi, globo pálido interno; Th, tálamo; STN, núcleo subtalâmico; SNr, substância *nigra pars reticulada*; SNC, substância *nigra pars compacta*. Adaptada de (9).

compreendem um grupo de núcleos subcorticais que incluem o estriado (putâmen e núcleo caudado), o STN, o GPe, o GPi e a SNc (3, 4, 9).

O modelo clássico de organização funcional dos núcleos da base no estado normal e na DP é apresentado na Figura 2 (10). Uma série de conexões neuronais formam o circuito córtex - estriado - núcleos da base - tálamo - regiões motoras do córtex, ajudando a regular a função motora (3, 4, 6, 10). O estriado é a principal região aferente dos núcleos da base, enquanto o GPi e a SNr constituem as principais regiões eferentes. A eferência dos núcleos da base fornece o tónus inibitório aos neurónios do tálamo e do tronco encefálico, que por sua vez, se conectam com sistemas motores no córtex cerebral e na medula espinal para regular a função motora. As projeções dopaminérgicas dos neurónios da SNc servem para modular a descarga neuronal e estabilizar a rede dos núcleos da base (3, 4, 10).

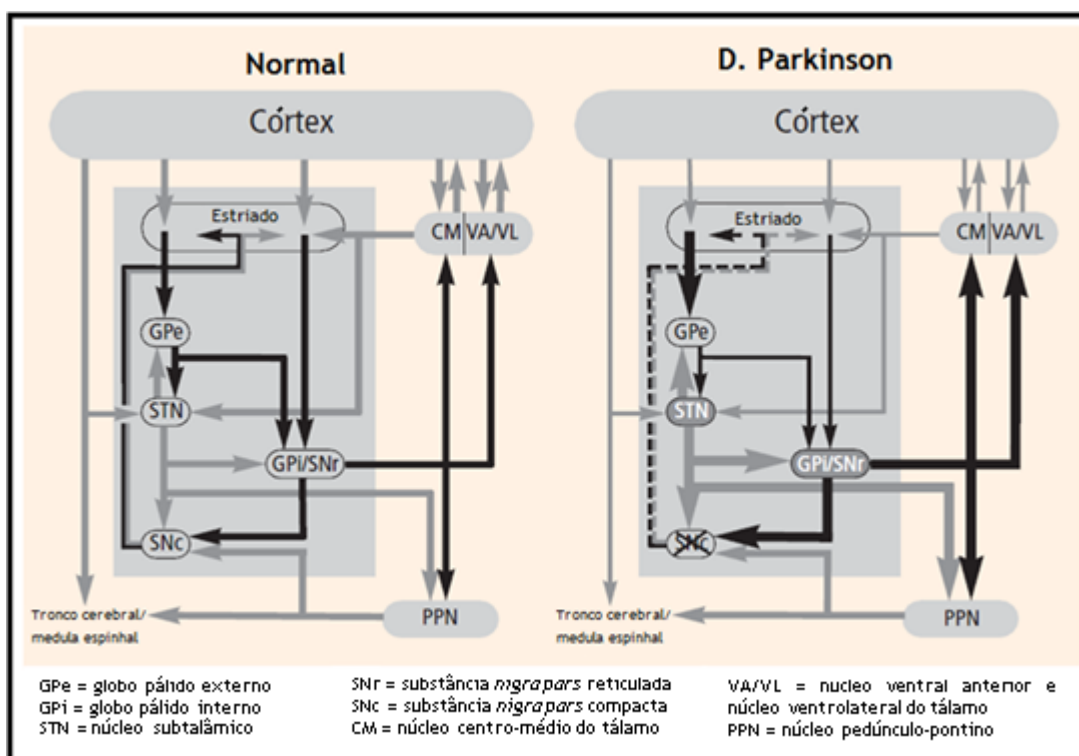


Figura 2 - Modelo clássico da organização funcional dos núcleos da base no estado normal e na doença de Parkinson. Setas pretas representam as conexões inibitórias, as setas cinzentas representam as conexões excitatórias. Adaptada de (10).

Na DP, a neurodegeneração dopaminérgica na SNc reduz os níveis de dopamina no estriado que condiciona uma hiperatividade do STN com consequente aumento da atividade do GPi e da SNr e, por efeito inibitório sobre o tálamo motor, uma hipotividade neuronal cortical e desenvolvimento das manifestações parkinsonianas (Figura 2) (3, 4, 10). O papel atual do tratamento cirúrgico da DP baseia-se nesse modelo, que previu que as lesões ou a ECP de alta frequência do STN ou do GPi podem reduzir essa atividade neuronal excessiva e melhorar as manifestações da DP (4, 10, 11).

A neurodegeneração com formação de corpos de Lewy também pode afetar os neurónios noradrenérgicos do locus coeruleus, os neurónios serotoninérgicos dos núcleos da Rafe do tronco encefálico e os neurónios do sistema olfatório, dos hemisférios cerebrais, da medula espinal e do sistema nervoso autónomo periférico (4). Essa patologia não dopaminérgica é provavelmente responsável pelas manifestações não dopaminérgicas da doença (4).

1.5. Manifestações clínicas e diagnóstico

O diagnóstico da DP é clínico (4) e baseia-se na presença de quatro sintomas/sinais cardinais: bradicinesia, rigidez, tremor e alterações da marcha com instabilidade postural (3, 4, 12), na ausência de características atípicas (3) e está associado a uma progressão gradual dos sintomas e a uma resposta sustentada à terapia com levodopa (7). Outros sintomas podem incluir congelamento da marcha, dificuldade na fala, distúrbios autonómicos, alterações sensoriais, transtornos do humor, disfunção do sono, comprometimento cognitivo e demência, todos eles conhecidos como manifestações não dopaminérgicas, visto não responderem totalmente à terapia dopaminérgica (3, 4).

O exame de imagem do sistema dopaminérgico do cérebro na DP com PET ou com SPECT revela uma redução da captação de marcadores dopaminérgicos no estriado, particularmente na parte posterior do putâmen. Porém, o exame de imagem é raramente necessário na prática clínica, visto que o diagnóstico pode ser habitualmente estabelecido pelos critérios clínicos (3, 4).

1.6. Prognóstico

Pacientes com DP apresentam um declínio progressivo da função motora e cognitiva. Fatores de risco para um declínio mais rápido da função motora incluem idade avançada, bradicinesia e rigidez proeminentes no momento do diagnóstico (7). Tremor saliente ao diagnóstico pode prever uma taxa de progressão mais lenta da doença (7). A incidência de demência aumenta com a idade do paciente e com a duração da doença, com 60% dos pacientes a desenvolver demência dentro de 12 anos após o diagnóstico (7).

1.7. Tratamento

O tratamento inicial da DP é geralmente com terapia dopaminérgica, nomeadamente a levodopa que é um precursor da dopamina endógena (3). A levodopa é administrada com carbidopa, que inibe o seu metabolismo periférico, permitindo assim que as concentrações terapêuticas de levodopa entrem no cérebro e, também, elimina os efeitos adversos periféricos da levodopa (náuseas e vômitos) (3). A combinação de carbidopa e levodopa - Sinemet® - é o agente mais eficaz disponível para o tratamento dos sintomas motores na DP (7, 11).

No entanto, com a progressão da doença, a terapia inicial torna-se menos eficaz e complicações motoras adicionais desenvolvem-se, incluindo flutuações motoras (caracterizadas pela alternância entre períodos de bom controlo dos sintomas da DP -“ON”- com períodos em que esses sintomas reaparecem - “OFF”) e discinesias (movimentos anormais involuntários induzidos pelo tratamento dopaminérgico). Estas complicações prejudicam a função motora e a qualidade de vida (3, 7, 11).

Vários medicamentos são utilizados como terapia adjuvante com a levodopa para ajudar a reduzir as flutuações motoras, mas aumentam as discinesias e estão associados a outros efeitos adversos incluindo alucinações, náuseas, vômitos, obstipação, hipotensão, insónia e sonolência (7, 11). Apenas a amantidina tem mostrado reduzir as discinesias, mas o efeito é modesto e pode durar menos de oito meses (7).

A maioria dos pacientes desenvolve sintomas incapacitantes, apesar da terapêutica médica otimizada, e são candidatos a estimulação cerebral profunda (6-8).

Capítulo 2 - Estimulação Cerebral Profunda

2.1. Contextualização

O tratamento das doenças do SNC recebeu um enorme avanço com a introdução da ECP. Esta modalidade terapêutica, desenvolvida a partir dos anos 80 do século XX e com crescimento exponencial neste século, é conhecida sobretudo pela sua designação em inglês - *Deep Brain Stimulation* - e consiste na aplicação de corrente elétrica de baixa intensidade (0-10 V), geralmente de alta frequência (100-250 Hz) e largura de pulso variável (3-450 μ s), de forma contínua ou por ciclos intermitentes a estruturas nervosas no interior do encéfalo de forma muito seletiva (Figura 3). Esta estimulação permite interferir com o funcionamento - Neuromodulação - dessas estruturas profundas (núcleos ou feixes com papel chave em diversas funções cerebrais) e aliviar sintomas de várias doenças do SNC (8).



Figura 3 - Sistema de estimulação cerebral profunda implantado. Adaptada de (8).

As primeiras e mais conhecidas indicações da ECP são as doenças do movimento - DP, distonias, tremor, síndrome de Gilles de la Tourette (8, 10, 13) - mas a ECP tem tido igualmente indicação na terapêutica da dor crónica e, mais recentemente, em certas formas de epilepsia e em algumas afeções psiquiátricas psico e farmacorresistentes, tal como perturbação obsessiva-compulsiva, depressão major e comportamento disruptivo com agressividade refratária (6, 8, 14-16). A título ainda experimental estão em curso os primeiros estudos respeitantes à sua utilização em tipos especiais de demência, de transtornos alimentares (obesidade, anorexia) e de toxicodpendência (8, 15, 17).

2.2. Procedimento

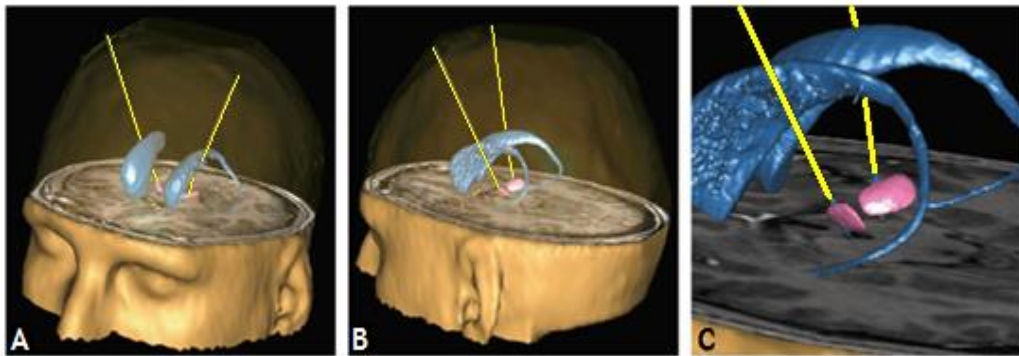


Figura 4 - Vista tridimensional a partir da aquisição de imagens de RM pós-operatórias num paciente com implantação bilateral de eléctodos no STN para tratamento da DP avançada. A: Vista anterior oblíqua. B: Vista posterior oblíqua. C: *Zoom* mostrando os eléctodos localizados dentro dos STN. Núcleo caudado (azul); núcleo subtalâmico (rosa); eléctodos (amarelo). Adaptada de (16).

A colocação dos eléctodos da ECP é um procedimento neurocirúrgico difícil, que exige um alto grau de precisão (16). A ECP é aplicada com eléctodos muito finos implantados nos alvos pretendidos, cuja localização tridimensional (Figura 4) e acesso cirúrgico exigem uma técnica especial - estereotaxia (Figura 5) - que utiliza instrumentos sofisticados e tem uma elevada precisão (décimas de milímetro) (8, 15, 16). O posicionamento preciso dos eléctodos é obrigatório para obter os melhores resultados (16). Estruturas anatómicas da linha média, como as comissuras anterior e posterior, são frequentemente utilizadas como pontos de referência confiáveis para o planeamento do destino (15). Após anestesia local no couro cabeludo (15), a implantação dos eléctodos é efetuada através de pequenos orifícios no crânio (trepanações, perfurações), em geral bilaterais (8). As trajetórias de acesso aos alvos são calculadas com recurso à moderna imagiologia por TC e RM - Neuronavegação (Figura 6) (8).

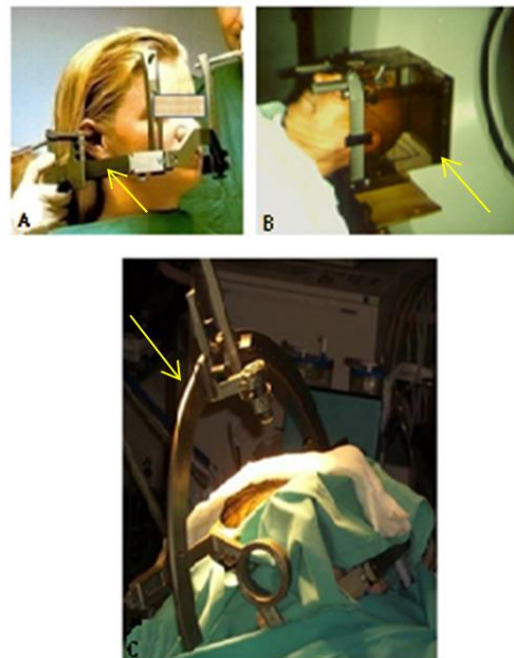


Figura 5 - Cirurgia estereotáxica: A) Quadro estereotáxico fixado na cabeça do doente; B) TAC estereotáxico; C) Doente no bloco operatório com quadro e arco estereotáxicos colocados. Adaptada de (8).

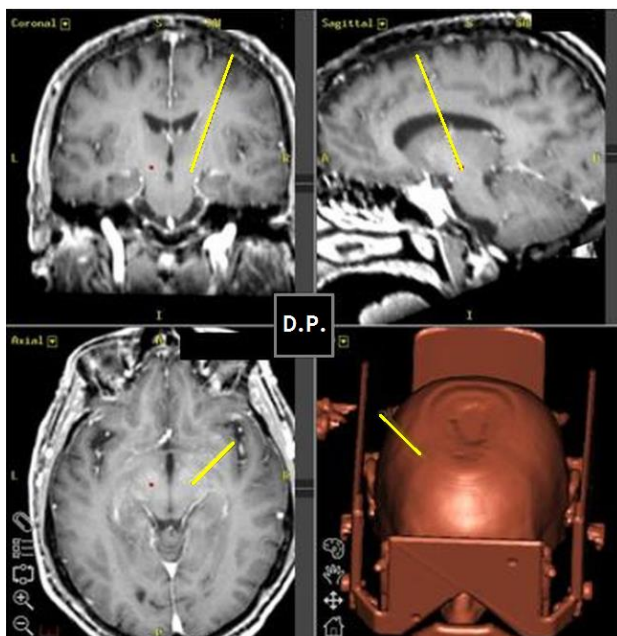


Figura 6 - Cirurgia estereotáxica com neuronavegação no tratamento da doença de Parkinson: planeamento de trajetórias de acesso aos alvos (imagens coronal, sagital, axial e reconstrução 3D). Adaptada de (8).

Além disso, a localização exata dos elétrodos é auxiliada em muitos casos pelo registo eletrofisiológico profundo com microelétrodos e confirmada pelo teste de neuroestimulação efetuado durante a cirurgia. O controlo clínico intraoperatório requer por isso que a maioria destes doentes se mantenha acordado e colaborante durante a maior parte do procedimento, que pode durar muitas horas (8, 15). A seleção dos parâmetros de estimulação, mono ou bipolar, tem ainda em conta que a extremidade de cada elétrodo tem múltiplos contactos, o que possibilita regular também em cada caso a polaridade +/0/- dos contactos e escolher as suas

múltiplas combinações (8). O elétrodo é ligado através de um cabo subcutâneo a um neuroestimulador (semelhante a um *pacemaker*) implantado à distância, geralmente numa loca subclavicular (Figura 3) (8, 15). Um dispositivo portátil é usado para programar o neuroestimulador e, deste modo, a estimulação é facilmente ajustada (Figura 7) (15).

A cirurgia para implantação de ECP exige assim uma vasta equipa multidisciplinar que inclui neurocirurgia, neurologia, neurofisiologia, neuroimagem, anestesia e também pessoal técnico e de enfermagem especializado. O estudo e o seguimento destes doentes envolvem ainda, conforme os casos, a eletroencefalografia, a psiquiatria e a neuropsicologia (8, 17).

A ECP pode alterar e regular o funcionamento das estruturas nervosas a que é aplicada, permitindo o controlo de manifestações clínicas e o alívio de diversas afeções, sobretudo quando outras formas de tratamento, como a farmacoterapia e a psicoterapia, se revelam insuficientes (8).



Figura 7 - Dispositivo portátil (seta vermelha) para programar o neuroestimulador (seta amarela) implantado subcutaneamente. Adaptada de (15).

Admite-se que os mecanismos de ação da ECP de alta frequência, apesar de não inteiramente esclarecidos, resultam num efeito predominantemente inibitório de neurónios e de fibras nervosas (enquanto a ECP de baixa frequência é sobretudo excitatória) (10, 18).

A ECP, por ser uma técnica reversível e regular, veio assim substituir com grande vantagem as técnicas destrutivas preexistentes usadas pela neurocirurgia funcional (8, 15). Visa tratar não só as causa das afeções, mas também os mecanismos etiopatogénicos disfuncionais e as manifestações clínicas (8). Mais de 50.000 procedimentos de ECP foram relatados até 2010, mas perto do dobro terão sido tratados até agora (19), dos quais cerca de 500 em Portugal (8).

A Tabela 1 apresenta algumas das vantagens e desvantagens da ECP (2).

Tabela 1 - Vantagens e desvantagens da estimulação cerebral profunda. Adaptada de (2).

Vantagens	Desvantagens
<ul style="list-style-type: none"> • Melhoria clínica e funcional imediata. • A estimulação é ajustável e pode ser personalizada. • Menor risco de complicações relacionadas com a lesão. • Menor risco com o procedimento bilateral. 	<ul style="list-style-type: none"> • O resultado a longo prazo não está claro. • A substituição de baterias. • O implante de um corpo estranho. • O custo elevado do procedimento. • Cobertura limitada pelos seguros de saúde.

Capítulo 3 - Estimulação Cerebral Profunda: abordagem na Doença de Parkinson

Quase dois séculos a partir das observações de James Parkinson, no seu original *Essay on The Shaking Palsy* de 1817, e quase quatro décadas após a dramática demonstração da eficácia da levodopa por Cotzias, as limitações e complicações do tratamento com levodopa para a DP tornaram-se bem documentadas. O ressurgimento agora estabelecido da neurocirurgia para a DP, em particular a estimulação cerebral profunda para o tratamento do tremor e das discinesias refratárias à medicação, estimula a reflexão sobre os conhecimentos adquiridos de uma cirurgia para a fisiopatologia da doença (9).

3.1. O progresso cirúrgico na doença de Parkinson

A cirurgia para a doença de Parkinson foi popularizada no século XX antes do advento das terapias médicas eficazes (9). Os tratamentos cirúrgicos precoces da lesão contribuíram para a compreensão da anatomia-fisiopatológica da DP (9, 10).

Nos anos de 1930 e 1940, várias tentativas foram feitas para tratar a DP com terapias cirúrgicas. Vários alvos cirúrgicos foram escolhidos ao longo do comprimento do neuro-eixo, incluindo o córtex, a cápsula interna, os núcleos da base, o tálamo, o pedúnculo cerebral e a própria medula espinhal. A fisiopatologia subjacente não foi bem compreendida, de modo que a razão para a cirurgia continuava a ser fraca (10). Por exemplo, a lesão do córtex melhorava o tremor parkinsoniano, mas também causava paralisia e estava associada a considerável morbidade (10).

Nos anos 1950 e 1960, as abordagens ablativas visando o GPi e o tálamo ventrolateral foram comumente usadas para tratar o tremor associado à DP (11, 20). No entanto estes procedimentos foram abandonados na década de 1960 com a introdução da levodopa como um tratamento farmacológico eficaz (11).

No entanto, a observação de limitações e complicações a longo prazo das terapias farmacológicas estabelecidas para a doença de Parkinson, em conjunto com as principais contribuições da pesquisa animal para elucidar o papel dos núcleos da base em distúrbios do movimento, inspirou o reaparecimento das intervenções neurocirúrgicas para a doença de Parkinson, incluindo a estimulação cerebral profunda (9).

A lesão reversível da ECP foi lançada por Cooper para o tratamento da espasticidade e epilepsia no início de 1970, mas não foi aplicada para a doença de Parkinson até 1987 (9),

quando Benabid *et al*, na Universidade de Grenoble, utilizando estimulação crônica de alta frequência do VIM demonstrou a eficácia desta técnica e a sua capacidade de produzir completo alívio do tremor, sendo a sua descoberta anunciada nesse mesmo ano na *Société de Neurochirurgie de Langue Française* em Paris (2, 6, 8, 9, 12, 16, 21). Esta foi a primeira demonstração clínica de que a estimulação de alta frequência crônica de núcleos poderia substituir as técnicas ablativas. Esta nova técnica foi reversível e levou a um renascimento da neurocirurgia funcional (16).

O alvo da ECP era inicialmente o VIM, mas a partir de 1993 passou para o STN por este se mostrar mais adequado ao tratamento da doença (Figura 2) (8).

A ECP do tálamo foi aprovada pelo *Food and Drug Administration* em 1997 para o tratamento do tremor associado à DP e do tremor essencial, e a ECP do STN e do GPi em 2002 para o tratamento da DP avançada (1).

Em 2006, Deuschl *et al* fizeram o primeiro estudo de comparação da ECP do STN com a melhor terapêutica médica no tratamento da DP avançada, com avaliação do benefício motor e da qualidade de vida, encontrando que a ECP do NST é superior à melhor terapêutica médica (5).

Em 2009, Weaver *et al* também realizaram um estudo de comparação da ECP bilateral com a melhor terapêutica médica no tratamento da DP avançada, ao longo de seis meses. Para além do benefício superior da ECP sobre a terapêutica médica, mostraram que a extensão desse benefício era semelhante entre pacientes mais jovens e mais velhos (22).

Num curto espaço de tempo, a ECP tornou-se um tratamento estabelecido para a doença de Parkinson avançada. Evidências acumuladas apoiam a eficácia a longo prazo da ECP e ao mesmo tempo uma nova tecnologia tem continuado a refinar o procedimento (1). Os resultados para a ECP visando os dois principais alvos estudados em DP, o STN e o GPI, parecem ser muito semelhantes e a escolha do melhor faz-se com base em fatores individuais do paciente e da preferência e experiência do cirurgião (1). Contudo, o STN tem sido o alvo de eleição na DP avançada (6, 8, 23). O VIM é, atualmente, o alvo preferencial para o tremor essencial ou outras formas de tremor não parkinsoniano (8, 15).

3.2. Quando realizar

A ECP foi recentemente provada como sendo uma terapia eficaz para sintomas refratários à medicação da DP, como flutuações motoras, discinesia ou tremor (17), sendo a discinesia induzida pela levodopa uma das principais indicações (8, 23).

3.3. Seleção dos pacientes (Tabela 2 e Figura 8)

Embora nem todos os pacientes com DP sejam candidatos a ECP, o procedimento é extremamente benéfico para muitos deles (4).

Os pacientes podem ser selecionados como candidatos na sequência de um rastreio interdisciplinar extenso. O objetivo do rastreio é elucidar quais as características da DP que melhor respondem ao tratamento com levodopa (características sensíveis à levodopa tendem a ter uma melhor resposta à ECP, com as exceções do tremor, da discinesia e das flutuações motoras), deve identificar problemas cognitivos e/ou psiquiátricos e deve avaliar comorbilidades que podem aumentar o risco ou limitar a eficácia da cirurgia (6, 17).

Em geral, a idade varia de forma inversa com um bom resultado; na maioria dos centros só são submetidos a ECP doentes até aos 70 anos, mas este limite é cada vez mais flexível (8). A generalidade dos doentes operados tem história de 10-15 anos de doença (24, 25). Isso é razoável considerando o facto de que a maioria dos pacientes desenvolve complicações de flutuações e discinesias (as principais indicações para a cirurgia) somente após 5-6 anos de tratamento com levodopa (2). Discute-se atualmente a indicação mais precoce para ECP na DP (questão objeto do estudo EARLYSTIM) (24, 25).

Os pacientes com parkinsonismo atípico podem não beneficiar de ECP, visto que o procedimento pode acelerar o declínio sintomático (26). Portanto, um diagnóstico de DP idiopática é um pré-requisito para a consideração de neurocirurgia funcional (1). Outros fatores que predizem uma boa resposta à cirurgia na doença de Parkinson avançada incluem uma boa resposta à levodopa, complicações motoras induzidas pela levodopa (apesar dos ajustes terapêuticos), escala de Hoehn e Yahr > 3 em *OFF*, score basal UPDRS III > 30/108 em *OFF*, ausência de comprometimento cognitivo e ausência (ou controlo) de depressão (1, 4, 7, 11, 17).

Tabela 2 - Candidatos à cirurgia:

- ✓ Doentes até aos 70 anos de idade (limite flexível)
- ✓ História de 10-15 anos de doença
- ✓ Doença de Parkinson idiopática
- ✓ Boa resposta à levodopa
- ✓ Complicações motoras induzidas pela levodopa, apesar dos ajustes terapêuticos
- ✓ Escala de Hoehn e Yahr > 3 em *OFF*
- ✓ Score basal UPDRS III > 30 / 108 em *OFF*
- ✓ Ausência de comprometimento cognitivo e ausência (ou controlo) de depressão

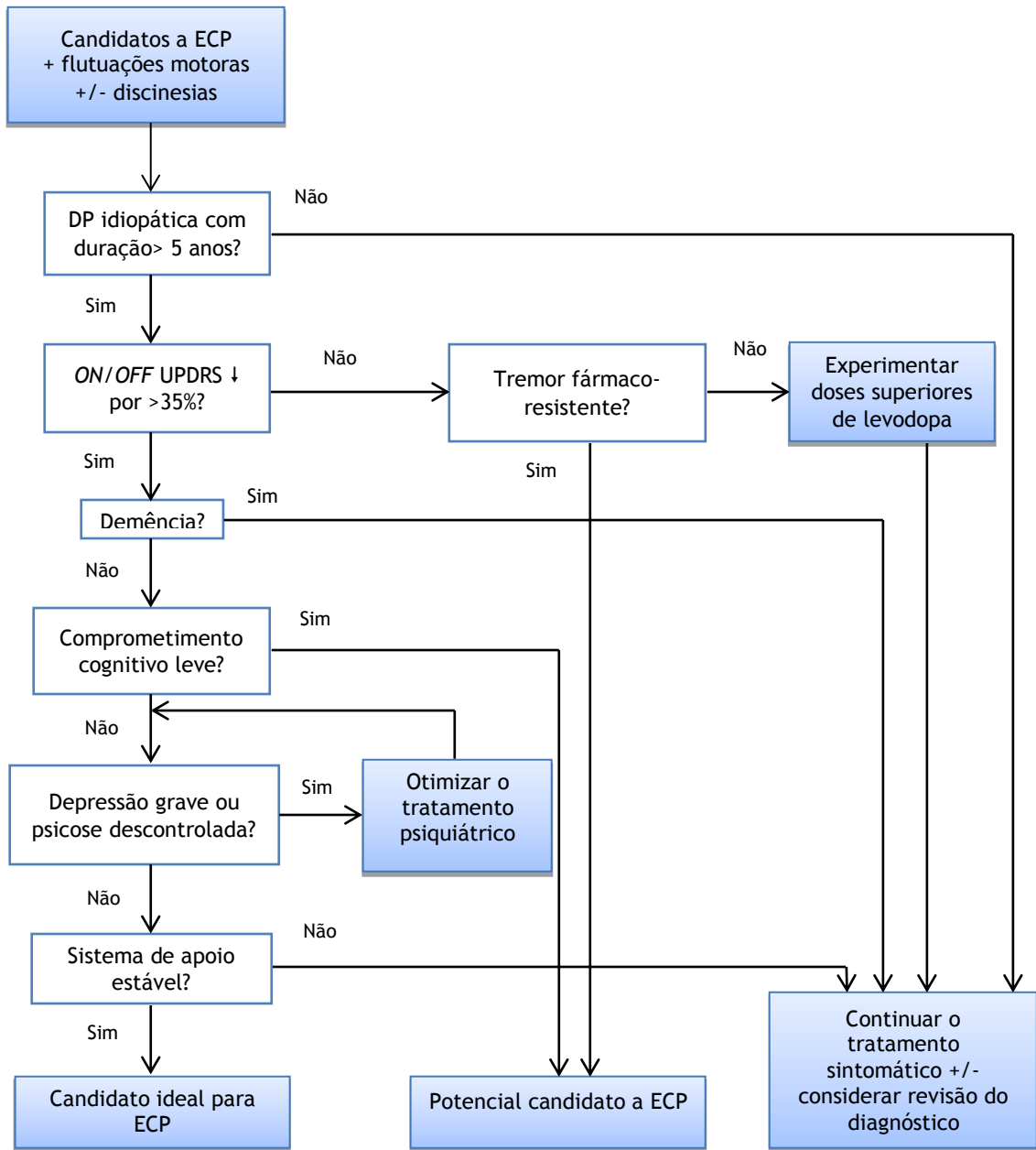


Figura 8 - Algoritmo para a seleção de possíveis candidatos a ECP na doença de Parkinson. Adaptada de (1).

3.4. Seleção cirúrgica dos alvos

Historicamente, o VIM foi um dos primeiros núcleos direcionados para ECP. Atualmente, a ECP do VIM é utilizada para o tremor essencial e o seu uso para o tremor da DP é menos frequente por causa do reconhecimento de outros núcleos alvos mais eficazes, como o STN e GPi, que participam nos três principais sintomas da DP (acinesia, hipertonía e tremor), e não apenas no tremor sozinho. A ECP do VIM também tem sido relatada para aliviar o tremor ortostático (11, 16).

A ECP para a DP tem como principais alvos o STN ou o GPi (1, 4, 11). Estudos recentes indicam que os benefícios após ECP do NST e GPi são comparáveis com a ressalva que a estimulação do GPi está associada a uma redução da frequência de depressão (4) e a sua principal indicação é a distonia (16), enquanto que a estimulação do STN está associada a uma redução substancial das doses de levodopa (11). A maioria dos neurocirurgiões atualmente preferem o STN em relação ao GPi como alvo para ECP na DP avançada, por causa do seu maior benefício anti-parkinsoniano (inibição da hiperatividade do STN observada na DP - Figura 2) (8, 11, 16).

Para o controlo do congelamento da marcha resistente à levodopa tem sido também proposta a ECP do PPN (4, 8, 11, 17, 27). No entanto, há uma escassez de dados disponíveis para recomendar estimulação do PPN, e, portanto, está atualmente limitado ao ambiente de pesquisa. Outros alvos cerebrais experimentais recentes têm incluído o núcleo centro-médio do tálamo e a zona incerta, mas semelhante ao PPN, essas metas permanecem sob investigação (11, 17).

3.5. Procedimento operacional

A TC e a RM em condições de estereotaxia são o suporte imagiológico para a determinação do alvo anatómico, permitindo ainda a escolha da trajetória ideal na abordagem cirúrgica. A neurofisiologia, associada à clínica intraoperatória, fornece a confirmação funcional. A imagem surge como meio auxiliar imprescindível na determinação do alvo (8).

A localização do alvo cirúrgico é tipicamente escolhida no pré-operatório através da RM pelo neurocirurgião, com base em marcos visuais. O *software* de mapeamento cerebral determina as coordenadas tridimensionais do alvo, que podem então ser introduzidas numa moldura fixada ao crânio do paciente. Após a colocação do orifício de trepanação, um microelétrodo é lentamente introduzido ao longo da trajetória e a profundidade do destino é identificada com base na gravação do microelétrodo. O microelétrodo estimulante é então colocado e testado para verificar o limiar dos efeitos colaterais (dependendo do alvo estes podem incluir parestesias, contração do músculo, desvio conjugado do olhar, distúrbios visuais). O microelétrodo é fixado na posição e o alvo contralateral é abordado de uma forma

semelhante, caso se trate de um procedimento bilateral. Os elétrodos são, em seguida, conectados a um gerador de impulsos implantável (Figura 3) (1, 2, 8, 11).

As variáveis de estimulação podem ser ajustadas em relação à configuração do eletrodo, voltagem, frequência e duração dos pulsos para maximizar os benefícios e minimizar os efeitos colaterais adversos. Nos casos em que ocorrem efeitos colaterais intoleráveis, a estimulação pode ser interrompida, e o sistema removido. O procedimento tem a vantagem de não provocar uma lesão no cérebro e, portanto, é apropriado para procedimentos bilaterais com relativa segurança (7). Os parâmetros habituais de estimulação são 130 Hz de frequência, 60 μ s de largura de banda e 2,0-3,5 V de intensidade, tendo o contacto ativo polaridade negativa (8).

3.6. Resultados

Em geral, tanto a ECP do STN como do GPi são mais eficazes do que o tratamento médico sozinho em aliviar défices motores em pacientes com DP avançada (1, 5, 11, 22, 28). Porém, não melhora as manifestações que não respondem à levodopa, nem impedem o desenvolvimento ou a progressão de manifestações não dopaminérgicas, como congelamento da marcha, queda e demência (4, 11).

Os resultados da ECP do STN a longo prazo são uma melhoria na ordem dos 80% do tremor, 70% da rigidez e 50% da bradicinesia (8). A principal escala de avaliação da DP, a UPDRS, melhora entre 55% e 70%. A dose diária de levodopa pós-ECP é diminuída em média 40% (8). O maior benefício da ECP é a melhoria nas flutuações motoras e das discinesias provocadas pelos medicamentos anti-parkinsonianos (1, 4, 8, 11). Note-se que a demência e os défices cognitivos não melhoram com a ECP (os problemas cognitivos e psiquiátricos podem até agravar-se com a ECP no STN), assim como a hipofonia e o congelamento da marcha resistente à levodopa (4, 8, 29).

A eficácia a longo prazo da ECP na DP tem sido boa, mas em todos os casos, a doença progride (3, 11, 30), e os pacientes, eventualmente, desenvolvem sintomas resistentes ao tratamento, como a rigidez da marcha (6).

Novos estudos estão a examinar atualmente outros alvos passíveis de beneficiar a disfunção da marcha, a depressão e o comprometimento cognitivo em pacientes com DP (9).

3.6.1. Resultados em Portugal

Em Portugal, foram até agora tratados com ECP perto de 500 doentes com DP, dos quais 150 no Hospital Santa Maria (HSM-CHLN) (8), com resultados equiparáveis aos centros internacionais conhecidos (29), referidos acima: os doentes com DP operados no HSM tiveram em média uma melhoria motora (UPDRS-III) de 51,5%, uma melhoria das atividades

quotidianas (UPDRS-II) de 50% e do índice de Hoehn e Yahr (UPDRS-IV) de 63%, com uma redução média diária de levodopa de 62,8% (8).

3.7. Contraindicações e efeitos adversos

A existência de um *pace-maker* cardíaco é habitualmente contraindicação para ECP, sobretudo com estimulação monopolar (8).

Podem ocorrer efeitos colaterais relacionados com o procedimento cirúrgico (hemorragias, enfarto, infeção), com o sistema (infeção, rutura do fio, deslocamento do fio, ulceração da pele) ou com a estimulação (anormalidades oculares e da fala, contrações musculares, parestesias, depressão e, raramente, suicídio) (1, 4, 11, 15).

Cerca de dois terços dos doentes com DP operados não sofrem efeitos adversos *major* (8). Os efeitos secundários incluem apraxia, confusão transitória, hipomania e depressão pós-cirúrgica numa minoria de doentes; infeções (<5%) e hemorragias (<1% com défice permanente) são as complicações mais relevantes da ECP (1, 7, 8, 11, 15).

A taxa de morbilidade média para a ECP é de 3% a 4%. Durante as últimas duas décadas, estes riscos têm continuado a diminuir à medida que a experiência tem crescido devido à realização de mais de 75.000 procedimentos (15).

Conclusão

A neuroestimulação é fruto de décadas de investigação científica e tecnológica no campo das neurociências e da neurocirurgia funcional (31), que em constante desenvolvimento ativo (16), tornam o procedimento cada vez mais viável.

A estimulação cerebral profunda é uma nova modalidade terapêutica, segura e eficaz, que constitui hoje uma importante alternativa para o tratamento de diversas doenças crónicas do sistema nervoso central e que tem tido resultados benéficos num número cada vez maior de pacientes com doença de Parkinson.

Este procedimento envolve tecnologia sofisticada e complexa. Exige uma equipa multidisciplinar experiente para que seja planificada, executada e dirigida com a necessária eficiência e segurança.

O seu papel na doença de Parkinson está bem estabelecido e muito se aprendeu sobre esta doença através das intervenções cirúrgicas.

O núcleo subtalâmico é o alvo preferencial na mais significativa melhoria da sintomatologia e qualidade de vida destes doentes.

Apesar do grande número de procedimentos realizados até à data, o procedimento continua a ser limitado a centros especializados e apesar de fornecer um bom controlo dos sintomas, a cirurgia não é adequada para todos, sendo a seleção de pacientes um passo fundamental para garantir o seu uso bem-sucedido.

O sucesso da estimulação cerebral profunda depende da correta seleção dos pacientes, da qualidade da cirurgia do implante, da precisão da determinação do alvo, baseada na imagem - RM e TC estereotáxicos -, e nos ajustes pós-operatórios a médio e a longo prazo das variáveis de estimulação, permitindo uma redução progressiva das doses de levodopa até à suspensão ideal.

A estimulação cerebral profunda não é uma cura para a doença de Parkinson e não retarda a sua progressão, mas pode proporcionar um controlo eficaz da doença e uma melhor qualidade de vida para algumas pessoas para quem a medicação já não é tão eficaz. A maioria das pessoas continua a tomar a medicação após a cirurgia, embora a dosagem possa, por vezes, ser reduzida.

Perspetivas futuras

Novos ensaios clínicos estão a analisar outros alvos passíveis de beneficiar a disfunção da marcha, a depressão e o comprometimento cognitivo em pacientes com doença de Parkinson. O desenvolvimento da neurocirurgia associado a novas descobertas a nível mecânico e eletrónico farão da estimulação cerebral profunda uma estratégia de tratamento mais versátil e bem-sucedida.

Um desafio específico para os tratamentos neurocirúrgicos é que, como em qualquer outro tratamento para doenças crónicas progressivas, eles devem ser acessíveis a todos, a fim de poderem abranger um grande número de pacientes.

A falta de terapias neuro protetoras e as estratégias de tratamento limitadas para os sintomas não motores da doença de Parkinson (como, por exemplo, alterações cognitivas, disfunções autonómicas, distúrbios psiquiátricos) estão entre as questões mais importantes a serem abordadas nos próximos anos. Parece que a combinação de sintomas não motores precoces na doença de Parkinson com a imagiologia do sistema dopaminérgico nigro-estriatal oferece um caminho promissor para a identificação de bio marcadores, os quais, uma vez caracterizados, vão definir a fase de utilização eficiente de agentes neuro protetores que podem desacelerar e alterar o curso da doença (11).

Bibliografia

1. Duker AP, Espay AJ. Surgical treatment of Parkinson's disease: past, present, and future. *Neural Clin.* 2013;31(3):799-808.
2. Fahn S, Jankovic J, Hallett M. *Principles and Practice of Movement Disorders*. 2ª edição. China: Elsevier-Saunders; 2011. Capítulo 7, Surgical treatment of Parkinson disease and other movement disorders; p.157-187.
3. Jankovic J. Capítulo 34, Movement Disorders - Hypokinetic Movement Disorders. In: Goetz CG. *Textbook of Clinical Neurology*. 3ª edição. Filadélfia: Elsevier-Saunders; 2007.
4. Olanow CW, Schapira AHV. Doença de Parkinson e Outros Distúrbios dos Movimentos. In: Hauser SL, Fauci AS, Eugene B, Kasper DL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Medicina Interna de Harrison*. 18ª edição. Porto Alegre: McGraw-Hill; 2013. p.3317-3327.
5. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2006;355(9):896-908.
6. Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotta JC. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 6ª edição. Filadélfia: Elsevier-Saunders; 2012. Capítulo 32D, Clinical Neurophysiology - Neuromodulation; p.428-431.
7. Gazewood JD, Richards DR, Clebak K. Parkinson disease: an update. *Am Fam Physician.* 2013;87(4):267-73.
8. Gonçalves Ferreira A. Estimulação Cerebral Profunda: Nova Fronteira no Tratamento das Doenças do Sistema Nervoso Central. *Acta Med Port.* 2014;27(5):641-8.
9. Pereira EA, Aziz TZ. Surgical insights into Parkinson's disease. *J R Soc Med.* 2006;99(5):238-44.
10. Vitek JL. Deep brain stimulation: how does it work? *Cleve Clin J Med.* 2008;75 Suppl 2:S59-S65.
11. Smith Y, Wichmann T, Factor SA, DeLong MR. Parkinson's disease therapeutics: new developments and challenges since the introduction of levodopa. *Neuropsychopharmacology.* 2012;37(1):213-46.
12. Charles PD, Gill CE, Davis TL, Konrad PE, Benabid AL. Is deep brain stimulation neuroprotective if applied early in the course of PD? *Nat Clin Pract Neurol.* 2008;4(8):424-6.

13. Gupte AA, Shrivastava D, Spaniol MA, Abosch A. MRI-related heating near deep brain stimulation electrodes: more data are needed. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2011;89(3):131-40.
14. Okun MS, Foote KD. Subthalamic nucleus vs globus pallidus interna deep brain stimulation, the rematch: will pallidal deep brain stimulation make a triumphant return? *Arch Neurol.* 2005;62(4):533-6.
15. Lyons MK. Deep brain stimulation: current and future clinical applications. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(7):662-72.
16. Dormont D, Seidenwurm D, Galanaud D, Cornu P, Yelnik J, Bardinet E. Neuroimaging and deep brain stimulation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(1):15-23.
17. Okun MS, Foote KD. Parkinson's disease DBS: what, when, who and why? The time has come to tailor DBS targets. *Expert Rev Neurother.* 2010;10(12):1847-57.
18. Montgomery EB Jr, Gale JT. Mechanisms of action of deep brain stimulation(DBS). *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32(3):388-407.
19. Talan J. Deep brain stimulation. Washington: DANA Press; 2009.
20. Diamond A, Jankovic, J. The effect of deep brain stimulation on quality of life in movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(9):1188-93.
21. Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2009;8(1):67-81.
22. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ Jr, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301(1):63-73.
23. Munhoz RP, Cerasa A, Okun MS. Surgical treatment of dyskinesia in Parkinson's disease. *Front Neurol.* 2014;5:65.
24. Deuschl G, Schupbach M, Knudsen K, Pinsker MO, Cornu P, Rau J, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus at an earlier disease stage of Parkinson's disease: concept and standards of the EARLYSTIM-study. *Parkinsonismo Relat Disord.* 2013;19(1):56-61.
25. Scheupbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med.* 2013;368(7):610-22.
26. Shih LC, Tarsy D. Deep brain stimulation for the treatment of atypical parkinsonism. *Mov Disord.* 2007;22(15):2149-55.

27. Moro E, Hamani C, Poon YY, Al-Khairallah T, Dostrovsky JO, Hutchison WD, et al. Unilateral pedunculopontine stimulation improves falls in Parkinson's disease. *Brain*. 2010;133(Pt 1):215-24.
28. Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(6):581-91.
29. Albuquerque L, Coelho M, Martins M, Guedes LC, Rosa MM, Ferreira JJ, et al. STN-DBS does not change emotion recognition in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(2):166-9.
30. Hilker R, Portman AT, Voges J, Staal MJ, Burghaus L, Van Laar T, et al. Disease progression continues in patients with advanced Parkinson's disease and effective subthalamic nucleus stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(9):1217-21.
31. Miocinovic S, Somayajula S, Chitnis S, Vitek JL. History, applications, and mechanisms of deep brain stimulation. *JAMA Neurol*. 2013;70(2):163-71.

Anexos

1. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)¹

Unified Parkinson's Disease Rating Scale

I. Mentation, Behavior and Mood

1. Intellectual Impairment

0 = None.

1 = Mild. Consistent forgetfulness with partial recollection of events and no other difficulties.

2 = Moderate memory loss, with disorientation and moderate difficulty handling complex problems. Mild but definite impairment of function at home with need of occasional prompting.

3 = Severe memory loss with disorientation for time and often to place. Severe impairment in handling problems.

4 = Severe memory loss with orientation preserved to person only. Unable to make judgements or solve problems. Requires much help with personal care. Cannot be left alone at all.

2. Thought Disorder (Due to dementia or drug intoxication)

0 = None.

1 = Vivid dreaming.

2 = "Benign" hallucinations with insight retained.

3 = Occasional to frequent hallucinations or delusions; without insight; could interfere with daily activities.

4 = Persistent hallucinations, delusions, or florid psychosis. Not able to care for self.

3. Depression

1 = Periods of sadness or guilt greater than normal, never sustained for days or weeks.

2 = Sustained depression (1 week or more).

3 = Sustained depression with vegetative symptoms (insomnia, anorexia, weight loss, loss of interest).

4 = Sustained depression with vegetative symptoms and suicidal thoughts or intent.

4. Motivation/Initiative

0 = Normal.

1 = Less assertive than usual; more passive.

2 = Loss of initiative or disinterest in elective (nonroutine) activities.

3 = Loss of initiative or disinterest in day to day (routine) activities.

4 = Withdrawn, complete loss of motivation.

II. Activities of Daily Living

(for both "on" and "off")

5. Speech

0 = Normal.

1 = Mildly affected. No difficulty being understood.

2 = Moderately affected. Sometimes asked to repeat statements.

3 = Severely affected. Frequently asked to repeat statements.

4 = Unintelligible most of the time.

6. Salivation

0 = Normal.

1 = Slight but definite excess of saliva in mouth; may have nighttime drooling.

2 = Moderately excessive saliva; may have minimal drooling.

3 = Marked excess of saliva with some drooling.

4 = Marked drooling, requires constant tissue or handkerchief.

7. Swallowing

0 = Normal.

1 = Rare choking.

2 = Occasional choking.

3 = Requires soft food.

4 = Requires NG tube or gastrostomy feeding.

¹ Fahn S, Elton R; Members of the UPDRS Development Committee. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. Recent Developments in Parkinson's Disease, Vol 2. Florham Park, NJ. Macmillan Health Care Information 1987, 153-163, 293-304.

Unified Parkinson's Disease Rating Scale

8. Handwriting

- 0 = Normal.
- 1 = Slightly slow or small.
- 2 = Moderately slow or small; all words are legible.
- 3 = Severely affected; not all words are legible.
- 4 = The majority of words are not legible.

9. Cutting Food and Handling Utensils

- 0 = Normal.
- 1 = Somewhat slow and clumsy, but no help needed.
- 2 = Can cut most foods, although clumsy and slow; some help needed.
- 3 = Food must be cut by someone, but can still feed slowly.
- 4 = Needs to be fed.

10. Dressing

- 0 = Normal.
- 1 = Somewhat slow, but no help needed.
- 2 = Occasional assistance with buttoning, getting arms in sleeves.
- 3 = Considerable help required, but can do some things alone.
- 4 = Helpless.

11. Hygiene

- 0 = Normal.
- 1 = Somewhat slow, but no help needed.
- 2 = Needs help to shower or bathe; or very slow in hygienic care.
- 3 = Requires assistance for washing, brushing teeth, combing hair, going to bathroom.
- 4 = Foley catheter or other mechanical aids.

12. Turning in Bed and Adjusting Bed Clothes

- 0 = Normal.
- 1 = Somewhat slow and clumsy, but no help needed.
- 2 = Can turn alone or adjust sheets, but with great difficulty.
- 3 = Can initiate, but not turn or adjust sheets alone.
- 4 = Helpless.

13. Falling (Unrelated to Freezing)

- 0 = None.
- 1 = Rare falling.
- 2 = Occasionally falls, less than once per day.
- 3 = Falls an average of once daily.
- 4 = Falls more than once daily.

14. Freezing when Walking

- 0 = None.
- 1 = Rare freezing when walking; may have start hesitation.
- 2 = Occasional freezing when walking.
- 3 = Frequent freezing. Occasionally falls from freezing.
- 4 = Frequent falls from freezing.

15. Walking

- 0 = Normal.
- 1 = Mild difficulty. May not swing arms or may tend to drag leg.
- 2 = Moderate difficulty, but requires little or no assistance.
- 3 = Severe disturbance of walking, requiring assistance.
- 4 = Cannot walk at all, even with assistance.

16. Tremor (Symptomatic complaint of tremor in any part of body.)

- 0 = Absent.
- 1 = Slight and infrequently present.
- 2 = Moderate; bothersome to patient.
- 3 = Severe; interferes with many activities.
- 4 = Marked; interferes with most activities.

17. Sensory Complaints Related to Parkinsonism

- 0 = None.
- 1 = Occasionally has numbness, tingling, or mild aching.
- 2 = Frequently has numbness, tingling, or aching; not distressing.
- 3 = Frequent painful sensations.
- 4 = Excruciating pain.

Unified Parkinson's Disease Rating Scale

III. Motor Examination

18. Speech

- 0 = Normal.
- 1 = Slight loss of expression, diction and/or volume.
- 2 = Monotone, slurred but understandable; moderately impaired.
- 3 = Marked impairment, difficult to understand.
- 4 = Unintelligible.

19. Facial Expression

- 0 = Normal.
- 1 = Minimal hypomimia, could be normal "Poker Face."
- 2 = Slight but definitely abnormal diminution of facial expression
- 3 = Moderate hypomimia; lips parted some of the time.
- 4 = Masked or fixed facies with severe or complete loss of facial expression; lips parted $\frac{1}{4}$ inch or more.

20. Tremor at Rest (head, upper and lower extremities)

- 0 = Absent.
- 1 = Slight and infrequently present.
- 2 = Mild in amplitude and persistent. Or moderate in amplitude, but only intermittently present.
- 3 = Moderate in amplitude and present most of the time.
- 4 = Marked in amplitude and present most of the time.

21. Action or Postural Tremor of Hands

- 0 = Absent.
- 1 = Slight; present with action.
- 2 = Moderate in amplitude, present with action.
- 3 = Moderate in amplitude with posture holding as well as action.
- 4 = Marked in amplitude; interferes with feeding.

22. Rigidity (Judged on passive movement of major joints with patient relaxed in sitting position. Cogwheeling to be ignored.)

- 0 = Absent.
- 1 = Slight or detectable only when activated by mirror or other movements.
- 2 = Mild to moderate.
- 3 = Marked, but full range of motion easily achieved.
- 4 = Severe, range of motion achieved with difficulty.

23. Finger Taps (Patient taps thumb with index finger in rapid succession.)

- 0 = Normal.
- 1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.
- 2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.
- 3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.
- 4 = Can barely perform the task.

24. Hand Movements (Patient opens and closes hands in rapid succession.)

- 0 = Normal.
- 1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.
- 2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.
- 3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.
- 4 = Can barely perform the task.

25. Rapid Alternating Movements of Hands

(Pronation-supination movements of hands, vertically and horizontally, with as large an amplitude as possible, both hands simultaneously.)

- 0 = Normal.
- 1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.
- 2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.
- 3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.
- 4 = Can barely perform the task.

Unified Parkinson's Disease Rating Scale

26. Leg Agility (Patient taps heel on the ground in rapid succession picking up entire leg. Amplitude should be at least 3 inches.)

0 = Normal.

1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.

2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.

3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.

4 = Can barely perform the task.

27. Arising from Chair (Patient attempts to rise from a straightbacked chair, with arms folded across chest.)

0 = Normal.

1 = Slow; or may need more than one attempt.

2 = Pushes self up from arms of seat.

3 = Tends to fall back and may have to try more than one time, but can get up without help.

4 = Unable to arise without help.

28. Posture

0 = Normal erect.

1 = Not quite erect, slightly stooped posture; could be normal for older person.

2 = Moderately stooped posture, definitely abnormal; can be slightly leaning to one side.

3 = Severely stooped posture with kyphosis; can be moderately leaning to one side.

4 = Marked flexion with extreme abnormality of posture.

29. Gait

0 = Normal.

1 = Walks slowly, may shuffle with short steps, but no festination (hastening steps) or propulsion.

2 = Walks with difficulty, but requires little or no assistance; may have some festination, short steps, or propulsion.

3 = Severe disturbance of gait, requiring assistance.

4 = Cannot walk at all, even with assistance.

30. Postural Stability (Response to sudden, strong posterior displacement produced by pull on shoulders while patient erect with eyes open and feet slightly apart. Patient is prepared.)

0 = Normal.

1 = Retropulsion, but recovers unaided.

2 = Absence of postural response; would fall if not caught by examiner.

3 = Very unstable, tends to lose balance spontaneously.

4 = Unable to stand without assistance.

31. Body Bradykinesia and Hypokinesia (Combining slowness, hesitancy, decreased arm swing, small amplitude, and poverty of movement in general.)

0 = None.

1 = Minimal slowness, giving movement a deliberate character; could be normal for some persons. Possibly reduced amplitude.

2 = Mild degree of slowness and poverty of movement which is definitely abnormal. Alternatively, some reduced amplitude.

3 = Moderate slowness, poverty or small amplitude of movement.

4 = Marked slowness, poverty or small amplitude of movement.

Unified Parkinson's Disease Rating Scale

IV. Complications of Therapy

(In the past week)

A. Dyskinesias

32. Duration: What proportion of the waking day are dyskinesias present? (Historical information.)

- 0 = None
- 1 = 1–25% of day.
- 2 = 26–50% of day.
- 3 = 51–75% of day.
- 4 = 76–100% of day.

33. Disability: How disabling are the dyskinesias?

(Historical information; may be modified by office examination.)

- 0 = Not disabling.
- 1 = Mildly disabling.
- 2 = Moderately disabling.
- 3 = Severely disabling.
- 4 = Completely disabled.

34. Painful Dyskinesias: How painful are the dyskinesias?

- 0 = No painful dyskinesias.
- 1 = Slight.
- 2 = Moderate.
- 3 = Severe.
- 4 = Marked.

35. Presence of Early Morning Dystonia

(Historical information.)

- 0 = No
- 1 = Yes

B. Clinical Fluctuations

36. Are "off" periods predictable?

- 0 = No
- 1 = Yes

37. Are "off" periods unpredictable?

- 0 = No
- 1 = Yes

38. Do "off" periods come on suddenly, within a few seconds?

- 0 = No
- 1 = Yes

39. What proportion of the waking day is the patient "off" on average?

- 0 = None
- 1 = 1–25% of day.
- 2 = 26–50% of day.
- 3 = 51–75% of day.
- 4 = 76–100% of day.

C. Other Complications

40. Does the patient have anorexia, nausea, or vomiting?

- 0 = No
- 1 = Yes

41. Any sleep disturbances, such as insomnia or hypersomnolence?

- 0 = No
- 1 = Yes

42. Does the patient have symptomatic orthostasis?

(Record the patient's blood pressure, height and weight on the scoring form)

- 0 = No
- 1 = Yes

Unified Parkinson's Disease Rating Scale

V. Modified Hoehn and Yahr Staging

STAGE 0 = No signs of disease.

STAGE 1 = Unilateral disease.

STAGE 1.5 = Unilateral plus axial involvement.

STAGE 2 = Bilateral disease, without impairment of balance.

STAGE 2.5 = Mild bilateral disease, with recovery on pull test.

STAGE 3 = Mild to moderate bilateral disease; some postural instability; physically independent.

STAGE 4 = Severe disability; still able to walk or stand unassisted.

STAGE 5 = Wheelchair bound or bedridden unless aided.

VI. Schwab and England Activities of Daily Living Scale

100% = Completely independent. Able to do all chores without slowness, difficulty or impairment. Essentially normal. Unaware of any difficulty.

90% = Completely independent. Able to do all chores with some degree of slowness, difficulty and impairment. Might take twice as long. Beginning to be aware of difficulty.

80% = Completely independent in most chores. Takes twice as long. Conscious of difficulty and slowness.

70% = Not completely independent. More difficulty with some chores. Three to four times as long in some. Must spend a large part of the day with chores.

60% = Some dependency. Can do most chores, but exceedingly slowly and with much effort. Errors; some impossible.

50% = More dependent. Help with half, slower, etc. Difficulty with everything.

40% = Very dependent. Can assist with all chores, but few alone.

30% = With effort, now and then does a few chores alone or begins alone. Much help needed.

20% = Nothing alone. Can be a slight help with some chores. Severe invalid.

10% = Totally dependent, helpless. Complete invalid.

0% = Vegetative functions such as swallowing, bladder and bowel functions are not functioning. Bedridden.

Unified Parkinson's Disease Data Form

Name _____ Unit Number _____

Date																	
DOPA mg/day	hrs DOPA lasts																
		ON	OFF	ON	OFF	ON	OFF	ON	OFF	ON	OFF	ON	OFF	ON	OFF	ON	OFF
1. Mentation																	
2. Thought Disorder																	
3. Depression																	
4. Motivation/Initiative																	
Subtotal 1-4 (maximum = 16)																	
5. Speech																	
6. Salivation																	
7. Swallowing																	
8. Handwriting																	
9. Cutting food																	
10. Dressing																	
11. Hygiene																	
12. Turning in bed																	
13. Falling																	
14. Freezing																	
15. Walking																	
16. Tremor																	
17. Sensory symptoms																	
Subtotal 5-17 (maximum = 52)																	
18 Speech																	
19. Facial expression																	
20. Tremor at rest: face,lips,chin																	
Hands: right																	
left																	
Feet: right																	
left																	
21. Action tremor: right																	
left																	
22. Rigidity: neck																	
Upper extremity: right																	
left																	
Lower extremity: right																	
left																	

Unified Parkinson's Disease Data Form

Date																
	ON	OFF	ON	OFF	ON	OFF	ON	OFF	ON	OFF	ON	OFF	ON	OFF	ON	OFF
23. Finger taps: right																
left																
24. Hand grips: right																
left																
25. Hand pronate/supinate: right																
left																
26. Leg agility: right																
left																
27. Arise from chair																
28. Posture																
29. Gait																
30. Postural stability																
31. Body bradykinesia																
Sub-total:18-31 (maximum = 108)																
Total points: 1-31 (max=176)																
32. Dyskinesia (duration)																
33. Dyskinesia (disability)																
34. Dyskinesia (pain)																
35. Early morning dystonia																
36. "Offs" (predictable)																
37. "Offs" (unpredictable)																
38. "Offs" (sudden)																
39. "Offs" (duration)																
40. Anorexia, nausea, vomiting																
41. Sleep disturbance																
42. Symptomatic orthostasis																
Blood Pressure: seated																
supine																
standing																
Weight																
Pulse: seated																
standing																
Name of Examiner																
	BEST	WORST	BEST	WORST	BEST	WORST	BEST	WORST	BEST	WORST	BEST	WORST	BEST	WORST	BEST	WORST
Hoehn & Yahr Stage																
% ADL Score (PD)																
% ADL (with dyskinesia)																