



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Estimulação Cerebral Profunda Passado, Presente e Futuro

Diogo António Miranda dos Santos

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

Orientador: Professora Maria Luiza Rosado

Covilhã, Maio de 2012

Agradecimentos

Queira agradecer aos meus pais, pelo exemplo que são e por todos os sacrifícios que fizeram para eu hoje estar aqui;

À Beatriz e à Carolina, pela espontaneidade e alegria contagiantes;

À Gabi, pela motivação incansável e apoio incondicional;

À Dra. Rosado, pela disponibilidade para a elaboração desta tese;

À Dra. Begoña Cattoni e sua equipa, por me terem recebido em Lisboa e me terem mostrado um pouco mais sobre o mundo da Neurocirurgia;

A todos os grandes amigos da faculdade, por tornarem este percurso inesquecível.

A todos, um bem-haja!

Resumo

A estimulação cerebral profunda é uma técnica neurocirúrgica que consiste na estimulação elétrica de determinadas áreas subcorticais, através de eletrodos implantados cirurgicamente. O seu objetivo é reequilibrar circuitos neuronais danificados, cujas alterações podem determinar défices neurológicos ou problemas comportamentais [1].

Apesar da estimulação crónica de estruturas subcorticais ter começado no início da década de 50, logo após a introdução da cirurgia estereotáxica em humanos [2], a era moderna da estimulação cerebral profunda “nasceu” em 1987 pela mão de Benabid e da sua equipa, quando comparou a estimulação estereotáxica do núcleo ventral intermédio do Tálamo à talamotomia contralateral para o tratamento dos sintomas motores da doença de Parkinson [3]. Estudos subsequentes comprovaram que a estimulação do tálamo é mais eficaz e segura que a cirurgia ablativa. Este perfil de segurança, associado à adaptabilidade e reversibilidade, levou a um abandono gradual das técnicas lesionais em detrimento da estimulação cerebral profunda. Graças a estas características, nos anos seguintes, e até aos dias de hoje, esta técnica foi ganhando uma nova preponderância, e levou a que fossem sendo abordadas novas áreas de estimulação e explorado o seu impacto noutras patologias.

A estimulação cerebral profunda tem aprovação pela *US Food and Drug Administration* no tratamento dos sintomas incapacitantes do tremor essencial e da doença de Parkinson avançada, estando também aprovada, a título de dispositivo de uso compassivo, para a distonia e transtorno obsessivo compulsivo. Na Europa, a todas as patologias supracitadas, soma-se a epilepsia [4]. A esta lista, espera-se que se juntem outras patologias como a depressão, dor crónica e obesidade, entre outras.

Assim, o objetivo deste trabalho é descrever de modo sucinto como evoluiu esta técnica ao longo dos anos, assim como averiguar em que áreas está a suscitar interesse atualmente e avaliar os seus resultados.

Métodos: Foram recolhidos artigos publicados na base de dados PUBMED com o termo “*Deep Brain Stimulation*”. Este termo foi cruzado com as demais palavras-chave. Procedeu-se à seleção dos artigos mais pertinentes com a palavra “*Stimulation*” no título, e ainda artigos referenciados naqueles originalmente escolhidos. Foi também incluída outra bibliografia considerada relevante ao assunto em estudo.

Conclusão: A estimulação cerebral profunda já provou ser segura e eficaz na abordagem a várias patologias e poderá revolucionar o tratamento de muitas outras, ainda que haja muito trabalho a fazer sobre o mecanismo de ação da técnica, definição dos melhores alvos e seleção dos pacientes.

Palavras-chave

Estimulação Cerebral Profunda; Distúrbios do Movimento; Epilepsia; Transtorno Obsessivo-Compulsivo; Aplicações

Abstract

Deep Brain Stimulation is a neurosurgical technique in which electrical stimulation is delivered to specific subcortical areas, through surgically implanted electrodes. Its goal is to improve neurologic deficits or behavioral problems by rebalancing damaged neuronal circuits.

Even though chronic stimulation of subcortical structures started in the beginning of the 50's, right after the introduction of stereotactic surgery in humans, the modern era of deep brain stimulation was heralded by Benabid and his team in 1987, through their publication that compared stereotactic stimulation of the ventral intermediate nucleus to contralateral thalamotomy for the treatment of motor symptoms of Parkinson's Disease. Subsequent studies proved that stimulation of the thalamus is safer and more effective than ablative procedures. The nonablative feature of deep brain stimulation, along with its adaptability and reversibility dictated a gradual replacement of the lesional techniques, and appealed numerous researchers to explore new pathologies and new brain structures to stimulate.

Deep brain stimulation is approved by the US Food and Drug Administration in the treatment of the incapacitating symptoms of essential tremor and advanced Parkinson's disease. As a humanitarian device exemption it is approved for dystonia and obsessive compulsive disorder. In Europe, besides all the pathologies cited above, there is also approval for epilepsy. It's expected that new pathologies like depression, chronic pain and obesity, among others, will be added to this list.

Methods: Literature published in the PUBMED database with the words "Deep Brain Stimulation" was reviewed. All the remaining keywords were cross-linked with this one. The most pertinent articles with the word "stimulation" in the title were chosen, as were some articles mentioned in those originally selected. It was also included other bibliography considered important for the subject being studied.

As so, the goal of this work is to describe in a brief way how this technique has evolved along the years, to discover in which areas is it rising interest and to access its results.

Conclusion: Deep brain stimulation has proven to be safe and effective in patients with different diseases, and it may revolutionize the treatment of many others. However, there still is much work to be done about the mechanism of action, defining the optimal targets and patient selection.

Keywords

Deep Brain Stimulation; Movement Disorders; Epilepsy; Obsessive-Compulsive Disorder; Applications

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo + Palavras-chave	iv
Abstract + Keywords	vi
Índice	vii
Índice de Legendas	viii
Lista de Abreviaturas	ix
Os primórdios	1
A Era Moderna	3
Método Cirúrgico	5
Aplicações	6
DOENÇA DE PARKINSON	6
Efeitos adversos pós-ECP para a DP	10
DISTONIA	11
TREMOR ESSENCIAL	12
TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO	13
EPILEPSIA	15
Futuro	16
DOR CRÓNICA	16
DEPENDÊNCIAS	18
DEPRESSÃO	19
SÍNDROME DE GILLES DE LA TOURETTE	21
OBESIDADE	22
COMPORTAMENTO AGRESSIVO	23
ESTADO MINIMAMENTE CONSCIENTE	23
DOENÇA DE ALZHEIMER	24
Conclusão	25
E AGORA?	25
Bibliografia	27

Índice de Figuras

Imagem 1 - Secção coronal do cérebro através da comissura anterior e da coluna do fórnix [17]	4
Imagem 2 - Ilustração representando o posicionamento do eletrodo no tálamo e do gerador na região infra clavicular [18]	5
Imagem 3 - Modelo representando o tálamo (a amarelo) e núcleo sub-talâmico (a verde)[40]	7
Imagem 4 - Localização topográfica do Núcleo Accumbens e suas relações [43]	8
Imagem 5 - Ilustração dos núcleos talâmicos	9
Imagem 6 - Corte do diencefalo ao nível do núcleo anterior [66]	14
Imagem 7 - Ressonância Magnética Coronal em T2 invertido [79]	17
Imagem 8 - Ilustração de um corte sagital na linha média do cérebro [86]	20

Lista de Abreviaturas

AVC - Acidente Vascular Cerebral

BACI - Braço Anterior da Cápsula Interna

CGS - Giro Cingulado Subcaloso

CV/SV - Cápsula Interna Ventral/Estriado Ventral

DP- Doença de Parkinson

ECP - Estimulação Cerebral Profunda

EMC - Estado Minimamente Consciente

FDA - *Food and Drug Administration*

GPI- Globo Pálido Interno

HRSD - *Hamilton Rating Scale for Depression*

NAcc - Núcleo *Accumbens*

NST- Núcleo Subtalâmico

Pf-CM - Complexo Parafascicular Centro-Mediano

PTI - Pedúnculo Talâmico Inferior

SCPA- Substância Cinzenta Periaqueductal

SCPV- Substância Cinzenta Periventricular

ST - Síndrome de Tourette

TE- Tremor Essencial

TOC - Transtorno Obsessivo Compulsivo

UP-DRS - *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*

Vim- Núcleo Ventral Intermédio

Y-BOCS - *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale*

YGTSS - *Yale Global Tic Severity Scale*

Os primórdios

Desde os tempos antigos, muito antes de haver algum conhecimento sobre o que era a eletricidade, que as pessoas estavam cientes dos choques elétricos de alguns peixes. Estes choques tinham especial interesse na área da medicina, sendo usados, entre outras aplicações, para modular o sistema nervoso e tratar alguns distúrbios psicológicos [1].

Os romanos conheciam a tremelga (*Torpedo Torpedo*) e a tremelga-negra (*Torpedo Nobiliana*), duas espécies de raia, e as suas propriedades elétricas passíveis de causar torpor. Aliás, ambas pertencem à família *Torpedinidae* que deriva da palavra latina “*Torpere*” que significa “dormente” ou “paralisado”, presumivelmente a sensação com que se ficava após experienciar o choque elétrico desta raia. Scribonius Largus, médico do imperador romano Claudius, elaborou uma lista de 271 prescrições que designou “*Compositiones Medicamentorum*”, onde sugeriu a aplicação de raios elétricos na superfície do crânio como tratamento para a dor de cabeça [5]. Os gregos, grandes conhecedores das raias do género *Torpedo*, denominavam-nas “narke”, um termo do qual derivaram as palavras “narcótico” e “narcose”, devido à habilidade para atordoar as presas ou aqueles que as apanhavam com as mãos [5]. Mais tarde, estes peixes elétricos foram usados para o tratamento das mais variadas maleitas, como hemorroidas e gota e a sua aplicação estendeu-se até ao século XVIII para o tratamento de convulsões, depressão e dor [1, 5].

Foi preciso esperar até ao século XIX para que fossem dados novos e importantes passos neste campo. No início do século, Giovanni Aldini, professor de física na Universidade de Bolonha, realizou estimulações elétricas no córtex cerebral exposto de prisioneiros recém-decapitados: em 1804, relatou que a estimulação cortical evocava terríveis caretas. Estes achados levaram-no a concluir que a superfície cortical era passível de ser estimulada eletricamente, afirmando que poderia ser útil no tratamento de vários distúrbios neuropsiquiátricos [1]. Estes estudos levaram ao surgimento de dois grandes ramos de investigação: estimulação cerebral para investigação neurofisiológica e para investigação terapêutica.

Na altura, apesar de se acreditar que o cérebro era uma massa homogénea, começavam a surgir evidências que contrariavam essa premissa. Em 1864, Fritsch e Hitzig notaram convulsões contralaterais ao fechar uma ferida craniana e, numa aplicação periférica de corrente elétrica (algo comum à altura para anestésiar e na abordagem de algumas patologias), Hitzig notou movimentos oculares contralaterais após estimulação elétrica forte do escalpe. Isto foi um incentivo para que prosseguisse com experiências em cães, apercebendo-se que conseguia respostas motoras crescentes, baseadas na quantidade de corrente elétrica aplicada [5].

O primeiro exemplo da era moderna de estimulação cerebral para fins terapêuticos da psicose severa nasceu pela mão de Ugo Cerletti em 1938, com o eletrochoque. Esta técnica evocava uma convulsão epilética que, de um modo grosseiro, remodelaria as conexões neuronais, fornecendo melhoria clínica aos pacientes [6].

A par da evolução da estimulação elétrica craniana, foi-se desenvolvendo a estereotaxia, um método de localização precisa de áreas no cérebro, através de coordenadas. Em 1946/47, o neurologista Spiegel e o neurocirurgião Wycis desenvolveram o primeiro aparelho estereotático em humanos. Baseados num aparelho original de Clark e Hornsley, desenharam um instrumento que designaram estereoencefalótomo, o qual foi primariamente desenhado para cirurgias de coagulação do núcleo mediano dorsal do tálamo em pacientes com doenças psiquiátricas graves [2]. A estimulação de áreas cerebrais profundas era usada para localizar os alvos antes da sua lesão [3]. O objetivo era diminuir a área cerebral lesionada e, assim, evitar os proeminentes efeitos colaterais da lobotomia frontal, uma técnica comum à data. Spiegel e Wycis chegaram mesmo a aplicar esta técnica para além da área da psicocirurgia: na interrupção das vias da dor, através da mesencefalotomia e talamotomia, e nos distúrbios do movimento por palidotalotomia [2, 5].

Em 1952, o neurofisiologista José M. Delgado, baseado na sua experiência de estimulação neurofisiológica profunda em animais, propôs uma técnica de implantação de elétrodos para estimulação crónica com propósito de diagnóstico e possível efeito terapêutico em pacientes psicóticos. Nas décadas seguintes dedicou-se à implantação de “rádio-elétrodos” em vários animais e mesmo em humanos, com os quais alegadamente conseguiria controlar a mente apenas com um premir de um botão, e implantou elétrodos em 25 sujeitos, a maioria deles esquizofrénicos e epiléticos. No livro *“Physical Control of the Mind: Torward a Psychocivilized Society”*, publicado anos mais tarde, descreveu as suas pesquisas e discutiu implicações éticas e riscos da neurotecnologia [1]. Em 1954, Pool terá sido o primeiro a usar estimulação crónica para o tratamento de uma patologia psiquiátrica, quando estimulou o núcleo caudado numa tentativa de tratar uma mulher com depressão e anorexia [7].

Em 1963, a Estimulação Cerebral Profunda (ECP) voltou a dar um passo importante, já que, pela primeira vez, Natalia Petrorna Bekthereva, neurocientista em Leninegrado, estimulou alvos cerebrais profundos de forma crónica como terapia para distúrbios motores hipercinéticos. No mesmo ano, Carl Wilhelm Sem-Jacobsen publicou um artigo sobre observações eletrográficas profundas em psicóticos, no qual referiu que a estimulação cerebral da parte ventromedial do lobo frontal resultou em melhorias ou remissão dos sintomas. Contudo, esta estimulação servia apenas para selecionar os melhores locais para lesionar [1, 3]. Em 1969, Hassler foi o primeiro a referir melhorias no estado de consciência de um paciente pós-traumático em estado vegetativo persistente após estimular uma zona do cérebro não especificada, possivelmente o núcleo talâmico rostral intralaminar [8].

Na década de 70 surgem os primeiros relatos de ECP crônica para controlo da dor: As equipas de Mazars e Hosobuchi usaram estimulação crônica pela primeira vez para tratar dor neuropática, sendo o alvo escolhido o núcleo talâmico sensorial [9]. Mais tarde, Hosobuchi e Richardson relataram alívio da dor em pacientes submetidos a estimulação crônica da Substância Cinzenta Periventricular (SCPV) e Periaqueductal (SCPA), mostrando que os seus efeitos podiam ser revertidos pelo antagonista dos opióides Naloxona [3, 9].

Outro pioneiro desta técnica foi Cooper, que colocou elétrodos no cerebelo e núcleos talâmicos para o tratamento da distonia e epilepsia, usando estimulação de um modo mais extensivo e contínuo [10, 11]. Em 1977 chegou mesmo a realizar um estudo com mais de 200 pacientes com resultados positivos. No entanto, um estudo posterior duplamente cego não obteve os mesmos resultados vs. placebo [12]. No mesmo ano, Mundinger relatou a sua experiência na estimulação cerebral para a distonia cervical, e concluiu que esta nova técnica oferecia um tratamento funcional e reversível, com poucas complicações envolvidas, destacando as vantagens sobre os métodos ablativos [3, 11].

A Era Moderna

A era moderna da ECP nasceu em 1987 pelas mãos do grupo de Benabid e Pollak, em Grenoble, França, aquando da realização de um trabalho que comparava a estimulação estereotáxica do Núcleo Ventral Intermédio (Vim) contralateral à talamotomia na abordagem do tremor em pacientes com Doença de Parkinson (DP) [3]. Como foi descrito, os efeitos positivos da estimulação talâmica já eram conhecidos, mas a ideia de a usar cronicamente como método terapêutico só surgiu após este relatório. No mesmo ano, Blond e Siegfried relataram supressão de tremor grave e intratável por estimulação do Vim [4, 5]. Estudos subsequentes comprovaram a segurança da técnica e, graças a eles, em 1997 a FDA aprovou a ECP talâmica para o Tremor Essencial (TE) e para o tremor relacionado com a DP [13], o que levou a que, de um modo geral, a talamotomia fosse substituída como procedimento de primeira linha para o tremor.

Em 1992, Laitinen apontou para um novo alvo, o Globo Pálido Interno (GPi). A sua estimulação em doentes com DP medicamente refratária também se demonstrou mais segura que os procedimentos ablativos (palidotomia). Por sua vez, o grupo de Benabid baseou-se nas experiências de DeLong sobre estimulação do Núcleo Subtalâmico (NST) em macacos e realizou ECP bilateral deste mesmo alvo num paciente com DP. O trabalho mostrou um perfil de segurança e eficácia notável, com redução da bradicinesia, tremor e rigidez, e revelou ainda o potencial para reduzir a dose de medicação dopaminérgica. Este avanço veio

substituir definitivamente a palidotomia posteroventral (método cirúrgico preferido na altura). Assim, em 2002 a FDA aprovou a ECP nestes dois alvos para uso em pacientes com DP, e em 2003, para a distonia primária segmentária e generalizada sob o título de dispositivo de uso compassivo [5]. Com toda esta evolução, e devido ao grau superior de segurança da ECP, iniciou-se gradualmente um abandono das técnicas lesivas: em 1996 foram feitas apenas 336 talamotomias ou palidotomias, contra mais de 80.000 implantações de mecanismos de ECP nos 14 anos subsequentes [4, 5].

No entanto, a evolução mais recente da ECP não se focou apenas nos distúrbios de movimento. No ano de 1987, Velasco publicou resultados favoráveis para o tratamento da epilepsia após estimular o núcleo talâmico centro-mediano, e em 2002, Hodaie mostrou uma redução do número de convulsões com ECP do núcleo talâmico anterior [4]. Este estudo levou a um ensaio clínico duplamente cego, randomizado e multicêntrico em pacientes com epilepsia refratária, que levou à aprovação da técnica na Europa [14].

Os distúrbios psiquiátricos também têm sido abordados por esta técnica. Em 1999, Nuttin propôs a estimulação do Braço Anterior da Cápsula Interna (BACI) para o tratamento do Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC) [15]. Mais recentemente, os estudos têm incluindo também a zona da Cápsula Interna Ventral/Estriado Ventral (CV/SV) - que contém o Núcleo Accumbens (NAcc) -, Pedúnculo Talâmico Inferior (PTI) e NST [16]. Em 2009, a FDA aprovou o tratamento do TOC por estimulação da CV/SV por dispositivo de uso compassivo [7]. Estas estruturas podem ser observadas nas imagens 1, 3, 4 e 5.

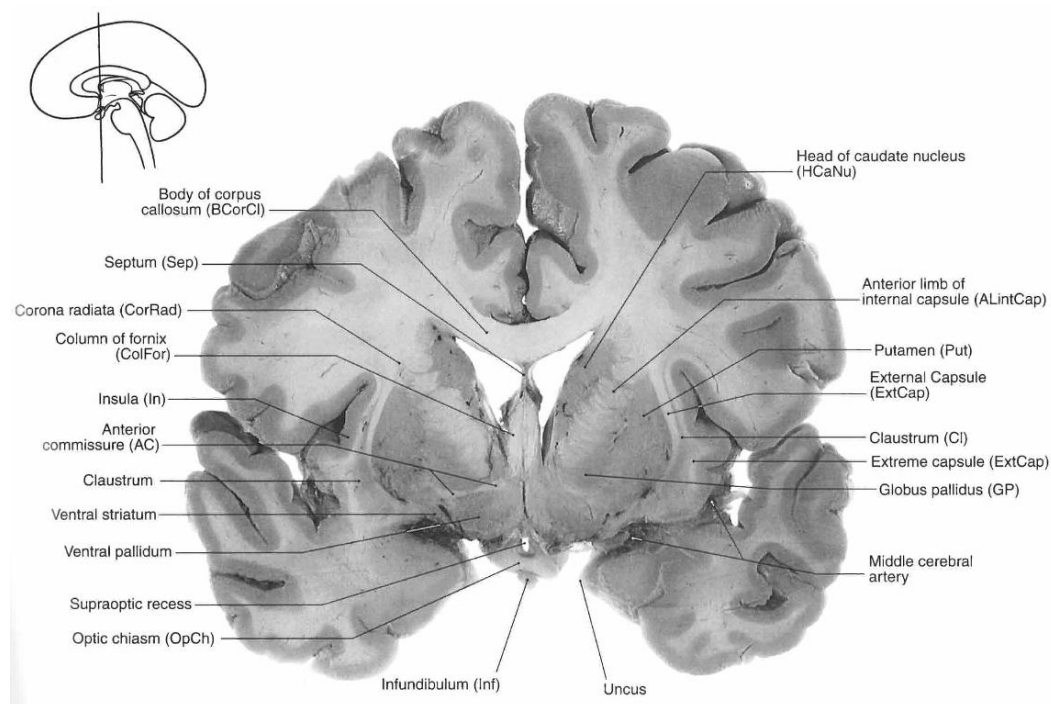


Imagem 1 - Secção coronal do cérebro através da comissura anterior e da coluna do fórnix [17]
 Pode-se observar o Braço Anterior da Cápsula Interna (ALintCap na imagem) e o Estriado Ventral (Ventral Striatum na imagem)

Método Cirúrgico

A estimulação cerebral profunda é um procedimento neurocirúrgico que consiste na implantação de elétrodos que são usados para estimular diretamente regiões do cérebro pré-determinadas de acordo com a patologia a abordar. A localização anatômica precisa é feita por mapeamento estereotáxico, através da combinação das imagens obtidas por ressonância magnética e por tomografia computadorizada. À medida que os elétrodos são colocados, realizam-se micro-estimulações, as quais permitem ajustar a intensidade da estimulação e posicionamento dos elétrodos, de forma a garantir o máximo de efeito terapêutico com um mínimo de efeitos adversos. Posteriormente os elétrodos são ligados por fios a um gerador, o qual habitualmente é implantado no peito, na região infra clavicular (imagem 2).

O objetivo é estimular os tecidos cerebrais nos quais é aplicado, sem lhes causar lesões. A estimulação pode ser otimizada no período pós-operatório, de forma a ir de encontro às necessidades de cada paciente. Além disso, o procedimento é reversível já que todo o dispositivo pode ser removido. Trata-se, portanto, de uma técnica modulável, reversível e não lesiva, com menos efeitos adversos comparativamente com os procedimentos ablativos tradicionais.

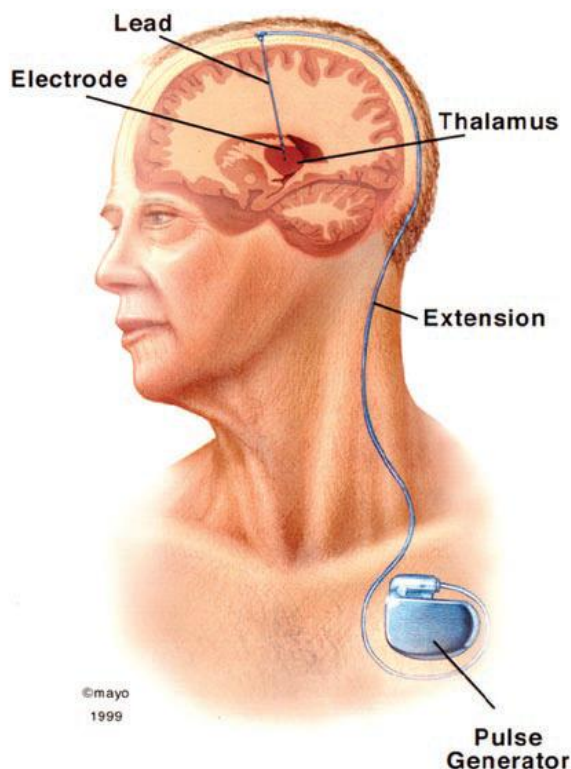


Imagem 2 - Ilustração representando o posicionamento do elétrodo no tálamo e do gerador na região infra clavicular [18]

Aplicações

DOENÇA DE PARKINSON

A DP é uma doença neurodegenerativa progressiva cunhada principalmente pela perda celular na *substantia nigra pars compacta*, o que afeta diretamente a via dopaminérgica nigroestriatal [19]. O seu diagnóstico baseia-se na presença de um conjunto específico de sinais e sintomas (bradicinesia, rigidez, tremor de repouso e instabilidade postural), ausência de características atípicas, curso lentamente progressivo e resposta à terapêutica farmacológica [20]. Outros sintomas associados a esta doença incluem hiposmia, disfunções autonómicas, declínio cognitivo, mudanças de humor e alterações do sono [21].

Como já foi dito, esta doença caracteriza-se por graves sintomas motores e o tratamento farmacológico atual é baseado na levodopa, um precursor da dopamina endógena. A levodopa é altamente eficaz numa primeira fase, mas a longo prazo acaba por desenvolver efeitos adversos, nomeadamente discinesias e flutuações motoras entre estados *on* e *off*. Estas complicações motoras normalmente são refratárias ao tratamento médico, e ocorrem numa considerável percentagem de doentes: são encontradas em aproximadamente um terço dos doentes após dois anos de tratamento [22]. Além disso, a levodopa é apenas parcialmente eficaz ou mal tolerada para uma percentagem considerável de pacientes [23].

A evolução da ECP nos últimos anos torna-a uma alternativa entusiasmante e válida ao tratamento puramente farmacológico, ainda que não seja capaz de impedir a progressão da doença. Os candidatos ideais cumprem uma série de critérios, nomeadamente: idade <70 anos, saudáveis a nível cognitivo e mental, responsivos a levodopa e outra medicação anti parkinsoniana, mas com flutuações motoras, discinesia ou tremor refratário ao tratamento. Ainda que o paciente típico não encaixe neste perfil, há um número suficiente que alcança os critérios de inclusão: estima-se que entre 10 a 15% dos pacientes com DP [24]. Este número pode vir a aumentar, já que foi provado que a eficácia da ECP é independente da idade [25].

A utilidade da ECP na abordagem dos sintomas motores da DP já foi comprovada por diversos estudos [26-31]. Em um deles, Weaver e seus colegas mostraram uma melhoria significativa, com um ganho médio de 4,6 horas diárias de tempo *on* sem discinesias comparativamente com aqueles que receberam a melhor terapêutica médica [26]. Já o ensaio PD SURG mostrou que a ECP mais terapêutica médica produz resultados superiores aos encontrados com terapêutica médica isolada: registaram-se melhorias significativas na *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UP-DRS), nomeadamente quanto à frequência e gravidade das discinesias e dos períodos *off*, e na qualidade de vida *self-reported* do paciente [31].

Estes resultados dependem do alvo escolhido, sendo que a estimulação do NST (imagem 3) é a mais bem estudada. Esta atua sobre os sintomas motores da DP que respondem à levodopa, nomeadamente sobre a bradicinesia, rigidez e tremor [32, 33]. Estudos pós-cirúrgicos mostraram melhorias da UP-DRS sem medicação entre 38% e 67% [18, 34], com um benefício ao fim de 5 anos de 54% na subescala motora [35]. Concomitantemente foram registadas melhorias na acinesia, rigidez e tremor, e igualmente nas flutuações motoras, com uma diminuição dos períodos *on* e *off*. A diminuição da dose de levodopa também foi significativa (50%) [30]. Quanto à sintomatologia não-motora, houve benefícios na qualidade do sono (quer subjetivamente, quer do próprio tempo total e eficiência do sono) [36], na função olfatória [37] e no controlo laríngeo e velofaríngeo [38]. Um outro estudo muito interessante comparou a ECP com a terapêutica médica não só no âmbito da eficácia e qualidade de vida, mas também a nível económico, concluindo que, apesar do elevado custo inicial da técnica, esta tem uma boa relação custo-eficácia, havendo um retorno do investimento ao fim de 2,2 anos, principalmente devido à diminuição da necessidade de medicação pós-ECP [39].

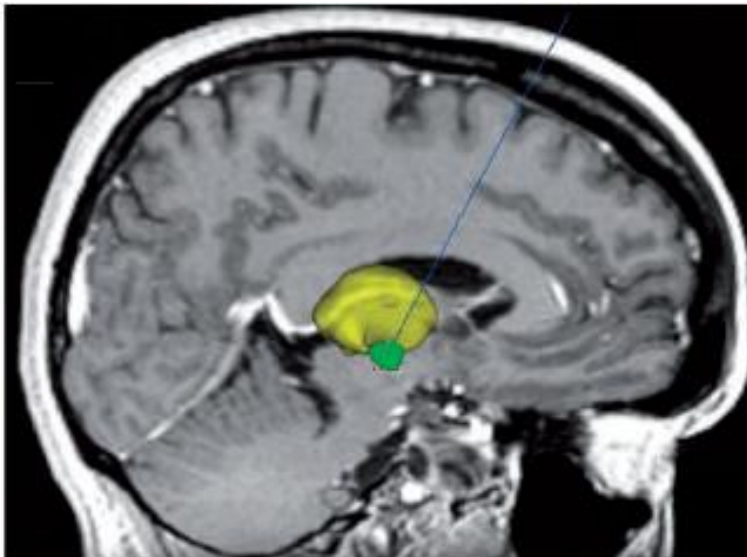


Imagem 3 - Modelo representando o tálamo (a amarelo) e núcleo sub-talâmico (a verde)[40]

O GPi (imagem 4) é outro alvo muito estudado na abordagem da DP. Um estudo comparativo entre a estimulação dos dois alvos mostrou que ambos apresentam melhorias semelhantes na subescala motora da UP-DRS aos 2 anos. No entanto, para a estimulação do GPi não houve diminuição significativa da dose de agentes dopaminérgicos necessária pós-estimulação. Por outro lado, houve uma pequena melhoria dos sintomas depressivos (vs. uma deterioração com o NST) [27]. Outro trabalho randomizado comparou a ECP unilateral destes dois núcleos, e após um *follow-up* de 6 meses verificou que, apesar de ambos os grupos terem beneficiado da cirurgia, a estimulação do GPi mostrou não só melhorias sintomáticas superiores (38% vs. 14%), como maior melhoria na qualidade de vida [29].

Assim, ainda que a estimulação deste local comparativamente com a do NST obtenha benefícios semelhantes a nível da sintomatologia cardinal, alcança uma redução mais marcada das discinesias e uma manutenção mais prolongada dos efeitos sobre a instabilidade postural e da marcha [41]. Prima igualmente por uma menor frequência de efeitos adversos tais como declínio cognitivo, dificuldade da fala, instabilidade, depressão e alterações da marcha [42].

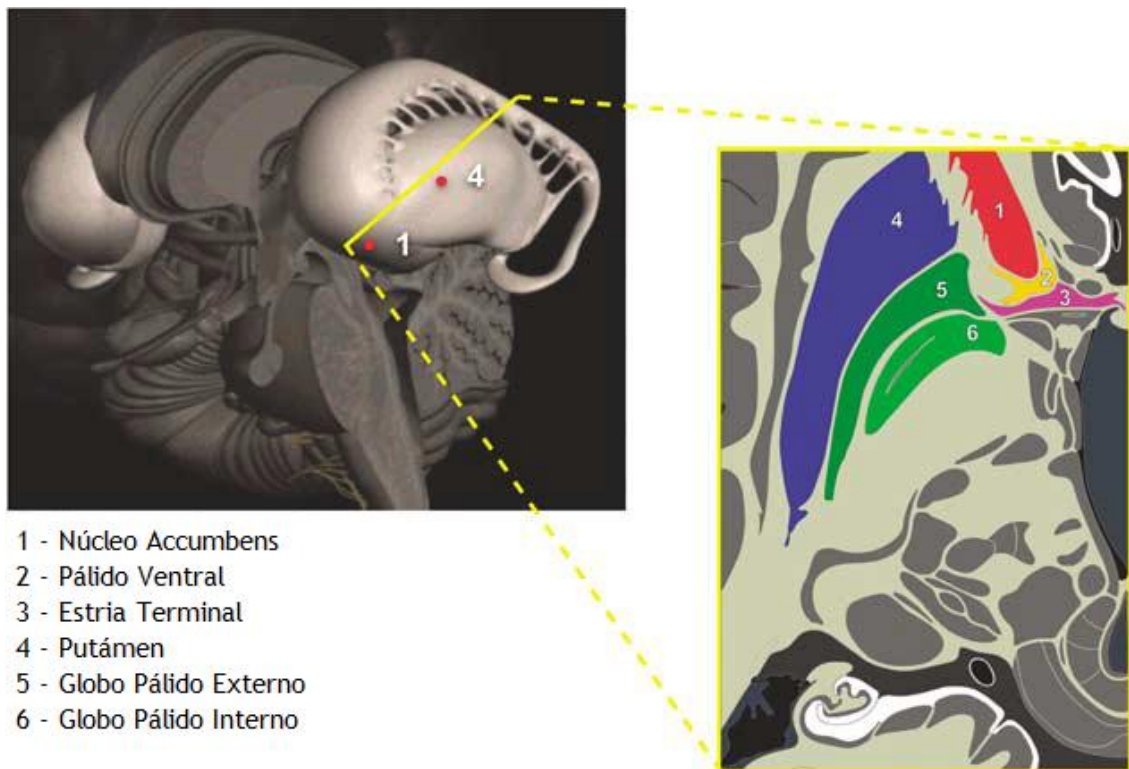


Imagem 4 - Localização topográfica do Núcleo Accumbens e suas relações [43]

Por sua vez, o Vim (imagem 5) é um núcleo menos estudado e aparenta ter efeitos apenas sobre o tremor, sendo, por isso, mais apropriado a pacientes com DP em que este sintoma é dominante [44, 45]. Um estudo que comparou a estimulação do Vim com a do NST em pacientes que tinham sido previamente submetidos a talamotomia considerou a segunda opção superior: ainda que a ECP do Vim se tenha mantido eficaz para o tremor, surgiram outros sintomas como rigidez e acinesia que dificultavam o dia-a-dia. Por sua vez, a estimulação do NST conduziu a melhorias claras da incapacidade motora [46]. Assim, e tendo em conta a eficácia dos outros alvos, a escolha de ECP do Vim envolve uma ponderação cuidada dos riscos e benefícios [47].

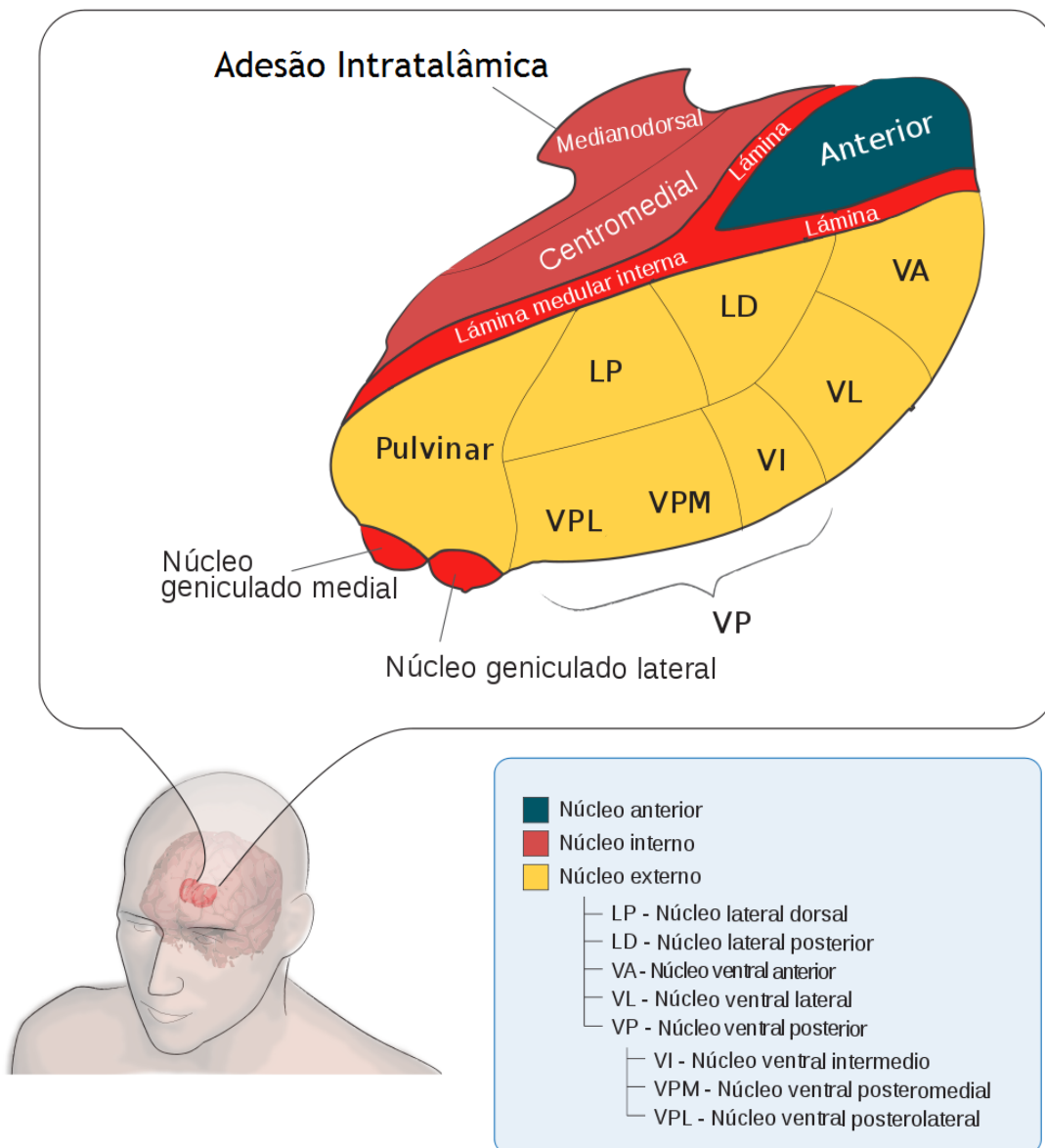


Imagem 5 - Ilustração dos núcleos talâmicos

Destaque para:

- núcleo ventral intermédio, abordado na doença de Parkinson, tremor essencial
- núcleos anterior e centro mediano, abordados na epilepsia
- núcleos ventrais posteromedial e posterolateral, abordados na dor crônica.

By House (Own work) [CC-BY-SA-3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>)], via Wikimedia Commons

Ultimamente tem sido sugerida a abordagem de uma outra estrutura: o núcleo pedunculo pontino. Embora a abordagem isolada desta estrutura do tronco tenha apresentado resultados modestos, a associação à estimulação do NST aumentou a eficácia do tratamento dos sintomas motores axiais, nomeadamente na dificuldade da marcha e na instabilidade postural da DP [36].

Efeitos adversos pós-ECP para a DP

Apesar da eficácia comprovada, a ECP acarreta também efeitos secundários, principalmente na cognição e no humor. A estimulação do NST é mais frequentemente associada a alterações da fluência verbal e memória visual. A nível do humor foram relatados casos de melhoria de depressão, que poderia até evoluir para euforia, hipomania ou mania. Noutros pacientes apareceu depressão clinicamente significativa, capaz de despoletar ideação suicida, chegando a concretizar-se em 0,45% dos casos de um estudo retrospectivo de larga escala [48]. Outros sintomas psiquiátricos descritos incluem abulia, apatia, ansiedade, impulsividade/desinibição e psicose. Ainda assim, todos estes efeitos parecem ser passageiros, já que um seguimento de 3 anos mostrou uma regressão ao estado pré-operatório, à exceção da melhoria dos sintomas somáticos e da ansiedade, provavelmente relacionada com a evolução dos sintomas motores [49]. A nível cognitivo, e de modo consistente, apenas foram registados défices menores nas habilidades linguísticas [42].

Já quanto ao GPi, ainda que os resultados sejam muito variados, a principal mudança observada é uma diminuição da fluência, aprendizagem e memória verbais. Tal como no NST, notaram-se melhorias na depressão e ansiedade, contudo também foram descritos abulia, impulsividade e depressão [47].

Por sua vez, o estudo COMPARE (*Cognition and Mood in Parkinson Disease in STN versus GPi DBS*) mostrou não haver diferenças significativas no humor e capacidades cognitivas pós-estimulação do NST ou do GPi, quando esta é feita na *optimal setting*. Contudo verificou-se que uma estimulação mais ventral ao local ótimo acarretou um maior número de efeitos adversos ao nível do humor [28].

Por fim, para o Vim há menos resultados, contudo também parece haver uma diminuição da fluência verbal. Por outro lado, parece haver uma melhoria de ansiedade e depressão [47].

Relativamente a complicações relacionadas com a cirurgia em si, Goodman e a sua equipa, num trabalho que envolveu 100 pacientes que se submeteram a estimulação do NST, demonstrou que esta técnica cirúrgica é muito segura, sendo associada a poucas complicações. As mais significativas são, pela frequência, o surgimento de confusão mental (13%) e a infeção do dispositivo (9%), e pela gravidade a hemorragia intracerebral (1%) e hematoma subdural (1%). A taxa de mortalidade foi de 0% [50]. Outro estudo com 1183 pacientes revelou uma taxa de mortalidade de 0,4% e uma morbilidade cirúrgica permanente de 1% [51].

DISTONIA

A distonia é um conjunto de distúrbios do movimento que se caracteriza por contrações musculares involuntárias que levam a movimentos repetitivos, movimentos de torção e/ou posturas anormais e dolorosas [11]. A distonia pode ser classificada, segundo a distribuição no corpo, em focal (quando os sintomas estão limitados a uma região do corpo), segmentária (se afeta duas áreas adjacentes do corpo), multifocal (se afeta duas ou mais regiões não contínuas), generalizada (se afeta todo o corpo) ou em hemidistonia (quando afeta braço e perna homolaterais); consoante a etiologia pode ser primária (idiopática) ou secundária (devido a doença ou lesão estrutural conhecida) [52].

O alicerce do tratamento da distonia primária é a injeção de toxina botulínica para desenervar os músculos afetados, principalmente quando se trata de uma distonia focal ou segmentária. Quando esta abordagem não tem resultados (por envolvimento de muitos músculos, complexidade do padrão de movimentos ou desenvolvimento de anticorpos), torna-se difícil lidar com esta patologia [53]. A restante terapêutica farmacológica, que inclui, entre outros, anticolinérgicos, relaxantes musculares e benzodiazepinas [52], é muitas vezes insatisfatória, acabando por deixar muitos pacientes com uma grande incapacidade de movimento. Como tal, a abordagem cirúrgica pode ser favorável, e a ECP pode ter vantagens sobre as cirurgias periféricas como miotomias e cirurgias ablativas como palidotomias [53, 54]. Todavia, a ECP apenas está indicada nas distonias primárias, visto que as distonias secundárias não respondem tão bem [11]. O alvo mais estudado na abordagem da distonia é o GPi, sendo que o candidato ideal tem distonia que não é fixa e em que a terapêutica médica falhou [47].

Em relação à distonia primária generalizada, foram registadas melhorias entre 51 e 90% na escala de gravidade da distonia *Burke-Fahn-Marsden* após estimulação do GPi, assim como uma redução da terapêutica farmacológica necessária para o controlo sintomático [13, 54], sendo que os valores mais modestos correspondem a um estudo em que a avaliação foi feita de forma duplamente cega [54]. Contudo, aparentemente há uma maior eficácia quando esta patologia se associa à mutação DYT1, especialmente em crianças e adultos jovens [11].

Um ensaio randomizado multicêntrico envolvendo 40 pacientes com distonia primária segmentária ou generalizada comparou durante 3 meses, e de forma cega, estimulação real e estimulação falsa. O estudo concluiu que houve uma melhoria de 39% aquando da estimulação real contra apenas 5% na estimulação falsa. O grupo que esteve sob estimulação falsa, ao fim dos 3 meses, passou a ter estimulação do GPi e revelou melhorias comparáveis ao primeiro grupo. Todos os sintomas motores mostraram melhorias (à exceção da fala e da deglutição), havendo melhorias na capacidade funcional e na qualidade de vida. Outra nota importante para o facto de os resultados terem sido semelhantes para as distonias primárias generalizada ou segmentária [53].

Quanto à distonia primária focal, a distonia cervical é a forma mais comum: apresenta-se como contração mantida dos músculos cervicais que causa torção anormal do pescoço [55]. Um estudo sobre ECP bilateral do GPi com 6 pacientes mostrou melhorias até 76% na *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scales*, após um follow-up de 18 meses [55], e um estudo prospetivo multicêntrico e cego em 10 pacientes com distonia cervical grave, crónica e resistente ao tratamento mostrou melhorias de 59% mantidas por um período superior a 1 ano. A medicação após a cirurgia foi reduzida e não foi necessário recorrer a mais injeções de toxina botulínica [56]. É de realçar que os efeitos da estimulação na distonia parecem ser mais duradouros que noutras patologias do movimento (os ganhos na distonia cervical eram maiores ao final de 1 ano que aos 3 meses), com exceção feita para a distonia tardia [13].

Os efeitos adversos notificados, além daqueles já previamente referidos relacionados com a intervenção em si, parecem ser menores comparativamente com a estimulação para a DP, não aparentando haver efeitos significativos pós-estimulação a nível cognitivo ou do humor [54, 56]. No entanto há relatos de disartria induzida pela estimulação [53, 56] e de indução de bradicinesia considerada suficientemente grave para dificultar tarefas motoras como escrever e andar em segmentos corporais previamente não afetados [57]. Foram registadas recaídas da distonia após descontinuação abrupta de estimulação crónica [13].

TREMOR ESSENCIAL

O TE é um dos distúrbios do movimento mais comuns, afetando até 5% da população acima dos 60 anos, e que se caracteriza por tremor postural e de ação dos membros superiores, na ausência de tremor de repouso, ataxia ou outros sinais neurológicos específicos [47]. Entre 5 a 34% destes pacientes podem apresentar tremores da linha média, como da face, língua, cabeça, voz e tronco [58]. Apesar da qualidade de vida estar afetada em mais de 70% dos pacientes, apenas 10% são tratados e destes, 50% não respondem ao tratamento [59]. Para alguns destes pacientes o tremor é tão incapacitante que se deve considerar tratamento cirúrgico, nomeadamente naqueles em que o TE se mostrou refratário a terapêutica médica oral [21].

O Vim é o alvo primário para o tratamento do tremor, com efeitos positivos da sua estimulação já documentados: foi mostrado que 80% dos pacientes relatam alívio significativo do tremor em aproximadamente 80% [34]. Este alívio já mostrou ter duração até 6 anos, segundo um estudo duplamente cego [44], se bem que noutro estudo um subconjunto de 18,5% dos pacientes sofreu um declínio do efeito terapêutico inicial após 6 meses [45]. Em relação aos tremores da linha média, a ECP do Vim parece ter menores efeitos, mas aplicada bilateralmente atinge reduções superiores a 80% no tremor da cabeça e da voz [58].

Os resultados noutras síndromes que cursam com tremor, como a esclerose múltipla ou tremor pós-AVC foram mistos [13], podendo-se relacionar com a sua fisiopatologia.

Os principais efeitos adversos incluem parestesias e agravamento da disartria, que podem ser minimizados ou mesmo desaparecer com ajustes da estimulação [58]. Foram também relatados casos de dor e alterações da marcha e do equilíbrio [21].

TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO

O Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC) é uma patologia psiquiátrica com tendência à cronicidade que se caracteriza por pensamentos recorrentes causadores de ansiedade (obsessões) e/ou comportamentos repetitivos e rituais mentais (compulsões), e que afeta aproximadamente 2 a 3% da população em geral [60].

As opções terapêuticas baseiam-se em inibidores seletivos da recaptção da serotonina e em terapia comportamental, mas entre 20 a 40% dos pacientes com TOC são refratários a este tratamento [61]. A ECP deve, portanto, ser considerada naqueles pacientes com sintomas que levam a um prejuízo funcional crónico e grave e que não melhoram após o recurso a um conjunto exaustivo de terapêuticas médicas e comportamentais [7].

Os principais alvos a estimular na abordagem a esta patologia têm sido a região do BACI, CV/SV e NAcc, o NST e o PTI [62], embora ainda não tenha sido definido um alvo ótimo.

Entre os alvos supracitados, a estimulação da região do BACI, CV/SV e NAcc tem sido a mais estudada. Nuttin foi um pioneiro e, em 1999, relatou estimulação bilateral do BACI em 4 pacientes com TOC, a qual demonstrou melhoria clínica em 3 deles e que se manteve por pelo menos 21 meses [15, 60]. Um estudo de Abelson em 2005 revelou melhoria em 2 de 4 pacientes na fase duplamente cega de estimulação bilateral da mesma zona [60]. No ano seguinte, o grupo de Greenberg estimulou a CV/SV em 10 pacientes, fazendo um *follow-up* de 8 deles por pelo menos 36 meses. Os resultados foram bastante positivos, sendo registadas melhorias mantidas em 6 deles [63]. Mais recentemente foi realizado um estudo aberto controlado com uma fase de *crossover* duplamente cega, no qual se estimulou o NAcc em 16 pacientes com TOC resistente ao tratamento. Nove deles mostraram uma resposta completa - redução superior a 35% na *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* (Y-BOCS) - e relatou-se uma redução média entre todos os pacientes de 46% [64]. Os resultados foram semelhantes a outros estudos realizados, onde aproximadamente 50 a 60% dos pacientes obtiveram reduções iguais ou superiores a 25% na escala Y-BOCS dentro de 1 ano de estimulação [65].

Por sua vez, o interesse pelo NST vem da experiência da estimulação desta estrutura no âmbito da DP. Alguns desses pacientes padeciam, simultaneamente, de TOC e mostraram benefícios psiquiátricos pós-estimulação não intencionais [23]. Tendo isto em conta, Mallet

realizou um estudo duplamente-cego e randomizado no qual estimulou o NST bilateralmente em 16 pacientes com TOC resistente ao tratamento. Este estudo mostrou uma redução de 25% da escala Y-BOCS em 75% dos pacientes [62, 65].

Por sua vez, o PTI é um feixe de matéria branca que liga o córtex orbitofrontal ao tálamo (imagem 6). A implantação de elétrodos nesta estrutura em pacientes com TOC tem sido estudada pelo grupo de Jiménez-Ponce: a sua estimulação bilateral obteve reduções de pelo menos 35% na escala Y-BOCS em todos os 5 pacientes do estudo [62].



Imagem 6 - Corte do diencéfalo ao nível do núcleo anterior [66]
Pedúnculo Talâmico Inferior rodeado a azul.

Os principais efeitos colaterais registados parecem ser do espectro do humor. De facto, foram relatadas não só melhorias do humor, mas também episódios transitórios e reversíveis de hipomania, aparentemente relacionada com a intensidade da estimulação [67], e pelo menos um caso de mania pós-ECP da região do BACI e NAcc que resolveu positivamente [68]. O trabalho de Okun *et al* atribuiu os efeitos positivos no humor à estimulação da CV/SV e NAcc [69]. Por outro lado, houve casos de indução temporária de tristeza e ansiedade. Para além destes efeitos no humor, foi registada a ocorrência de episódios passageiros de esquecimento, ansiedade e vertigem. Uma nota de destaque para a ausência de alterações cognitivas significativas [63, 64].

EPILEPSIA

Estima-se que cerca de 1% de todos os adultos e 5% das crianças padecem de epilepsia [16, 18], e aproximadamente 30% dos pacientes sofrem de convulsões persistentes que não respondem a medicação anti-epilética convencional [70]. Apesar da cirurgia ablativa oferecer uma redução da frequência de convulsões de pelo menos 90% em pacientes rigorosamente selecionados [10], pacientes com convulsões que derivam do córtex eloquente ou com convulsões multifocais, bilaterais ou generalizadas não são candidatos a esta cirurgia [23]. Este grupo pode constituir até 40% do total dos pacientes epiléticos, e pode ser considerado para terapia alternativa [10].

O estudo da ECP para a epilepsia começou pela mão de Cooper, em 1973. O seu grupo estudou a estimulação do cerebelo, demonstrando que 18 de 34 pacientes tiveram uma redução da frequência de convulsões de pelo menos 50% [71]. Mais tarde, outro estudo mostrou que 85% de 32 pacientes beneficiaram de estimulação cerebelar a longo prazo [72]. Contudo, ensaios controlados subsequentes em 1978 e 1984 não mostraram essas melhorias [73]. Com o objetivo de ajudar clarificar estes resultados à luz das novas tecnologias, em 2005 realizou-se um estudo randomizado, controlado e duplamente cego com 5 pacientes sobre ECP do cerebelo que mostrou melhorias marcadas e mantidas ao longo de 2 anos, associado a poucas complicações [71].

À semelhança de outras patologias, a exploração das capacidades da ECP na epilepsia não se cingiu a um único alvo, e, no ano de 1987, Velasco publicou resultados favoráveis de ECP no núcleo talâmico centro-mediano de 5 pacientes para o tratamento da epilepsia [73]. Velasco continuou a recolher informação, chegando a fazer um coorte com 49 pacientes, a partir dos quais selecionou alguns para fazer estudos de *follow-up* de longo prazo. Todos os trabalhos obtiveram resultados positivos e foram bem tolerados, à exceção do aparecimento de um nistagmo central em alguns casos [73]. No entanto, um ensaio clínico randomizado, duplamente cego, com desenho de *crossover* realizado posteriormente por Fisher não conseguiu mostrar estes benefícios [12].

Mais recentemente surgiu o interesse no núcleo talâmico anterior e, em 2002, apesar de Lozano ter mostrado que a estimulação deste alvo também era eficaz na redução das convulsões, Hodaie não observou diferenças entre os períodos com e sem estimulação [74]. Foi então realizado um ensaio clínico duplamente cego, randomizado e multicêntrico SANTE (*Stimulation of the Anterior Nuclei of Thalamus for Epilepsy*) sobre ECP no núcleo talâmico anterior em pacientes com epilepsia parcial e secundária generalizada refratária, que levou à aprovação da técnica na Europa. Este estudo contou com 110 pacientes e mostrou uma redução de 56% na frequência de convulsões ao fim de 2 anos, com 54% dos pacientes a obter uma redução de pelo menos 50%. Ainda de destacar que 14 pacientes (12,7%) não sofreram qualquer convulsão por pelo menos 6 meses [14].

O NST foi também abordado na epilepsia, embora sem a mesma preponderância que despertou nas demais patologias. Ainda assim, obtiveram-se alguns resultados positivos: houve uma melhoria significativa da frequência das convulsões em 4 de 5 pacientes, com uma redução média da frequência das convulsões de 64,2% [75]

Entretanto, Boon e a sua equipa conduziram estudos pilotos sobre a estimulação amigdalo-hipocampal na epilepsia do lobo temporal [76]. No seu trabalho mais recente, mostrou que em 10 pacientes submetidos a ECP do lobo temporal medial, 1 deles ficou livre de convulsões por mais de 1 ano, outro apresentou reduções da frequência das convulsões superior a 90%, 5 deles com reduções superiores a 50% e 2 com reduções entre 30 e 49%. Apenas um não respondeu à estimulação. Nenhum dos pacientes mostrou efeitos secundários [76].

Não houve registo de um grande número de efeitos secundários, apesar de dois participantes terem sofrido convulsões temporárias relacionadas com a estimulação. As complicações mais frequentes foram as parestesias e dor e infeção no local do implante, sendo que todas diminuíram de frequência ao longo do tempo. Foi também documentado uma maior propensão a desenvolvimento de depressão e problemas de memória, ainda que de forma temporária [14].

O futuro da ECP na epilepsia parece passar pela implantação de um neuroestimulador que seja capaz de detetar atividade anormal no cérebro e que realize uma descarga elétrica, à semelhança de um desfibrilhador cardíaco implantável. Os resultados preliminares são encorajadores e um ensaio randomizado, multicêntrico, duplamente cego controlado com estimulação falsa está a ser realizado para avaliar a sua eficácia [16, 18].

Futuro

O que reserva o futuro da ECP? Haverá mais doenças nas quais esta técnica se poderá tornar relevante? Quais são os limites? Para tentar encontrar as respostas a estas perguntas, em primeiro lugar serão mencionadas novas patologias para as quais a ECP está a ser aplicada de forma experimental, muitas vezes com sucesso. Trata-se de ramos de investigação que podem brevemente vir a dar fruto e aumentar o lote das patologias para as quais a ECP tem aprovação.

DOR CRÓNICA

Como já foi dito anteriormente, a ECP para o tratamento da dor crónica teve os seus anos de ouro nos anos 70, através dos trabalhos de Mazars, Hosubuchi e Richardson [3]. No entanto, nos anos seguintes o procedimento foi praticamente abandonado quando um estudo multicêntrico foi incapaz de mostrar resultados consistentes [77].

Com a evolução da ECP nos distúrbios do movimento, o interesse na abordagem da dor crónica renasceu, em especial na última década e em duas áreas principais: a SCPV e SCPA ao nível do 3º ventrículo (imagem 7) e os núcleos talâmicos ventrais posterolateral e posteromedial. De facto, a estimulação nestes locais tem sido usada com sucesso para tratar a dor crónica, desde que os pacientes sejam cuidadosamente selecionados: uma meta-análise foi incapaz de revelar qualquer melhoria em pacientes com dor nociceptiva* (0 em 51) após estimulação dos núcleos talâmicos, mas quando foi usada para dor neuropática† atingiu-se sucesso a longo prazo em 56% dos pacientes. Por sua vez, estimular a SCPV levou a melhorias em apenas 23% dos pacientes com dor neuropática contra 56% dos pacientes com dor nociceptiva [9]. Como tal, a SCPV e SCPA têm sido geralmente abordadas para a dor nociceptiva e os núcleos talâmicos para a dor neuropática, ainda que na prática se defenda a implantação dos eléctrodos em ambos os alvos simultaneamente, seguida de testes para escolher a melhor configuração [77].

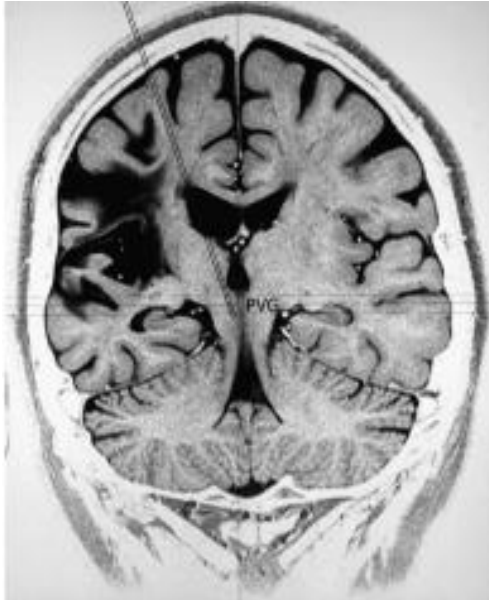


Imagem 7 - Ressonância Magnética Coronal em T2 invertido [79]
Pode-se visualizar a Substância Cinzenta Periventricular (PVG na imagem)

* Dor originária de dano potencial ou real a tecido não-neuronal e devido à ativação dos nociceptores

† Dor provocada por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial
78. IASP Taxonomy. [updated 22-05-2012; cited 25-05-2012]; Available from: <http://www.iasp-pain.org/Content/NavigationMenu/GeneralResourceLinks/PainDefinitions>.

Outras síndromes dolorosas específicas foram igualmente estudados: a estimulação hipotalâmica posterior em dores de cabeça tipo *cluster* medicamente intratáveis mostrou benefícios numa grande percentagem de pacientes, apesar de ser ineficaz na fase aguda [80]. Na dor do membro-fantasma, apesar de os resultados serem controversos, alguns pacientes beneficiam de alívio a longo prazo superior a 25%, associado a uma melhoria da qualidade de vida [81]. Para a dor pós-AVC, a estimulação da SCPV inicialmente teve resultados positivos, com melhorias de 58%, mas não parecem manter-se a longo prazo [9].

O efeito adverso mais comum da estimulação da SCPV/SCPA foi o aparecimento de distúrbios visuais como diplopia, que desapareceram ao fim de alguns minutos ou dias [80].

DEPENDÊNCIAS

As dependências estão entre os distúrbios mentais mais comuns nos países desenvolvidos. Ainda que muitas reitam no início da idade adulta, há uma grande probabilidade de recidivarem e de se tornarem crónicos. As intervenções farmacológicas, psicológicas e sociais podem reduzir a gravidade dos problemas, mas mostram-se pouco eficazes a longo prazo, devido à dificuldade de manter comportamentos abstinentes, o que conduz a outras complicações adjacentes [82].

A ideia da ECP ser uma potencial alternativa no tratamento das dependências surgiu de forma não intencional. Kuhn *et al* estimularam bilateralmente o NAcc a uma paciente com distúrbio de ansiedade grave complicado com depressão. Apesar de esta terapêutica não ter sortido efeito para a patologia primária, houve um alívio marcado da dependência alcoólica de que esta mulher padecia [83]. De modo semelhante, Mantione *et al* referem um caso de uma paciente com TOC, obesidade e dependência de nicotina que conseguiu, de forma não intencional e sem esforço, perder peso e deixar de fumar após estimulação do NAcc para o tratamento do TOC [84].

De facto, pode-se considerar que as dependências têm um componente obsessivo e compulsivo, pelo que os mesmos alvos usados nesta patologia podem, em teoria, ter aplicabilidade nas dependências. Por outro lado, trabalhos recentes apontam o NAcc como o centro do circuito de recompensa do cérebro [85]. Este princípio, em conjugação com o sucesso dos relatos iniciais, levou a que se realizassem novas experiências para testar a eficácia da ECP para as dependências: Muller *et al* documentaram abstinência alcoólica completa em 2 pacientes e uma redução marcada da ingestão num terceiro paciente após 1 ano de estimulação do NAcc; Zhou *et al* descreveram o caso de um indivíduo de 24 anos que curou de forma imediata e completa a sua dependência de heroína, e que manteve abstinência após um *follow-up* de 6 anos, ainda que a estimulação tenha sido descontinuada dois anos e meio após a implantação do dispositivo [16].

Contudo, ainda que tenham sido obtidos resultados interessantes, trata-se de uma técnica extremamente onerosa, e os riscos inerentes à cirurgia podem ser superiores à própria mortalidade e morbidade dos pacientes com dependências. Assim, advoga-se que, pelo menos para já, o seu uso só deve ser testado em pacientes de alto risco, de forma a estudar a relação risco/benefício.

DEPRESSÃO

A depressão major é um dos diagnósticos psiquiátricos mais comuns e incapacitantes, com uma prevalência ao longo da vida até 20%. Apesar da disponibilidade de várias classes de fármacos antidepressivos, psicoterapia e electroconvulsivoterapia, as recaídas são muito comuns e 20% dos pacientes são classificados como tendo uma depressão resistente ao tratamento. Esta falha terapêutica traduz-se numa taxa de suicídio até 15% [6].

Estudos funcionais em pacientes com depressão crónica mostraram um aumento da atividade do córtex cingulado, mais precisamente no Giro Cingulado Subcaloso (GCS), entre as áreas de Broadmann 24 e 25 (imagem 7) [86]. Considerando esta informação, Mayberg propôs que a estimulação desta área pudesse ser útil para a abordagem da depressão resistente ao tratamento e realizou o primeiro estudo clínico, que englobou 6 pacientes. Após 6 meses, 4 destes atingiram uma redução superior a 50% na *Hamilton Rating Scale for Depression* (HRSD), com uma remissão total ou parcial em 3 pacientes [6]. Estimulando esta mesma área, Lozano realizou um estudo de maior dimensão: após 6 meses, 12 dos 20 pacientes do estudo tiveram uma redução de pelo menos 50% na HRSD, e 7 tiveram critério para remissão, com benefícios que se mantiveram por 12 meses após a cirurgia [87].

À semelhança das outras patologias, outros alvos foram considerados. Assim, baseando-se no modelo que propõe que a depressão advém de défices no processamento de recompensa cerebral, Schlaepfer e os seus colegas escolheram estimular o NAcc em 3 pacientes com depressão resistente ao tratamento. Com um estudo duplamente cego e controlado por placebo, observou-se uma descida média de 42% da HRSD ao fim de uma semana, sem efeitos adversos a registar [43]. Posteriormente o estudo foi alargado para 10 pacientes, obtendo-se uma redução de 50% na HRSD após 1 ano em 5 pacientes e diminuição da ansiedade em todos eles, embora mais significativamente naqueles que responderam [87].

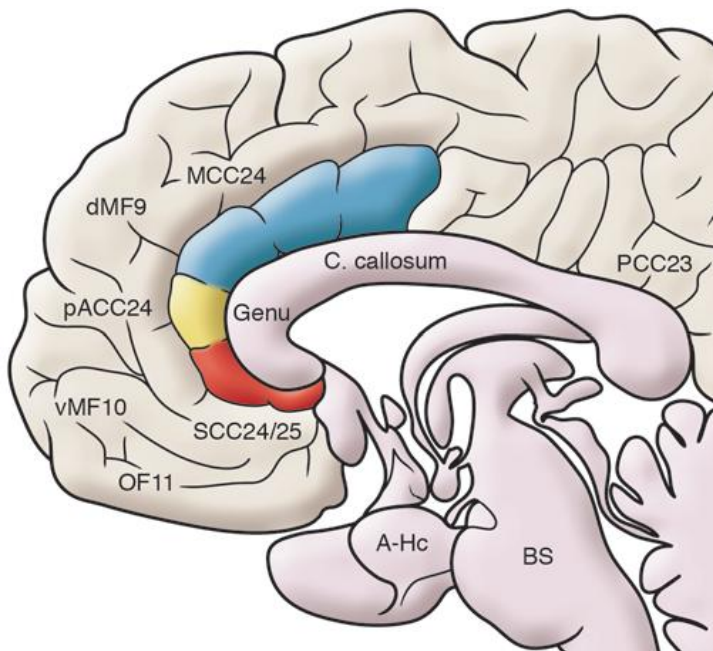


Imagem 8 - Ilustração de um corte sagital na linha média do cérebro [86]

Pode-se observar a localização anatômica das regiões implicadas na depressão resistente ao tratamento. As cores estão as subsecções do córtex cingulado anterior e a vermelho, o Giro Cingulado Subcaloso.

Por sua vez, Malone observou que a estimulação do CV/SV para o TOC acompanhou-se de resultados positivos no humor [69]. Isto levou a que estimulasse bilateralmente esta estrutura em 17 pacientes com depressão resistente ao tratamento. Após 3 meses de estimulação houve resposta ao tratamento em 53% dos doentes, e em 71% deles no último *follow-up* (entre os 6 meses e 4 anos). As taxas de remissão nos dois períodos foram de 35%. Estes resultados dão um novo alento à investigação neste campo de ação, pois os pacientes escolhidos eram de difícil manejo clínico, tendo passado por pelo menos 5 ciclos de medicação, um ciclo de psicoterapia e um ciclo de terapia electroconvulsiva bilateral. Os efeitos adversos registados foram temporários e incluíram parestesias, ansiedade, mudanças de humor e efeitos autonómicos [88].

Para além destes relatos, estão documentadas abordagens positivas ao GPi (melhoria de 50% na escala de Hamilton num paciente), habenula lateral e PTI (ambos com remissão completa sem necessidade de medicação pós-cirúrgica num paciente). Nestes 3 estudos foram realizados *follow-up* superiores a 15 meses, sem referência a complicações [6].

Um uso mais sólido da ECP na depressão refratária ao tratamento pode depender dos resultados de dois estudos de grande dimensão que estão a decorrer sobre a ECP na CV/SV e CGS [88] e de um estudo mais aprofundado sobre os mecanismos quer da doença quer do tratamento.

SÍNDROME DE GILLES DE LA TOURETTE

A síndrome de Gilles de la Tourette, mais conhecida por Síndrome de Tourette (ST) é um distúrbio neuropsiquiátrico incapacitante de etiologia desconhecida que se caracteriza pela presença crônica de tiques vocais e motores. Esta doença manifesta-se no início da idade escolar e os sintomas podem mostrar uma resolução parcial ou mesmo remissão espontânea na transição para a idade adulta. Em praticamente todos os casos associa-se a TOC, distúrbio por déficit de atenção com hiperatividade ou depressão e como tal, ainda que não ameace diretamente a vida, afeta de modo extenso a qualidade de vida. As opções terapêuticas psicoterapêuticas e farmacológicas são frequentemente ineficazes, e a estas últimas podem associar-se sérios efeitos adversos [89]. Considerando tudo isto, a decisão de avançar para intervenções mais agressivas e invasivas deve ser ponderada, particularmente em pacientes mais jovens.

Neste sentido, a ECP começou a assumir-se como opção para a ST em 1999 pelas mãos de Vandewalle, abordou o Complexo Parafascicular Centro-Mediano (Pf-CM) num paciente, alcançando a abolição completa dos tiques após 1 ano de estimulação [89]. Este trabalho pioneiro despertou o interesse da comunidade científica, o que conduziu a mais estudos do mesmo âmbito. De entre eles, destaque para um estudo prospetivo com 18 pacientes que mostrou que a estimulação do Pf-CM conduziu a uma melhoria média dos tiques em 65%, medido pela *Yale Global Tic Severity Scale* (YGTSS) [90]. Um *follow-up* de 24 meses de 15 destes pacientes documentou uma manutenção deste alívio sintomático [65]. Sobre este mesmo alvo foi realizado um ensaio clínico randomizado duplamente cego com *crossover* com 6 pacientes que mostrou melhorias na YGTSS de 37% na fase cega aos 3 meses e de 49% após 1 ano, já na fase aberta [91]. Os principais efeitos adversos registados prendem-se com alterações transitórias da função oculomotora (paralisia do olhar vertical) e diminuição mantida dos níveis de energia, com impacto no dia-a-dia dos pacientes [91].

Todavia, ainda que este alvo talâmico seja o favorito para as estimulações, não é considerado uma opção definitiva e localizações alternativas têm sido abordadas. A título de exemplo, um estudo controlado, duplamente cego, randomizado e com *crossover* em que se implantaram elétrodos no Pf-CM e no GPi de 3 pacientes mostrou que a estimulação palidal foi superior, com melhorias entre 65 e 96% na YGTSS contra 30-64% da estimulação do Pf-CM. Estes resultados, sintomáticos e funcionais, mantiveram-se a longo prazo [90]. Contrariamente, o grupo de Kuhn está a conduzir um ensaio clínico com o objetivo de comparar a eficácia da ECP em vários alvos e, segundo os resultados preliminares, a estimulação do tálamo é a mais eficaz no alívio sintomático da ST. Este ensaio destacou ainda que, entre aqueles que responderam à estimulação, houve uma melhoria concomitante dos traços do TOC associado [65]. Para nos elucidar melhor sobre o alvo preferencial para esta patologia, os resultados definitivos deste trabalho poderão ser úteis, assim como os de um ensaio multicêntrico mais abrangente sobre estimulação do GPi, que irá ser realizado brevemente [90].

OBESIDADE

A obesidade, definida por um índice de massa corporal $> 30 \text{ Kg/m}^2$, é um problema de saúde crescente nas sociedades modernas, afetando mais de 300 milhões de pessoas a nível mundial. Trata-se de uma condição que diminui a qualidade de vida, reduz a esperança média de vida em até 20 anos e tem um alto risco de se associar a outras co-morbilidades [85].

Para o combate a este flagelo, têm sido disponibilizadas várias terapêuticas farmacológicas e comportamentais. Todavia, estas raramente são eficazes devido à alta taxa de recaída, o que explica o aumento em mais de 10 vezes das cirurgias bariátricas realizadas nos últimos 8 anos. Ainda assim, mesmo a opção cirúrgica não atinge os resultados esperados em até 40% dos casos devido a padrões alimentares condescendentes [85].

Assim, foi proposto que estes hábitos alimentares refratários possam ser inibidos por uma modulação de circuitos neuronais centrais. De facto, os hipotálamos lateral e ventromedial têm uma importância capital na homeostasia energética, visto serem, respectivamente, os centros cerebrais do apetite e da saciedade. Por outro lado, e como já foi dito para as dependências, o NAcc parece constituir a principal estrutura do circuito de recompensa do cérebro [16, 92].

Para já, apenas foram realizadas experiências animais: a estimulação do hipotálamo lateral conduziu a diminuição do peso, mesmo com manutenção da quantidade de alimento ingerida; com o hipotálamo ventromedial foi registado uma diminuição do apetite em animais famintos. Em relação ao NAcc, não há documentação consistente sobre os comportamentos alimentares após estimulação em animais [85], ainda que o relato da equipa Mantione supracitado tenha mostrado que houve diminuição do peso de uma paciente obesa submetida a ECP para a sua patologia psiquiátrica [84].

Estes dados iniciais parecem indicar que seja possível modular a sensação de recompensa por ingestão alimentar e as preferências dietéticas, o que pode promover uma redução significativa do peso e reduzir de modo eficaz as recaídas associadas ao tratamento conservador e cirúrgico. Por outro lado, o perfil de adaptabilidade da técnica permite que se evite a sub ou sobrenutrição [85].

Mesmo que num futuro próximo comecem experiências em humanos, o seu uso rotineiro ainda é uma realidade distante. Nesta perspetiva, um estudo interessante por Pisapia *et al* comparou a potencialidade da ECP para o tratamento da obesidade com os resultados obtidos através da cirurgia bariátrica, e concluiu que, ainda que aquela tenha uma taxa de complicações inferior, seria necessário que atingisse uma taxa de sucesso de 83% para ser considerada equivalente [92].

COMPORTAMENTO AGRESSIVO

Comportamento agressivo e impulsivo que não responde à terapêutica médica máxima pode ser difícil de lidar. Terapias ablativas do hipotálamo já foram usadas com sucesso para melhorar o comportamento, assumindo-se como alternativas a medidas de restrição mais severas como a hospitalização forçada ou o uso de colete-de-forças. No entanto, seguindo a tendência do abandono destas técnicas lesionais, tem-se explorado a ECP hipotalâmica posterior para a abordagem a pacientes com estes distúrbios do comportamento. Porém, ainda há um número muito limitado de casos descritos na literatura disponível. Num estudo englobando 6 indivíduos com comportamento agressivo e atraso mental, Franzini *et al* relataram que 4 deles obtiveram uma redução marcada da frequência e duração dos seus comportamentos agressivos. De entre estes indivíduos, 2 também padeciam de epilepsia multifocal generalizada refratária ao tratamento, que, curiosamente, também respondeu positivamente à estimulação [93].

Além deste estudo, estão descritos dois casos clínicos interessantes: Um deles trata-se de um paciente jovem do sexo masculino com atraso cognitivo e agressividade refratária ao tratamento, que obteve melhora clínica relativamente ao seu distúrbio comportamental, melhora esta que se manteve após um *follow-up* de 18 meses. O outro caso descreve uma jovem para a qual a ECP bilateral proporcionou uma resolução completa do seu comportamento auto-mutilante [18].

Por outro lado, Maley e o seu grupo, baseando-se na premissa que o córtex orbitofrontal está implicado no controlo do comportamento impulsivo, estimularam as projeções entre esta zona e o hipotálamo numa paciente jovem com transtorno explosivo intermitente. Foi observada uma diminuição dos impulsos agressivos, acompanhada de uma melhora significativa da qualidade de vida, quer da própria quer da família. Todavia, os autores advertem para a linha ténue que existe entre a melhora dos sintomas e a produção de um estado depressivo ou de sintomas obsessivo-compulsivos [94].

Ainda que a ECP esteja longe de ser consensual no âmbito do tratamento de distúrbios psicológicos, todas estas observações demonstram o seu. Assim, a técnica parece fornecer novas opções terapêuticas que poderão ser cada vez mais úteis, muito embora ainda haja muito trabalho pela frente.

ESTADO MINIMAMENTE CONSCIENTE

Os primeiros relatos de estimulação elétrica na abordagem a pacientes em estados de consciência diminuída datam da década de 50, e no final da década de 60 surgem os primeiros casos publicados. Durante os anos seguintes, novos casos foram sendo descritos, com sucesso

relativo. Contudo, muitos destes foram realizados num período em que ainda era expectável a recuperação espontânea, fruto de um entendimento muito limitado sobre estados de consciência alterada aquando das experiências [8]. Aliás, só recentemente foi feita uma distinção entre estado vegetativo persistente, no qual os pacientes mostram estados de vigília, com algum grau de ritmo circadiano, mas sem qualquer consciência do ambiente em redor e o Estado Minimamente Consciente (EMC), no qual há provas comportamentais claras de que os pacientes têm consciência, ainda que estas surjam de forma inconsistente [95].

Já com esta noção definida, um grupo japonês tem sido responsável pela maior parte dos estudos feitos nesta área, realizando várias estimulações em pacientes com lesões cerebrais graves. Apesar de terem sido registadas melhorias subjetivas numa porção considerável dos pacientes, estes trabalhos têm sido alvo de muitas críticas visto que as intervenções foram iniciadas muito precocemente, sem aguardar o prazo de um ano, tempo mínimo aceitável para recuperação espontânea [8].

O trabalho mais recente, que data de 2007, revolucionou por completo esta área. Trata-se de um estudo duplamente cego com *crossover* no qual Schiffer usou ECP bilateral do núcleo talâmico anterior intralaminar num paciente que, após lesão cerebral traumática, manteve o diagnóstico de EMC durante 6 anos. No estado pré-estimulação, o paciente apenas era capaz seguir comandos visuais através do movimento dos olhos de forma inconsistente. Com estimulação, o paciente conseguia manter os olhos abertos e mover a cabeça a estímulos auditivos, era capaz de fazer movimentos funcionais com os membros e podia ser alimentado oralmente. Mais tarde, o paciente tornou-se capaz de se alimentar e também de nomear objetos e mexê-los com as próprias mãos. Estas observações foram reforçadas pelo registo de melhoria na *Coma Recovey Scale - Revised*, e sem complicações associadas [96].

Apesar de este relato ter documentado objetivamente melhorias clínicas, não se pode descurar que se baseia apenas num paciente, pelo que há muitas variáveis a ter em conta e muita investigação clínica, biológica e funcional a ser feita antes de a ECP poder assumir um papel mais preponderante no EMC.

DOENÇA DE ALZHEIMER

À semelhança do estudo para as dependências, o interesse para se realizar ECP na doença de Alzheimer também surgiu por acaso. Aquando da estimulação hipotalâmica com o intuito de tratar a obesidade de um paciente de 50 anos, a equipa de Hamani reparou que a estimulação de um certo ponto do hipotálamo a partir de um certo limite despertava no paciente sensações de *déjà vu* e a impressão de ter novamente 20 anos. Com o aumento da voltagem, os detalhes das memórias tornavam-se mais claros e mais intensos. Três semanas após a cirurgia registaram-se melhorias significativas nos testes de aprendizagem verbal e espacial.

Testes posteriores mostraram que a estimulação estava a modular a atividade do lobo temporal mesial e influenciava as funções de memória [97].

No seguimento desta constatação, foi feito um ensaio de fase I com 6 pacientes em que se estimulou a região do fórnix, com resultados iniciais bastante animadores. Após 1 mês de estimulação, exames funcionais mostraram uma reversão significativa do padrão de hipometabolismo da glucose nos córtex temporal e parietal, padrão este típico da doença de Alzheimer. Estes resultados mantiveram-se no *follow-up* de 1 ano. Os resultados obtidos no *Mini-Mental Status Exam* melhoraram em dois pacientes e a taxa de declínio do grupo foi mais lenta do que o esperado para os pacientes típicos com doença de Alzheimer. Além destes efeitos benéficos, não foram encontrados efeitos adversos em nenhum dos pacientes [98].

Assim, e apesar dos resultados iniciais serem favoráveis, a estimulação no contexto da doença de Alzheimer encontra-se numa fase experimental muito precoce, pelo que ainda é cedo para considerar o seu uso como uma opção terapêutica. No entanto, e tendo em conta a morbilidade que esta patologia acarreta, qualquer avanço no tratamento justifica uma investigação adequada.

Conclusão

E AGORA?

Esta é a pergunta que se segue no estudo desta técnica. Após o estudo de todas estas patologias, poderá haver mais novidades para a ECP? Quais são os seus limites?

Antes de mais, a técnica em si ainda tem uma ampla margem de progressão, sendo que o seu futuro deve passar por uma série de fases importantes. Em primeiro lugar, deve ser garantido um estudo mais aprofundado do seu mecanismo de ação: apesar da investigação intensa dos últimos 20 anos, este ainda é largamente desconhecido. Por outro lado, é importante otimizar a implantação dos eléctros, não só para garantir o máximo efeito terapêutico com um mínimo de efeitos adversos, como para se obterem observações mais fidedignas que permitam uma melhor comparação entre estudos. Por fim, a criação de sistemas autorregulatórios, tal como está a ser estudado para a epilepsia, pode revolucionar a técnica, permitindo uma ação que, além de mais eficaz, pudesse ser mais fisiológica.

Outro aspeto a melhorar é o desenho dos estudos feitos. De facto, muitas das aplicações que foram comentadas até aqui basearam-se em estudos abertos, de pouca duração e com poucos pacientes, onde decerto haverá muito viés. Outro problema prende-se com a enorme variedade de critérios que é usada em diferentes estudos, o que dificulta uma verdadeira

comparação de resultados. Como tal, é desejável que se façam mais estudos randomizados, duplamente cegos, com *crossover* e de larga escala, com maiores tempos de *follow-up* e principalmente com ferramentas de medição de resultados estandardizadas. Estas recomendações devem ser aplicadas às próximas investigações, para que se criem resultados cada vez mais fidedignos e que ajudem a identificar os melhores alvos para cada patologia.

Do ponto de vista de novas aplicações, se considerarmos a multiplicidade de circuitos neuronais do cérebro que podem ser modulados com impulsos elétricos, assim como a compreensão crescente que há destes mesmos circuitos, é fácil perceber que a ECP pode vir a tornar-se uma alternativa em muitas outras áreas num futuro próximo. A título de exemplo, um paciente com hipertensão refratária ao tratamento submetido a estimulação do SCPV na tentativa de alívio da dor crónica obteve uma diminuição considerável e mantida da pressão arterial. A ECP parece ser eficaz nesta função autónoma, visto que se pôde retirar toda a sua medicação anti-hipertensiva. Esta resposta foi independente do alívio da dor pois persistiu após a dor reaparecer [99]. Para além disto, é de realçar que a ECP só tem sido aplicada para abordar os aspetos deletérios das doenças, mas no futuro poderá vir mesmo a ser usado para potencializar apresentações não patológicas da função cognitiva: neste âmbito, a memória tem sido das mais investigadas [100].

Todas estas perspetivas levantam questões éticas de extrema relevância que não devem ser ignoradas. Antes de mais, uma abordagem demasiado otimista sobre as capacidades da ECP pode levar a que se descurem os efeitos adversos que podem ser graves, ainda que seja relativamente pouco frequente. Neste enquadramento, merece nota de destaque o facto de algumas das aplicações mencionadas neste trabalho terem surgido por acaso, como “efeitos adversos” de cirurgias que não chegaram a cumprir os seus objetivos primários. Isto pode levar (como já levou) a que se saltem passos importantes da investigação, e que se avance para estudos com mais pacientes em patologias para as quais não há bases fisiopatológicas bem fundamentadas. Por outro lado, a excessiva mediatização de estudos ainda em fases muito precoces pode levar a conceptualizações erradas por parte da opinião pública, o que pode conduzir a uma pressão aumentada para que se aplique a ECP em áreas para as quais os estudos ainda são parcos. Esta mediatização pode também induzir uma negligência das estratégias preventivas primárias, especialmente no que toca às dependências, ao oferecer uma “cura milagrosa”. Torna-se importante ressaltar que a ECP deve apenas ser usada para ajudar a restaurar as funções para um estado dito “normal”, e que nunca seja usada para aumentar ou melhorar capacidades cerebrais.

Assim, ainda que a ECP pareça ter o potencial para revolucionar o tratamento de muitas patologias até hoje difíceis de abordar, o entusiasmo deve ser contido. Como em qualquer área nova e em crescimento, torna-se necessário que esta técnica evolua de forma cautelosa para evitar erros que a psicocirurgia já cometeu no passado: é importante não esquecer a máxima *Primum Non Nocere*.

Bibliografia

1. Sironi VA. Origin and evolution of deep brain stimulation. *Front Integr Neurosci.* 2011;5:42.
2. Levy R. A Short History of Stereotactic Neurosurgery. [updated 18-10-2007; cited 03-09-2011]; Available from: <http://www.neurosurgery.org/cybermuseum/stereotactichall/stereoarticle.html>.
3. Hariz MI, Blomstedt P, Zrinzo L. Deep brain stimulation between 1947 and 1987: the untold story. *Neurosurg Focus.* [Historical Article Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2010 Aug;29(2):E1.
4. Sarem-Aslani A, Mullett K. Industrial perspective on deep brain stimulation: history, current state, and future developments. *Front Integr Neurosci.* 2011;5:46.
5. Schwalb JM, Hamani C. The history and future of deep brain stimulation. *Neurotherapeutics.* [Historical Article Review]. 2008 Jan;5(1):3-13.
6. Andrade P, Noblesse LH, Temel Y, Ackermans L, Lim LW, Steinbusch HW, et al. Neurostimulatory and ablative treatment options in major depressive disorder: a systematic review. *Acta Neurochir (Wien).* [Review]. 2010 Apr;152(4):565-77.
7. Greenberg BD, Rauch SL, Haber SN. Invasive circuitry-based neurotherapeutics: stereotactic ablation and deep brain stimulation for OCD. *Neuropsychopharmacology.* [Review]. 2010 Jan;35(1):317-36.
8. Sen AN, Campbell PG, Yadla S, Jallo J, Sharan AD. Deep brain stimulation in the management of disorders of consciousness: a review of physiology, previous reports, and ethical considerations. *Neurosurg Focus.* [Review]. 2010 Aug;29(2):E14.
9. Levy R, Deer TR, Henderson J. Intracranial neurostimulation for pain control: a review. *Pain Physician.* [Review]. 2010 Mar-Apr;13(2):157-65.
10. Halpern CH, Samadani U, Litt B, Jaggi JL, Baltuch GH. Deep brain stimulation for epilepsy. *Neurotherapeutics.* 2008 Jan;5(1):59-67.
11. Ellis TL. Dystonia and the role of deep brain stimulation. *ISRN Surg.* 2011;2011:193718.
12. Fisher RS, Uematsu S, Krauss GL, Csyk BJ, McPherson R, Lesser RP, et al. Placebo-controlled pilot study of centromedian thalamic stimulation in treatment of intractable seizures. *Epilepsia.* [Clinical Trial Controlled Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1992 Sep-Oct;33(5):841-51.

13. Yu H, Neimat JS. The treatment of movement disorders by deep brain stimulation. *Neurotherapeutics*. [Review]. 2008 Jan;5(1):26-36.
14. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*. [Comparative Study Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 May;51(5):899-908.
15. Braga RJ, Petrides G. [Somatic therapies for treatment-resistant psychiatric disorders]. *Rev Bras Psiquiatr*. [Review]. 2007 Oct;29 Suppl 2:S77-84.
16. Hamani C, Sankar T, Tierney T. Novel applications of deep brain stimulation 2012.
17. Haines DE. *Neuroanatomy: An Atlas of Structures, Sections, and Systems*. Fifth Edition ed. J. Kelly P, editor: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
18. Lyons MK. Deep brain stimulation: current and future clinical applications. *Mayo Clin Proc*. [Review]. 2011 Jul;86(7):662-72.
19. Boll MC, Alcaraz-Zubeldia M, Rios C. Medical management of Parkinson's disease: focus on neuroprotection. *Curr Neuropharmacol*. 2011 Jun;9(2):350-9.
20. Grosset DG, Macphee GJ, Nairn M. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease: summary of SIGN guidelines. *Bmj*. 2010;340:b5614.
21. Pizzolato G, Mandat T. Deep brain stimulation for movement disorders. *Front Integr Neurosci*. 2012;6:2.
22. Poewe W, Antonini A, Zijlmans JC, Burkhard PR, Vingerhoets F. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: an old drug still going strong. *Clin Interv Aging*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2010;5:229-38.
23. Shah RS, Chang SY, Min HK, Cho ZH, Blaha CD, Lee KH. Deep brain stimulation: technology at the cutting edge. *J Clin Neurol*. 2010 Dec;6(4):167-82.
24. Morley JF, Hurtig HI. Current understanding and management of Parkinson disease: five new things. *Neurology*. [Review]. 2010 Nov 2;75(18 Suppl 1):S9-15.
25. Vesper J, Haak S, Ostertag C, Nikkhah G. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in elderly patients--analysis of outcome and complications. *BMC Neurol*. 2007;7:7.
26. 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*. [Comparative Study Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. 2009 Jan 7;301(1):63-73.

27. Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. [Comparative Study Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. 2010 Jun 3;362(22):2077-91.
28. Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, Kirsch-Darrow L, Bowers D, Bova F, et al. Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial. *Ann Neurol*. [Comparative Study Randomized Controlled Trial Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 May;65(5):586-95.
29. Zahodne LB, Okun MS, Foote KD, Fernandez HH, Rodriguez RL, Wu SS, et al. Greater improvement in quality of life following unilateral deep brain stimulation surgery in the globus pallidus as compared to the subthalamic nucleus. *J Neurol*. [Comparative Study Randomized Controlled Trial Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Aug;256(8):1321-9.
30. Rodriguez-Oroz MC, Zamarbide I, Guridi J, Palmero MR, Obeso JA. Efficacy of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease 4 years after surgery: double blind and open label evaluation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2004 Oct;75(10):1382-5.
31. 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*. [Meta-Analysis Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Jun;9(6):581-91.
32. Sturman MM, Vaillancourt DE, Metman LV, Sierens DK, Bakay RA, Corcos DM. Deep brain stimulation and medication for parkinsonian tremor during secondary tasks. *Mov Disord*. [Research Support, N.I.H., Extramural]. 2007 Jun 15;22(8):1157-63.
33. Vaillancourt DE, Prodoehl J, Sturman MM, Bakay RA, Metman LV, Corcos DM. Effects of deep brain stimulation and medication on strength, bradykinesia, and electromyographic patterns of the ankle joint in Parkinson's disease. *Mov Disord*. [Comparative Study Research Support, N.I.H., Extramural]. 2006 Jan;21(1):50-8.
34. Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. [Clinical Trial Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1999 Mar;66(3):289-96.

35. Schupbach WM, Chastan N, Welter ML, Houeto JL, Mesnage V, Bonnet AM, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2005 Dec;76(12):1640-4.
36. Amara AW, Watts RL, Walker HC. The effects of deep brain stimulation on sleep in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011 Jan;4(1):15-24.
37. Guo X, Gao G, Wang X, Li L, Li W, Liang Q, et al. Effects of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on olfactory function in Parkinson's disease patients. *Stereotact Funct Neurosurg*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008;86(4):237-44.
38. Hammer MJ, Barlow SM, Lyons KE, Pahwa R. Subthalamic nucleus deep brain stimulation changes velopharyngeal control in Parkinson's disease. *J Commun Disord*. [Clinical Trial Research Support, N.I.H., Extramural]. 2011 Jan-Feb;44(1):37-48.
39. Fraix V, Houeto JL, Lagrange C, Le Pen C, Krystkowiak P, Guehl D, et al. Clinical and economic results of bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. [Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006 Apr;77(4):443-9.
40. Frankemolle AM, Wu J, Noecker AM, Voelcker-Rehage C, Ho JC, Vitek JL, et al. Reversing cognitive-motor impairments in Parkinson's disease patients using a computational modelling approach to deep brain stimulation programming. *Brain*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Mar;133(Pt 3):746-61.
41. St George RJ, Nutt JG, Burchiel KJ, Horak FB. A meta-regression of the long-term effects of deep brain stimulation on balance and gait in PD. *Neurology*. 2010 Oct 5;75(14):1292-9.
42. Anderson KE, Mullins J. Behavioral changes associated with deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. [Review]. 2003 Jul;3(4):306-13.
43. Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C, Kosel M, Brodesser D, Axmacher N, et al. Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Jan;33(2):368-77.
44. Rehncrona S, Johnels B, Widner H, Tornqvist AL, Hariz M, Sydow O. Long-term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: double-blind assessments. *Mov Disord*. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2003 Feb;18(2):163-70.

45. Benabid AL, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E, et al. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1996 Feb;84(2):203-14.
46. Fraix V, Pollak P, Moro E, Chabardes S, Xie J, Ardouin C, et al. Subthalamic nucleus stimulation in tremor dominant parkinsonian patients with previous thalamic surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. [Clinical Trial]. 2005 Feb;76(2):246-8.
47. Skidmore FM, Rodriguez RL, Fernandez HH, Goodman WK, Foote KD, Okun MS. Lessons learned in deep brain stimulation for movement and neuropsychiatric disorders. *CNS Spectr*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2006 Jul;11(7):521-36.
48. Voon V, Krack P, Lang AE, Lozano AM, Dujardin K, Schupbach M, et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain*. [Multicenter Study]. 2008 Oct;131(Pt 10):2720-8.
49. Kaiser I, Kryspin-Exner I, Brucke T, Volc D, Alesch F. Long-term effects of STN DBS on mood: psychosocial profiles remain stable in a 3-year follow-up. *BMC Neurol*. [Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008;8:43.
50. Goodman RR, Kim B, McClelland S, 3rd, Senatus PB, Winfield LM, Pullman SL, et al. Operative techniques and morbidity with subthalamic nucleus deep brain stimulation in 100 consecutive patients with advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Jan;77(1):12-7.
51. Voges J, Hilker R, Botzel K, Kiening KL, Kloss M, Kupsch A, et al. Thirty days complication rate following surgery performed for deep-brain-stimulation. *Mov Disord*. [Clinical Trial Multicenter Study]. 2007 Jul 30;22(10):1486-9.
52. Rodriguez-Constela I, Rodriguez-Regal A, Cebrian-Perez EM. [Dystonia: their epidemiology, aetiology, diagnosis and treatment]. *Rev Neurol*. [Review]. 2009 Jan 23;48 Suppl 1:S61-9.
53. Kupsch A, Benecke R, Muller J, Trottenberg T, Schneider GH, Poewe W, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med*. [Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006 Nov 9;355(19):1978-90.
54. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Benabid AL, Cornu P, et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med*. [Clinical Trial Controlled Clinical Trial Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2005 Feb 3;352(5):459-67.

55. Jeong SG, Lee MK, Kang JY, Jun SM, Lee WH, Ghang CG. Pallidal deep brain stimulation in primary cervical dystonia with phasic type : clinical outcome and postoperative course. *J Korean Neurosurg Soc.* 2009 Oct;46(4):346-50.
56. Kiss ZH, Doig-Beyaert K, Eliasziw M, Tsui J, Haffenden A, Suchowersky O. The Canadian multicentre study of deep brain stimulation for cervical dystonia. *Brain.* [Clinical Trial Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 Nov;130(Pt 11):2879-86.
57. Berman BD, Starr PA, Marks WJ, Jr., Ostrem JL. Induction of bradykinesia with pallidal deep brain stimulation in patients with cranial-cervical dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg.* [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009;87(1):37-44.
58. Putzke JD, Uitti RJ, Obwegeser AA, Wszolek ZK, Wharen RE. Bilateral thalamic deep brain stimulation: midline tremor control. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2005 May;76(5):684-90.
59. Lyons KE, Pahwa R, Comella CL, Eisa MS, Elble RJ, Fahn S, et al. Benefits and risks of pharmacological treatments for essential tremor. *Drug Saf.* [Review]. 2003;26(7):461-81.
60. Dell'Osso B, Altamura AC, Allen A, Hollander E. Brain stimulation techniques in the treatment of obsessive-compulsive disorder: current and future directions. *CNS Spectr.* [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2005 Dec;10(12):966-79, 83.
61. Lopes AC, de Mathis ME, Canteras MM, Salvajoli JV, Del Porto JA, Miguel EC. [Update on neurosurgical treatment for obsessive compulsive disorder]. *Rev Bras Psiquiatr.* [Review]. 2004 Mar;26(1):62-6.
62. Mian MK, Campos M, Sheth SA, Eskandar EN. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: past, present, and future. *Neurosurg Focus.* [Historical Article Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Review]. 2010 Aug;29(2):E10.
63. Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, Rezai AR, Kubu CS, Malloy PF, et al. Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology.* [Clinical Trial Comparative Study Multicenter Study Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006 Nov;31(11):2384-93.
64. Denys D, Mantione M, Figeo M, van den Munckhof P, Koerselman F, Westenberg H, et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Oct;67(10):1061-8.

65. Kuhn J, Grundler TO, Lenartz D, Sturm V, Klosterkötter J, Huff W. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *Dtsch Arztebl Int.* [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2010 Feb;107(7):105-13.
66. Sodicoff M. Neuroanatomy Lab Resource Appendices. [updated 18-07-2004; cited 11-05-2012]; Available from: <http://isc.temple.edu/neuroanatomy/lab/atlas/dan2/>.
67. Schlaepfer TE, Bewernick B, Kayser S, Lenz D. Modulating affect, cognition, and behavior - prospects of deep brain stimulation for treatment-resistant psychiatric disorders. *Front Integr Neurosci.* 2011;5:29.
68. Haq IU, Foote KD, Goodman WK, Ricciuti N, Ward H, Sudhyadhom A, et al. A case of mania following deep brain stimulation for obsessive compulsive disorder. *Stereotact Funct Neurosurg.* [Case Reports Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010;88(5):322-8.
69. Okun MS, Mann G, Foote KD, Shapira NA, Bowers D, Springer U, et al. Deep brain stimulation in the internal capsule and nucleus accumbens region: responses observed during active and sham programming. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* [Randomized Controlled Trial]. 2007 Mar;78(3):310-4.
70. Torres CV, Pastor J, Navarrete EG, Sola RG. [Thalamic deep brain stimulation for refractory epilepsy]. *Rev Neurol.* [Review]. 2011 Jul 16;53(2):99-106.
71. Velasco F, Carrillo-Ruiz JD, Brito F, Velasco M, Velasco AL, Marquez I, et al. Double-blind, randomized controlled pilot study of bilateral cerebellar stimulation for treatment of intractable motor seizures. *Epilepsia.* [Case Reports Clinical Trial Randomized Controlled Trial]. 2005 Jul;46(7):1071-81.
72. Davis R, Emmonds SE. Cerebellar stimulation for seizure control: 17-year study. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1992;58(1-4):200-8.
73. Saillet S, Langlois M, Feddersen B, Minotti L, Vercueil L, Chabardes S, et al. Manipulating the epileptic brain using stimulation: a review of experimental and clinical studies. *Epileptic Disord.* [Review]. 2009 Jun;11(2):100-12.
74. Lim SN, Lee ST, Tsai YT, Chen IA, Tu PH, Chen JL, et al. Long-term anterior thalamus stimulation for intractable epilepsy. *Chang Gung Med J.* [Case Reports Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2008 May-Jun;31(3):287-96.
75. Chabardes S, Kahane P, Minotti L, Koussie A, Hirsch E, Benabid AL. Deep brain stimulation in epilepsy with particular reference to the subthalamic nucleus. *Epileptic Disord.* [Clinical Trial]. 2002 Dec;4 Suppl 3:S83-93.

76. Boon P, Vonck K, De Herdt V, Van Dycke A, Goethals M, Goossens L, et al. Deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 Aug;48(8):1551-60.
77. Stadler JA, 3rd, Ellens DJ, Rosenow JM. Deep brain stimulation and motor cortical stimulation for neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep*. [Review]. 2011 Feb;15(1):8-13.
78. IASP Taxonomy. [updated 22-05-2012; cited 25-05-2012]; Available from: <http://www.iasp-pain.org/Content/NavigationMenu/GeneralResourceLinks/PainDefinitions>.
79. Pickering AE, Thornton SR, Love-Jones SJ, Steeds C, Patel NK. Analgesia in conjunction with normalisation of thermal sensation following deep brain stimulation for central post-stroke pain. *Pain*. [Case Reports]. 2009 Dec 15;147(1-3):299-304.
80. Leone M, Franzini A, Cecchini AP, Broggi G, Bussone G. Hypothalamic deep brain stimulation in the treatment of chronic cluster headache. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010 May;3(3):187-95.
81. Knotkova H, Cruciani RA, Tronnier VM, Rasche D. Current and future options for the management of phantom-limb pain. *J Pain Res*. 2012;5:39-49.
82. Hall W, Carter A. Is deep brain stimulation a prospective "cure" for addiction? *F1000 Med Rep*. 2011;3:4.
83. Kuhn J, Lenartz D, Huff W, Lee SH, Koulousakis A, Klosterkoetter J, et al. Remission of alcohol dependency following deep brain stimulation of the nucleus accumbens: valuable therapeutic implications? *BMJ Case Rep*. 2009;2009.
84. Mantione M, van de Brink W, Schuurman PR, Denys D. Smoking cessation and weight loss after chronic deep brain stimulation of the nucleus accumbens: therapeutic and research implications: case report. *Neurosurgery*. [Case Reports Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Jan;66(1):E218; discussion E.
85. Halpern CH, Wolf JA, Bale TL, Stunkard AJ, Danish SF, Grossman M, et al. Deep brain stimulation in the treatment of obesity. *J Neurosurg*. [Review]. 2008 Oct;109(4):625-34.
86. Mayberg HS. Targeted electrode-based modulation of neural circuits for depression. *J Clin Invest*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2009 Apr;119(4):717-25.
87. Kuhn J, Huff W. Will deep-brain stimulation be as successful in major depression as it has been in Parkinson's disease? *Expert Rev Neurother*. [Editorial]. 2010 Sep;10(9):1363-5.
88. Malone DA, Jr. Use of deep brain stimulation in treatment-resistant depression. *Cleve Clin J Med*. [Review]. 2010 Jul;77 Suppl 3:S77-80.

89. Porta M, Servello D, Sassi M, Brambilla A, Defendi S, Priori A, et al. Issues related to deep brain stimulation for treatment-refractory Tourette's syndrome. *Eur Neurol.* [Review]. 2009;62(5):264-73.
90. Welter ML, Mallet L, Houeto JL, Karachi C, Czernecki V, Cornu P, et al. Internal pallidal and thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. *Arch Neurol.* [Comparative Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008 Jul;65(7):952-7.
91. Ackermans L, Duits A, van der Linden C, Tijssen M, Schruers K, Temel Y, et al. Double-blind clinical trial of thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. *Brain.* [Randomized Controlled Trial]. 2011 Mar;134(Pt 3):832-44.
92. Pisapia JM, Halpern CH, Williams NN, Wadden TA, Baltuch GH, Stein SC. Deep brain stimulation compared with bariatric surgery for the treatment of morbid obesity: a decision analysis study. *Neurosurg Focus.* [Comparative Study Review]. 2010 Aug;29(2):E15.
93. Franzini A, Messina G, Cordella R, Marras C, Broggi G. Deep brain stimulation of the posteromedial hypothalamus: indications, long-term results, and neurophysiological considerations. *Neurosurg Focus.* [Case Reports Comparative Study Review]. 2010 Aug;29(2):E13.
94. Maley JH, Alvernia JE, Valle EP, Richardson D. Deep brain stimulation of the orbitofrontal projections for the treatment of intermittent explosive disorder. *Neurosurg Focus.* [Case Reports]. 2010 Aug;29(2):E11.
95. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology.* [Consensus Development Conference Review]. 2002 Feb 12;58(3):349-53.
96. Schiff ND. Central thalamic deep-brain stimulation in the severely injured brain: rationale and proposed mechanisms of action. *Ann N Y Acad Sci.* [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2009 Mar;1157:101-16.
97. Hamani C, McAndrews MP, Cohn M, Oh M, Zumsteg D, Shapiro CM, et al. Memory enhancement induced by hypothalamic/fornix deep brain stimulation. *Ann Neurol.* [Case Reports]. 2008 Jan;63(1):119-23.
98. Laxton AW, Tang-Wai DF, McAndrews MP, Zumsteg D, Wennberg R, Keren R, et al. A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* [Clinical Trial, Phase I Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Oct;68(4):521-34.

99. Patel NK, Javed S, Khan S, Papouchado M, Malizia AL, Pickering AE, et al. Deep brain stimulation relieves refractory hypertension. *Neurology*. [Case Reports Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2011 Jan 25;76(4):405-7.
100. Hu R, Eskandar E, Williams Z. Role of deep brain stimulation in modulating memory formation and recall. *Neurosurg Focus*. 2009 Jul;27(1):E3.