

Tratamento cirúrgico da doença de Parkinson

Neurosurgical treatment of movement disorders

Manoel Jacobsen Teixeira⁽¹⁾, Erich Talammoni Fonoff⁽²⁾

Teixeira MF, Fonoff ET. Tratamento cirúrgico da doença de Parkinson. Rev Med (São Paulo). 2004 jan.-jun.;83(1-2):1-16.

RESUMO: Neste capítulo são abordados o histórico do tratamento cirúrgico da doença de Parkinson, as principais indicações e contra-indicações dos diversos tipos de procedimentos, considerando as cirurgias clássicas de neuroablação (palidotomias e talamotomias), modernas técnicas de neuroestimulação cerebral profunda e, mais recentemente, perspectivas de abordagens relacionadas a transplantes neurais, particularmente protocolos atuais de transplante de células tronco.

DESCRITORES: Doença de Parkinson/cirurgia. Transplante celular.

INTRODUÇÃO

O tratamento neurocirúrgico funcional da doença de Parkinson (DP) abrange tanto as técnicas ablativas quanto a neuroestimulação. A neurorestauração (neurotransplante) e a neuroreposição ainda são alvos de pesquisas avançadas e não fazem parte da prática terapêutica corrente; mas teoricamente permitem restabelecer as unidades neuronais degeneradas^{1,2,3,4}.

HISTÓRICO

Segundo Teive e Meneses⁵ o tratamento cirúrgico como estratégia de tratamento na doença de Parkinson (DP), e de outras anormalidades do movimento, não é recente. Desde há alguns séculos, procedimentos ablativos envolvendo estruturas neurais e elementos do sistema nervoso periférico incluindo as rizotomias e as simpatectomias foram propostas para o tratamento dos movimentos anormais. Após James Parkinson ter observado que o tremor

⁽¹⁾ Médico neurocirurgião. Professor Doutor do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Divisão da Neurocirurgia Funcional do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

⁽²⁾ Médico neurocirurgião. Doutorando pelo Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Residente da Divisão de Neurologia Funcional do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência: Divisão de Neurocirurgia Funcional. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255. CEP: 05403-000 - São Paulo, SP. E-mail: manoelj@alcnet.com.br, fonoffet@usp.br

parkinsoniano foi suprimido após a instalação de déficit motor em um doente com acidente vascular encefálico, a indução de lesão nas unidades sensitivas e motoras na medula espinal e no tronco encefálico e a topectomia do córtex motor passaram a ser realizadas nestes doentes, revelando-se eficazes no tratamento do tremor, geralmente às custas de déficits motores e de outras complicações; Bucy e Case em 1939 e Klemme em 1940 ressecaram o córtex pré-motor e motor (área 4 e 6) para tratar sintomas parkinsonianos; a cordotomia póstero-lateral foi proposta por Putnam em 1940 era eficaz no controle do tremor em 50% dos casos, à custa de déficit motor ipsilateral em 30% a 80% dos casos, secção do trato piramidal no segmento da medula cervical proposta por Olivier em 1949 que resultava em melhora do tremor proporcional ao déficit motor, mas a recuperação do déficit resultava em recorrência dos sintomas. A secção do pedúnculo cerebral proposta por Guiot e Pecker em 1949, melhorava alguns sinais e sintomas da DP; a lesão do terço interno do pedúnculo cerebral proposta por Walker em 1949 e melhora do tremor em 60% dos casos, mas não da rigidez. Na década de 1940, foi observado acidentalmente que a exérese da cabeça do núcleo caudado durante procedimentos destinados à lesão do braço anterior da cápsula interna resultava em melhora da sintomatologia parkinsoniana; desde então, a remoção cirúrgica da cabeça do núcleo caudado e do putâmen e, posteriormente, a indução de isquemia do globo pálido induzida pela ligadura da artéria coróidea anterior passaram a ser regularmente realizadas para controlar o tremor e a rigidez parkinsoniana; Meyers em 1939 interrompeu as vias extrapiramidais por craniotomia e às custas de mortalidade de 15%, do que resultou melhora do tremor e da rigidez; ressecou a cabeça do núcleo caudado e, posteriormente, também o braço anterior da cápsula interna, do que resultou paresia transitória e em alívio do tremor em 20% dos casos. O mesmo observou que a lesão das fibras pálido-talâmicas na *ansa lenticularis* melhorava tremor e a rigidez em 40% dos casos. Fénelon em 1950, coagulou a *ansa lenticularis*, após craniotomia, observando melhora do tremor e da rigidez em 72% dos doentes. Estas técnicas revelaram-se eficazes e associadas a menor freqüência de complicações neurológicas que os procedimentos anteriores, mas ainda às custas de elevada mortalidade. O advento da técnica estereotáxica para realização de procedimentos neurocirúrgicos no ser humano, por Spiegel em 1947, tornou os procedimentos ablativos mais segu-

ros, pois possibilitou que a localização anatômica dos alvos fosse mais precisa. Talairach et al., em 1949 realizaram corticectomia frontal junto com a coagulação da *ansa lenticularis* e da região medial do globo pálido com estereotaxia, no tratamento do hemibalismo, com melhora importante dos sintomas. Spiegel e Wycis realizaram pálido-ansotomia em 1950 para tratar doente com Coréia de Huntchington. Leksell⁶ em 1951 realizou palidotomia ântero-dorso-medial, observando melhora da rigidez, mas não do tremor. Cooper⁷, em 1954 injetou procaína no globo pálido interno para tratamento das discinesias e observou que a lesão do núcleo ventro-lateral talâmico resultava em melhora do tremor e da rigidez. Svennilson et al., em 1960, observaram remissão do tremor em 82% e da rigidez em 79% dos casos com a palidotomia posterior; Okuma et al.⁹, em 1953 demonstraram que haveria melhora da rigidez e do tremor após a palidotomia interna; Guiot e Brion¹⁰, em 1953 trataram outros movimentos anormais com palidotomia; Hassler e Riechert, em 1954 indicavam a palidotomia medial em casos de rigidez e talamotomia ventro-lateral em casos de tremor. Segundo Teive e Meneses⁵, Bravo e Cooper¹¹, em 1958 demonstraram que a lesão do núcleo ventro-lateral do tálamo abolia o tremor e melhorava a rigidez dos doentes com DP.

Tálamo-capsulotomia, lesão da região subtalâmica, da zona incerta, dos campos de Forel, da cápsula interna ou do núcleo denteado do cerebelo passaram também a ser empregadas para tratar DP ao longo das décadas de 1950 a 1970. No Brasil, em 1954, Niemeyer realizou os primeiros procedimentos estereotáxicos e Longo et al., em 1962, realizaram lesões nos dos gânglios da base, Teixeira em 1984, a primeira neuroestimulação talâmica para tratamento de tremor e Marino em 1986, o primeiro implante de mesencéfalo no núcleo caudado.

Segundo Teive e Meneses⁵, Ehringer e Hornykiewicz, em 1960, descreveram a deficiência de dopamina na substância negra em doentes parkinsonianos, o que induziu o uso da levodopa por Cotzias¹² em 1967. O advento da levodopaterapia, em 1968, resultou em declínio gradativo da necessidade de cirurgia para tratar doentes com DP. No entanto, o prolongamento da vida proporcionando avanço da sintomatologia, a toxicidade da levodopa e de outros fármacos antiparkinsonianos, a indução de discinesias, a maior precisão e segurança dos procedimentos neurocirúrgicos na atualidade, incluindo o aperfeiçoamento de estimulação e de registro da

atividade neural durante o ato cirúrgico e da impedância tecidual do método da lesão química ou por corrente anódica pelos métodos de coagulação por radiofrequência ou criocoagulação, implante de eletródios para neuroestimulação e ou implante do tecido embrionário e de células troncos para reabilitação estrutural foram entre outras razões responsáveis pelo aumento do número de indicações de tratamento neurocirúrgico para DP observada nos anos recentes.

A localização espacial das coordenadas de estereotaxia era realizada com base na análise das mensurações dos diâmetros do III ventrículo encefálico durante procedimento de ventriculografia. Recentemente, a reconstrução das imagens de estereotomografia computadorizada ou de estereorressonância magnética do encéfalo e a sua fusão com as figuras dos atlas de estereotaxia proporcionadas pela computação gráfica tornaram o método de localização anatômico mais simples e eliminaram as complicações inerentes à ventriculografia¹³.



Figura 1. Adequação fotográfica de aparelho de estereotaxia (Micromar) fixada a cabeça de um manequim. Através de reparos aplicados na superfície do equipamento (fiduciais) é possível, com a utilização de tomografia computadorizada ou ressonância magnética e sua reconstrução espacial, a determinação de estruturas anatômicas no interior da caixa craniana incluindo-se a comissura anterior, comissura posterior, forâmen de Monro, altura talâmica para a localização dos alvos de estereotaxia. Os métodos através de imagem incluindo a tomografia computadorizada e a ressonância magnética possibilitam adicionalmente a localização anatômica da estrutura, alvo do procedimento.

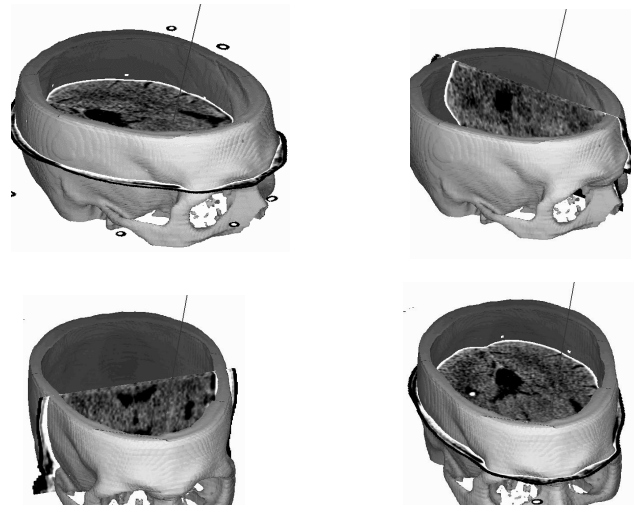


Figura 2. Reconstruções tridimensionais de estereotomografia do crânio e reconstruções planares do parênquima encefálico para localização de alvo e determinação do trajeto do eletródio em relação e estruturas eloqüentes, como a cápsula interna.

A reprodução animal da DP com o seu tratamento com MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), também possibilitou melhora da compreensão da fisiologia e da fisiopatologia dos gânglios da base fato que também contribuiu para o aperfeiçoamento dos procedimentos de tratamento farmacológico e operatório da DP.

CRITÉRIOS PARA INDICAÇÃO DO TRATAMENTO OPERATÓRIO

A indicação dos procedimentos terapêuticos em doentes com DP é baseada na condição clínica do doente e na expressão da doença frente aos tratamentos medicamentosos e reabilitacionais. O tratamento neurocirúrgico deve ser considerado quando a terapia medicamentosa é ineficaz ou não tolerada ou gera adversidades nos doentes em que as manifestações da DP são incapacitantes e condições físicas incluindo a pressão arterial, o estado metabólico e condições de coagulação estejam normalizados e as condições mentais não sejam comprometidas a ponto de capacitá-los a participar de programas educacionais. Deve também ser opção em doentes com sintomatologia unilateral e acometimento contralateral pouco expressivo, estável ou com evolução lenta durante período prolongado de tempo mais que cinco anos, ou quando o tremor seja o sintoma preponderante, mesmo quando há melhora com a medicação. O candidato ideal para talamotomia é o doente em bom

estado físico e mental e com tremor, rigidez e ou bradicinesia predo minantemente unilateral e nas extremidades, com pouco envolvimento axial, normotenso, metabolicamente estável e sem anormalidades psicorgânicas. O tratamento operatório controla também efeitos adversos da medicação, incluindo as discinesias induzidas pela levodopa¹⁴ é indicado para tratar alguns doentes.

A idade não é contra-indicação para o procedimento. É necessário que o doente esteja em condições clínicas satisfatórias para que a cirurgia possa ser realizada; doentes hipertensos não controlados, doentes com discrasias sangüíneas não corrigidas ou com intensas anormalidades cognitivas não devem ser operados devido ao risco de apresentarem hemorragias ou agravamento das anormalidades pré-existentes. A pressão sistólica deve ser mantida abaixo de 150 mmHg durante o pré, trans e pós-operatório. Antiinflamatórios não-esteróides, anticoagulantes e antiagregantes plaquetários devem ser descontinuados, durante pelo menos 10 dias, antes do procedimento.

BASES ANATÔMICAS

Segundo Arruda e Meneses¹⁵, o sistema extrapiramidal regula o tônus muscular e os movimentos automáticos e propositais. A anatomia e fisiologia dos núcleos da base é complexa. São constituídos pelo núcleo caudado e putâmen (néo-estriado), globo pálido interno (Gpi) e externo (Gpe), núcleo subtalâmico de Luys (NST), substância negra e núcleo rubro. As vias sensitivas projetam-se principalmente no putâmen. O núcleo caudado recebe, principalmente, projeções da

área pré-frontal e origina fibras que se projetam na substância negra, Gpe e GPi. O Gpe recebe aferências do núcleo caudado e do putâmen e exerce atividade inibitória no núcleo subtalâmico. O núcleo subtalâmico recebe projeções do Gpe e Gpi e da área cortical 8. As aferências para o GPi originam-se no néo-estriado e no núcleo subtalâmico. Do globo pálido interno emergem as principais eferências dos núcleos da base; seus neurônios projetam-se via fascículo talâmico na substância negra, núcleo habenular lateral, tegmento mesencefálico e no núcleo ventral oral posterior (Voa) do tálamo, e via alça lenticular no núcleo pedunculopontino, núcleo lateropolar (Lpo) e centromediano (CM) do tálamo. Este conjunto de fibras é chamado de campo H-1 de Forel. Os neurônios do Lpo projetam-se na área cortical 6ab. O núcleo Vop do tálamo recebe projeções do núcleo denteado do cerebelo diretamente ou via núcleo rubro e do globo pálido medial e origina projeções para a área 4 do córtex motor. O núcleo Voa do tálamo recebe aferências do Gpi, via fascículo lenticular e origina projeções para o córtex pré-motor (área 6aa). O núcleo ventral intermediário (Vim) recebe projeções espinotalâmicas e vestibulares e, via lemnisco medial, estímulos proprioceptivos das articulações e músculos e, via trato dentatorubrotalâmico, projeções do cerebelo contralateral e projeções para as áreas corticais 3 e 4. O núcleo CM origina projeções para o néo-estriado. Estes circuitos controlam a atividade das áreas corticais motoras e pré-motoras e possibilitam a execução dos movimentos voluntários delicados. O núcleo pedunculopontino está relacionado ao controle da motricidade axial. As vias talamocorticais, portanto, atuam em neurônios que originam projeções corticoestriatais (Figura 3).

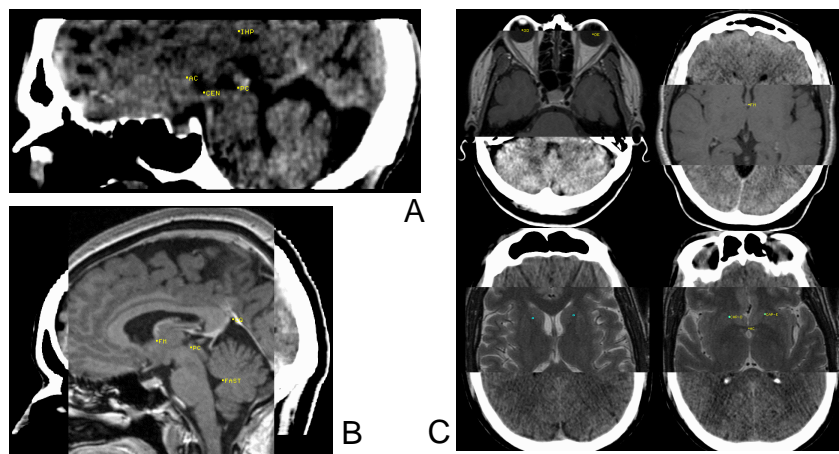


Figura 3. Fotografia da imagem estereotomográfica capturada em doente durante a intervenção do procedimento de estereotaxia visando ao tratamento de movimentos anormais. (A) Note a reconstrução sagital da tomografia e a presença dos reparos que são utilizados para a localização das estruturas intracranianas. Fusão da imagem da estereotomografia com as imagens da ressonância magnética; em cortes axiais; (B) e em corte sagital; (C). O método de fusão de imagem combina a precisão espacial da tomografia computadorizada com resolução anatômica da ressonância magnética.

ALVOS NEUROCIRÚRGICOS

Os alvos para cirurgia ablativa são o globo pálido ventral e posterior, os núcleos talâmicos Voa, Vop e Vim e

a zona incerta. Os alvos da neuroestimulação são o globo pálido ventral medial posterior, o tálamo, a zona incerta e o núcleo subtalâmico de Luys (NST). Os alvos para implante de tecidos são o núcleo caudado e o putâmen.

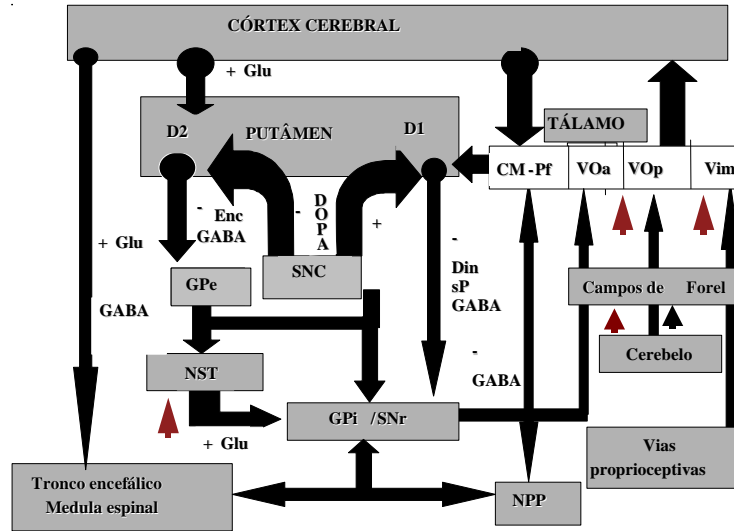


Figura 4. Representação esquemática do sistema modulador do movimento. Nas setas pontilhadas em vermelho destacam-se os alvos de intervenções neurocirúrgicas que visam beneficiar doentes que apresentam afecções "extrapiramidais".

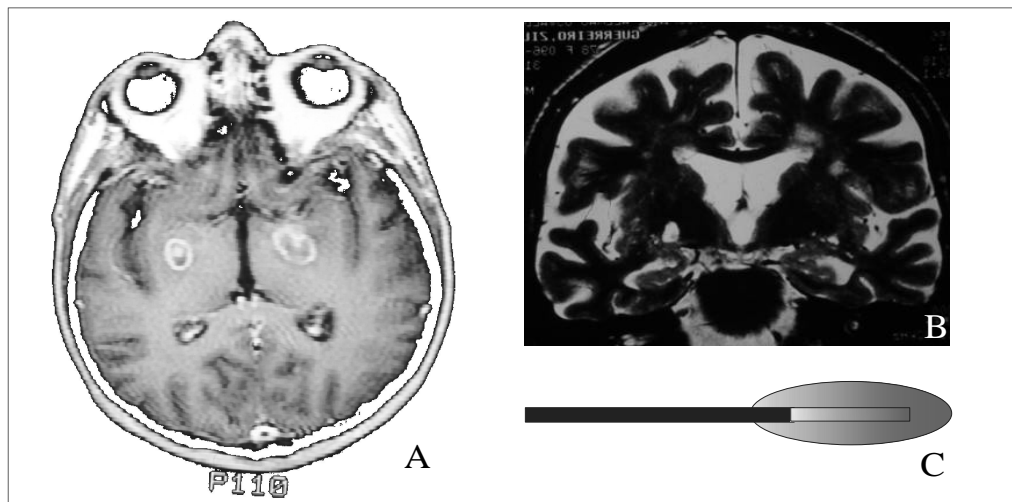


Figura 5. A - Ressonância magnética em corte axial de doente submetido a palidotomia bilateral; B - ressonância magnética em corte coronal apo palidotomia unilateral; C - Representação esquemática da lesão de radiofrequência induzida no encéfalo. Note que a lesão apresenta grosseiramente um aspecto elíptico e sua dimensão é relacionada mais ao comprimento da superfície exposta e menos com o diâmetro do eletrodo utilizado. A lesão induzida nesses indivíduos é irreversível e quando acomete estruturas funcionalmente importantes podem gerar incapacidade crônica.

PROCEDIMENTOS OPERATÓRIOS

A interrupção de unidades ou a estimulação das unidades dentato e lemniscotalâmicas é eficaz para o tratamento do tremor e a das unidades palidotálâmicas para o tratamento da rigidez, bradicinesia,

discinesias e, menos expressivamente, do tremor. A estimulação NST é eficaz para o tratamento das mesmas condições que implicam em palidotomia; tem, a vantagem de melhorar anormalidades axiais. A estimulação do globo pálido e do NST também melhoram anormalidades cognitivas (Tabela 1).

Tabela 1. Relação da natureza das anormalidades e os resultados das intervenções nos diferentes alvos de estereotaxia.

Natureza das anormalidades	Localização dos alvos das lesão / estimulação Apenas estimulação				
	Campo de Forel	Gpi	Voa	Vop / Vim	Núcleo subtalâmico de Luys
Tremor	++	++	-	+++	++
Rigidez	+++	+++	+++	+	+++
Bradicinesia	+	++	+ / -	-	+++
Alterações axiais	-	+ / -	-	-	++

resultado: excelente +++ moderado ++ regular + discutível +/- ineficaz-

A neuroestimulação com eletrodios implantados foi fundamentada no fato de a estimulação elétrica dos núcleos motores talâmicos com frequências elevadas, especialmente do Vim, resultava agudamente, em alívio do tremor; a estimulação do tálamo motor proporciona resultados semelhantes aos da talamotomia, a estimulação do GPi resulta em efeitos semelhantes aos da palidotomia¹⁶ e a estimulação do NST em seres humanos¹⁷ efeito semelhante à lesão do NST em macacos.

PROCEDIMENTOS ABLATIVOS

Talamotomia do núcleo ventrolateral do tálamo. Cooper⁷, em 1954 observou melhora do tremor após talamotomia do VL. A talamotomia interrompe o circuito mediador do tremor; seu mecanismo de ação não foi totalmente esclarecido, mas está provavelmente associado à diminuição da atividade neural autônoma nessa região assim como da via palidofugal e da aferência contralateral oriunda do cerebelo. A talamotomia da Voa interrompe as influências palidotálâmicas que trafegam pelo campo de Forel. A ablação das regiões posteriores do núcleo ventrolateral do tálamo (VL), ou seja do núcleo Vop e Vim é eficaz para controlar o tremor, a lesão do Voa para o controle

da rigidez, a lesão da região rostral do Voa para o controle da bradicinesia apendicular e a lesão associada dos núcleos Voa, Vop e Vim é eficaz no tratamento do tremor, da rigidez e, eventualmente, da bradicinesia apendicular. A talamotomia, entretanto, não proporciona melhora os sintomas axiais. A talamotomia do VL parece reduzir a progressão da doença. A talamotomia do VL alivia o tremor em até 91,5% dos casos; há recidiva em 5,6% dos casos durante os primeiros três meses e, em 10% a 20% dos casos durante o primeiro ou segundo ano após a operação. Pode haver progressão da rigidez durante os primeiros cinco anos pós-operatórios. Há registro de manutenção do efeito terapêutico em 60% dos casos em 10 a 15 anos¹⁸. Morbidade transitória, durando poucos dias, representada por confusão mental, hemiparesia, apraxia, disartria e abulia pode ocorrer até 80% dos casos; desequilíbrio, geralmente associado à hipotonia e à ataxia apendicular, manifestam-se em até 13% dos casos e disartria em 10% dos casos de talamotomia é realizada hemisfério dominante. Complicações permanentes representadas principalmente por hipofonia ocorrem em menos de 10% dos casos de cirurgia unilateral; disartria, afasia discreta e hipofonia ocorrem em até 18% dos casos de cirurgia bilateral. Taxa de óbito é de 0,3%.

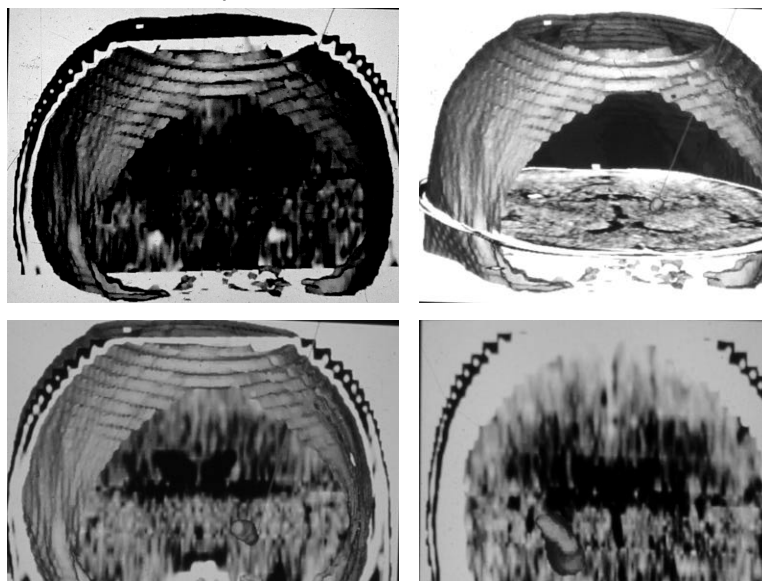


Figura 6. Reconstrução tridimensional da imagem da cápsula interna e do globo pálido em tempo real durante a execução do procedimento e da localização dos alvos estereotáxicos.

Talamotomia do núcleo ventral intermediário.

Os neurônios do Vim integram os impulsos sensitivo-motores envolvidos nos movimentos finos e atuam como marcapassos para os movimentos; pois apresenta atividade neuronal espontânea caracterizada por descargas rítmicas com o tremor contralateral.

A talamotomia do Vim; abole o tremor em cerca de 90% dos casos durante os primeiros dois anos após a operação e, em 57% em 10 anos; quando não recorre em três meses, os resultados geralmente são permanentes; caso recorra, nova intervenção pode ser programada. Há melhora da rigidez em 88% dos casos durante os primeiros dois anos pós-operatórios e, em 55% em 10 anos e melhora da discinesia induzida pela levodopa e a bradicinesia pode ser apenas temporariamente diminuída. Não modifica as anormalidades ipsilaterais à lesão, assim como os sintomas axiais.

A morbidade, geralmente temporária, é de 3% a 10% em casos de cirurgias unilaterais. É mais freqüente quando as cirurgias são realizadas no hemisfério dominante. Ocorrem anormalidades cerebelares temporárias em até 8,6% dos casos e confusão mental e ou comprometimento da concentração temporariamente durante algumas semanas em 10%. Parestesias e comprometimento da sensibilidade tátil, geralmente transitórias, sediadas na região perioral e na mão contralaterais podem manifestar-se em 1% a 2% dos casos. Em 8% dos doentes, as complicações podem ser persistentes.

Lesão da zona incerta ou campotomia de Forel. A lesão de zona incerta ou campotomia de Forel consiste da lesão das fibras palidofugais, dentato-talâmicas e proprioceptivas que se projetam no núcleo Vop, Voa e Vim. É muito eficaz para tratar tremor e rigidez. Proporciona resultados discretamente superiores às da talamotomia do núcleo VL ou do Vim. Hipotonia e hemiparesia são efeitos adversos em poucos doentes; movimentos coreoatetóicos e ou hemibalísticos transitórios podem ocorrer em até 1% a 3% dos casos devido à proximidade do NST e portanto pode ser parcialmente envolvido na área lesada.

Palidotomia. Segundo Johansson et al.¹⁹, Leksell⁶ em 1951 realizou a palidotomia ântero-dorso-medial e observou melhora da rigidez. Em 1956, a palidotomia ventro-posterior observando melhora do tremor, da rigidez e da bradicinesia. Hassler, em 1955 considera o núcleo ventro-lateral do tálamo o alvo de escolha no alívio das discinesias e da rigidez e do tremor. Spiegel, Wycis e Baird, em 1958 descreveram a

pálido-ansiotomia, técnica que proporcionava melhora do tremor em 71% dos casos, da rigidez em 80% e da bradicinesia em poucos casos, às custas de hemiplegia em 5% e de mortalidade em 2%. A palidotomia ventral-pósterio-lateral foi revivida em 1985 por Laitinen, que observou sua eficácia no tratamento do tremor, rigidez e especialmente da bradicinesia.



Figura 7. Controlador de inserção de microeletródios para registro profundo intraoperatório. Método atualmente utilizado para confirmação e refinamento funcional dos alvos em neurocirurgia funcional para movimentos anormais.

Palidotomia dorsomedial. O conceito de que atividade excitatória do STN no GPi e na SNr resulta em excessiva atividade inibitória pálido-talâmica e nigro-talâmica foi a razão do desenvolvimento da palidotomia para o tratamento de alguns aspectos da doença de Parkinson, como o controle do período *OFF*, do tremor, da rigidez, da distonia e das discinesias induzidas pela L-DOPA; proporciona melhora mais evidente da rigidez que do tremor. A palidotomia ventral posteromedial tem como objetivo a lesão da região sensitivo-motora do Gpi, e é eficaz no tratamento da rigidez, acinesia, discinesias induzidas pela levodopaterapia e do tremor. É indicada no tratamento de doentes em fases avançadas da doença, quando há predomínio da rigidez e da acinesia

não controladas com levodopa ou outras medicações antiparkinsonianas, em casos de intolerância a farmacoterapia e de discinesias induzidas pela levodoterapia. Tem a vantagem de poder ser realizada bilateralmente, em casos especiais, em ato operatório único. É contraindicada em doentes com dificuldades cognitivas e para tratamento de outras formas de parkinsonismo como a paralisia supranuclear progressiva, atrofia de múltiplos sistemas e degeneração estriatonigral; sua indicação deve ser evitada em doentes com menos de cinco anos de evolução, para possibilitar exclusão de outras doenças degenerativas. Resulta em melhora da rigidez em 76% a 92% dos casos, controla o tremor em 60% a 93% e a bradicinesia em 76% a 91%. A experiência com o procedimento bilateral é limitada. Há relatos de haver pouca melhora adicional da bradicinesia com o procedimento contralateral (em torno de 10%) às custas da recuperação pós-operatória mais alentecida e de maior morbidade²⁰. Quando indicada, a segunda cirurgia deve ser preferencialmente realizada após seis meses transcorridos da primeira cirurgia. Deve-se considerar a estimulação palidal, ipsilateralmente à palidotomia se **ocorrerem discinesias persistentes e refratárias, freezing** assimétrico, sintomas incapacitantes e anormalidades da marcha. Há ainda questões sobre o prognóstico, a longo prazo, e sobre a influência da palidotomia na progressão da doença de Parkinson.

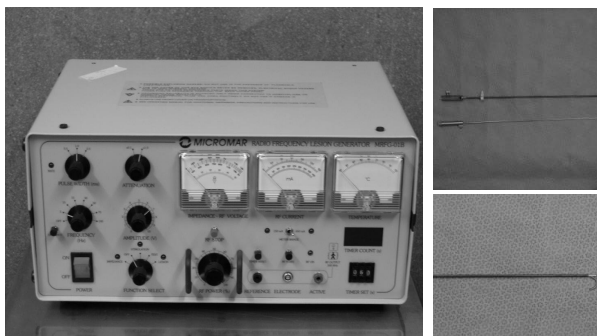


Figura 8. A - Fotografia do aparelho de gerador de radiofrequência que possibilita o registro da impedância tecidual, estimulação com frequência amplitude e comprimento variáveis e da indução de lesões térmicas dos alvos selecionados; B - Fotografia de eletródio (Micromar) de radiofrequência que permite a lesão de estrutura cerebral; C - eletródio com extremidade flexível e curva (Radionics).

Em ordem decrescente, as melhores indicações da palidotomia são: discinesias incapacitantes induzidas por drogas e > flutuações motoras > rigidez > bradicinesia > tremor > *freezing* > anormalidades da marcha.

Quadrantopsia ocorre em cerca de 3% dos casos e, hemiparesia transitória, em menos de 3%. O ganho de peso observado após a cirurgia é de origem desconhecida; talvez decorra da diminuição do consumo energético provocado pelas discinesias. A prevalência das alterações neuropsicológicas após palidotomia é controversa; alguns autores não observaram comprometimento estatisticamente significativo; outros observaram comprometimento da fluência semântica após o procedimento à esquerda e das habilidades construtivas visuo-espaciais após lesão à direita.

Lesão do núcleo subtalâmico de Luys. A lesão espontânea do núcleo NST resulta em melhora importante dos sinais parkinsonianos, às vezes, associadamente a hemibasilmo discreto e temporário. A escassez de dopamina no estriado resulta em redução do efeito inibitório da via palidal direta e em aumento da atividade da projeção estriatopalidal indireta no NST, o que implica em maior atividade excitatória do NST no GPi. Portanto, a interrupção da atividade do NST pode reduzir a hiperatividade do GPi e aliviar mais intensamente as anormalidades motoras que a lesão do GPi, tal como o revelam os modelos animais. Há risco maior de a lesão induzir hemibalismo em animais sadios. Aparentemente em indivíduos com DP ou em macacos com parkinsonismo, o hemibalismo é mais raro devido à degeneração das vias regulatórias do movimento; todos os sinais cardinais do parkinsonismo em macacos tratados com MPTP podem ser abolidos após a lesão do NST. A estimulação das regiões tremorogênicas do Vim, Vop e GPi pode bloquear os sinais oscilatórios anormais ou sobrepassar os sinais oscilatórios com frequência de sinal constante. Entretanto, o desenvolvimento de movimentos balísticos ou coréicos persistentes em animais limitou o interesse pela lesão do NST no tratamento da doença de Parkinson em seres humanos²¹, contrastando com o observado com a estimulação do NST.

NEUROESTIMULAÇÃO

Os procedimentos ablativos realizados em doentes com pouca reserva funcional ou quando aplicados bilateralmente associam-se a várias complicações neurológicas irreversíveis. Graças ao aperfeiçoamento de eletródios implantáveis, à miniaturização dos dispositivos de geração de corrente elétrica, ao desenvolvimento de equipamentos totalmente implantáveis com circuitos híbridos providos

de baterias, à possibilidade do uso de sistemas de programação não invasiva que controlam o comprimento de onda, a amplitude e a frequência dos estímulos e a combinação de acionamento de eletrodos multipolares aplicados nos alvos de lesão tornou a neuroestimulação amplamente aplicável mesmo em alvos não apropriados para ablação, como o núcleo subtalâmico de Luys; a natureza conservadora da neuroestimulação e a possibilidade de adaptação dos parâmetros elétricos às necessidades clínicas, torna-a instrumento seguro, pois apresenta complicações permanentes inferiores aos das cirurgias ablativas, especialmente em casos de DP. Segundo Teixeira²² no fim da década de 1950, a estimulação encefálica profunda crônica em humanos foi inicialmente aplicada nos núcleos sensitivos do tálamo e no mesencéfalo para tratamento da dor. De acordo com Teixeira² passou a ser aplicado no tratamento dos movimentos anormais em 1984 por Tasker e Siegfried¹⁵, Benabid et al.¹⁸, em 1998 trataram doentes com tremor decorrente de doença de Parkinson com a estimulação talâmica. Enquanto a estimulação do Vim revelou-se eficaz no tratamento do tremor, a do globo pálido revelou-se eficaz no tratamento da rigidez, oligocinesia, tremor e discinesias induzidas pela L-DOPA e do núcleo subtalâmico no tratamento de sintomas cardinais da doença de Parkinson incluindo as alterações axiais e cognitivas^{17,23}.

Bases fisiológicas da neuroestimulação.

Segundo Teixeira² a estimulação elétrica de alta frequência (superior a 100Hz) do tecido nervoso modifica a atividade de neurotransmissores e exerce efeito semelhante ao bloqueio da atividade espontânea da estrutura alvo³. Os mecanismos celulares da neuroestimulação são desconhecidos. Teoricamente, a estimulação em baixa frequência ativa neurônios e axônios vizinhos aos eletrodos ou inativa quando a frequência da estimulação é elevada. Os efeitos nas células podem ser diferentes daqueles dos axônios. A ativação das fibras pode ser tanto antidrômico como ortodrômico. Segundo estudo com PET, a estimulação efetiva do Vim em doentes com tremor causa alterações do metabolismo o que não é observado quando a estimulação é ineficaz; a alteração do metabolismo parece dever-se ao efeito antidrômico da estimulação. No GPi o resultado é de redução, e não o bloqueio, dos potenciais de ação de neurônios isolados situados até 3 mm do eletrodo, achado que deve ser mais provavelmente devido à ativação de terminações GABAérgicas que se projetam-se no GPi que ao bloqueio por despolarização dos neurônios

vizinhos. Os efeitos da estimulação crônica são ainda obscuros; há evidências de que a estimulação prolongada do Vim resulta apenas em discreta gliose ao redor do eletrodo. Em animais, a estimulação crônica do tálamo ventro-lateral resultou em proliferação sináptica no córtex motor; é provável que a remodelação sináptica também possa ocorrer em seres humanos.

Os alvos e a indução da neuroestimulação são os mesmos dos procedimentos ablativos, ou seja, o globo pálido ventral e posterior, os núcleos talâmicos Voa, Vop e Vim, a zona incerta e núcleo subtalâmico de Luys; a estimulação de unidades dentato e leminiscotalâmicas no tálamo é eficaz no tratamento do tremor, a neuroestimulação do pálido ventral póstero-medial é útil no tratamento da rigidez, bradicinesia, discinesias e, menos expressivamente, do tremor e, a neuroestimulação dos campos de Forel é útil no tratamento do tremor, rigidez, discinesias e, talvez, da oligocinesia e a estimulação do NST é eficaz no tratamento da rigidez, oligocinesia, tremor, discinesias e das anormalidades axiais.

Seleção de casos para neuroestimulação

A neuroestimulação deve ser considerada quando os doentes em que as condições mentais são adequadas para capacitá-los a participar de programas educacionais e que apresentam incapacidade moderada ou intensa gerada pela DP, apresentaram melhora mesmo que parcial, mas a terapia medicamentosa torna-se ineficaz, não é tolerada ou gera adversidades. A neuroestimulação é indicada obedecendo as mesmas condições do método ablativo ou seja, ocorrência de tremor, rigidez, bradicinesia ou discinesias secundárias a L-DOPA. Para muitas destas condições os alvos são similares aos dos métodos ablativos, ou seja no tálamo (VL) o globo pálido póstero-lateral e a zona incerta. Faz exceção a núcleo subtalâmico de Luys; cuja lesão ainda não pode ser realizada com segurança; este alvo proporciona alívio de todos os sintomas da DP incluindo as axiais (congelamento, marcha, posturas). A idade não é contraindicação para o procedimento; é necessário que o doente esteja em condições clínicas gerais e mentais satisfatórias para que a cirurgia seja indicada.

São inconvenientes da neuroestimulação, a necessidade do freqüente comparcimento do doente à unidade de assistência para regulação dos parâmetros de estimulação, a ocorrência de infecções que obrigam

a remoção do sistema e o tratamento com antibióticos, a erosão do tegumento que cobre o equipamento, deslocamento do eletródio, quebra do eletródio ou conexões, exaustão da bateria e defeito do gerador.

Estimulação talâmica. O núcleo Vim do tálamo integra impulsos sensitivomotores envolvidos nos movimentos finos; seus neurônios atuam como marcapassos para o tremor; apresentam atividade neuronal espontânea caracterizada por descargas rítmicas com o tremor parkinsoniano contralateral. A estimulação interrompe o circuito mediador do tremor no tálamo provavelmente porque reduz a atividade neuronal autônoma nessa região assim como antidromicamente da via palidofugal da aferência contralateral oriunda do cerebelo. Entretanto, a talamotomia do Vim causa disartria em 10% dos casos quando é realizada no hemisfério dominante, desequilíbrio em até 13% dos casos, alterações cognitivas (perda da iniciativa, redução da memória e da fluência da linguagem, em geral, temporárias. Entretanto, o número de complicações permanentes é elevado principalmente após procedimentos bilaterais 9%; são representados principalmente por hipofonia, disartria, afasia discreta e hipofonia em até 18%.

Portanto, a estimulação talâmica é indicada para tratar tremor seguindo os mesmos preceitos da indicação da talamotomia, ou seja, refratariedade ou intolerância à medicação, incapacidade suficiente para interferir nas atividades de vida diária e prática e quando o tremor torna-se o sinal mais proeminente e mais comprometedor da função; havendo predomínio de outros sintomas e sinais outros alvos devem ser eleitos. Há alívio do tremor após a estimulação do Vim em 64% a 100% dos doentes com doença de Parkinson durante período de tempo que varia de três a oito anos. A qualidade de vida nas escalas Schwab e England e UPDRS II melhora como consequência da função motora; especialmente o item relacionado à escrita que correlaciona invalidez ao tremor, é beneficiado. Não há relato de recidiva do tremor após seguimento de longo prazo em doentes assim tratados. Segundo Schurman et al.²⁴ o estado funcional melhora mais nos doentes submetidos a estimulação que nos doentes submetidos a talamotomia. Ocorre melhora do estado funcional em cerca de 65% dos casos²⁴. Reposicionamento dos eletródios podem ser necessários em até 5% das vezes, devido aos resultados insatisfatórios. São mais raras alterações de atenção e cognitivas²³.

Tabela 2. Comparação entre a talamotomia e a estimulação talâmica quanto a diversos aspectos.

	Talamotomia talâmica	Estimulação
Tremor	++++	++++
Outros sinais DP	-	-
Complicações	+	-
Reversibilidade	-	++++
Alterações parâmetros	-	++++
Custo do sistema	-	++++
Corpo estranho	-	++++
Troca fonte energia	-	++++

As complicações temporárias decorrentes do procedimento são raras. Algumas são semelhantes às da talamotomia e representadas pela ocorrência de hematoma no leito cirúrgico ou extra-cerebral, crises convulsivas, confusão mental, reações adversas relacionadas à estimulação (parestesias, distonia, desequilíbrio, disartria e infecções). Hematoma de pequena dimensão é observado em 3% dos casos, e geralmente não exercem efeito da massa (semelhante ao que ocorre em talamotomia); em 12% dos casos é detectado em exames de imagem de rotina. Em longo prazo, outros efeitos adversos descritos são parestesias contralaterais em 6% a 36%, distonia dos membros em 2% a 9%, anormalidades do equilíbrio em 3% a 8%, ataxia em 6%, fraqueza nos membros 4% a 8%²⁵ e disartria observando em 3% a 18% dos casos, ou seja, (51,7%) nos doentes submetidos à talamotomia contralateral e em 15% dos casos unilaterais; a estimulação contínua pode levar à tolerância fenômeno em cerca de 3,5% dos doentes resultando em perda de eficácia²⁶. As complicações “cerebelares gerais” correspondendo a disartria, ataxia e alterações da marcha são observadas em 26% dos casos¹³. Escalonamento de voltagem é observado em cerca de 1/3 dos doentes¹³. Óbitos são raros, ocorrendo em até 3% dos casos²². Complicações permanentes são raras. A complicação mais importante da estimulação talâmica é a disartria. As complicações observadas são reduzidas ou eliminadas quando a magnitude da estimulação é reduzida ou a estimulação interrompida; e são observadas em cerca de 1/3 dos doentes submetidos previamente à talamotomia contralateral e mais freqüente em casos de estimulação bilateral. Apesar dos efeitos colaterais serem reversíveis, muitos doentes preferem manter a neuroestimulação uma vez que a melhora do tremor sobrepassa o desconforto dos efeitos colaterais. Em doentes com tremor bilateral a estimulação talâmica no hemisfério dominante pode ser combinada à talamotomia no hemisfério não dominante, mas a

morbidade associada à talamotomia provavelmente reduz a vantagem desse procedimento²⁵. Devido ao fato da estimulação núcleo subtalâmico melhorar todos os sintomas do doente com DP, a estimulação talâmica é menos utilizada. Na Divisão de Neurocirurgia Funcional do Hospital das Clínicas da Faculdade de

Medicina da Universidade de São Paulo os eletródios são implantados no núcleo subtalâmico, e são posicionados de modo a fazer contato com o núcleo Vop quando houver necessidade de resgate do controle do tremor o mesmo sistema de estimulação pode ser utilizado.

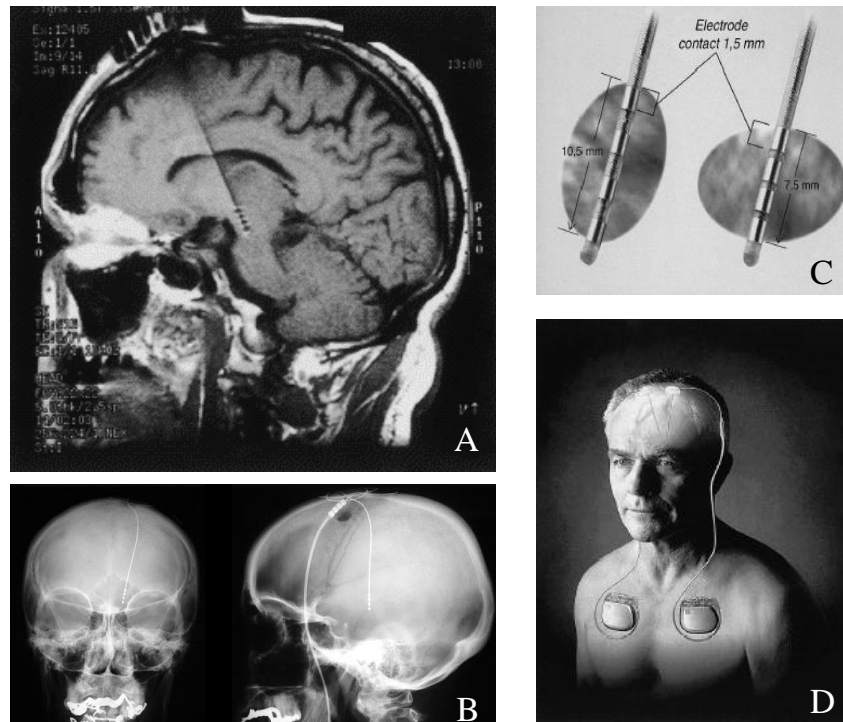


Figura 9. A - Ressonância magnética em corte sagital encefálica de paciente com implante de eletródio implantado no núcleo subtalâmico; B - Radiografia do mesmo paciente; C - Representação artística da extremidade intracraniana do eletródio; D - Representação artística de geradores de pulsos elétricos que via cabo é acoplado ao eletródio implantado no interior do encéfalo. Através de telemetria não invasiva é possível determinar parâmetros de estimulação.

Estimulação palidal. A estimulação palidal ativa o córtex motor e reproduz fisiologicamente o que ocorre após a lesão do GPi ou seja, resulta em melhora da rigidez, bradicinesia, tremor e discinesias conduzidas pela L-DOPA em 88% dos casos mas sem as complicações características da neuroablação^{17,18,27}; a melhora observada nas escalas motoras do UPDRS varia de 11% a 70%, valores, portanto semelhantes aos observados após a palidotomia unilateral^{23,28}. A percentagem diária em que o indivíduo permanece na fase *ON* aumenta consideravelmente. Embora possa ocorrer melhora das alterações axiais, esta observação ainda é matéria é controversa. A maioria dos doentes mantém a dose da L-DOPA e alguns necessitam elevar o montante diário da medicação^{16,27}. Há relato de melhora do estado mental após a estimulação palidal.

O alvo da estimulação é o mesmo da lesão, ou seja o GPi ventral-pósterio-lateral⁵, região que, segundo estudos eletrofisiológicos, corresponde ao território sen-

sitivo-motor do globo pálido, onde a atividade neuronal é modificada pela movimentação ativa ou passiva. Há evidências de que a estimulação de regiões mais anteriores que a que usualmente é alvo de lesão proporciona resultados mais apropriados.

Tabela 3. Comparação entre a palidotomia e a estimulação palidal quanto a diversos aspectos.

	Palidotomia	Estimulação palidal
Melhora sinais parkinsonianos	++++	++++
Discinesia	++++	++++
Estado mental	déficit cognitivo?	melhora
Complicações	++	+
Custo	+	++++
Visitas / ajustes	<	>
Reversibilidade	-	++++

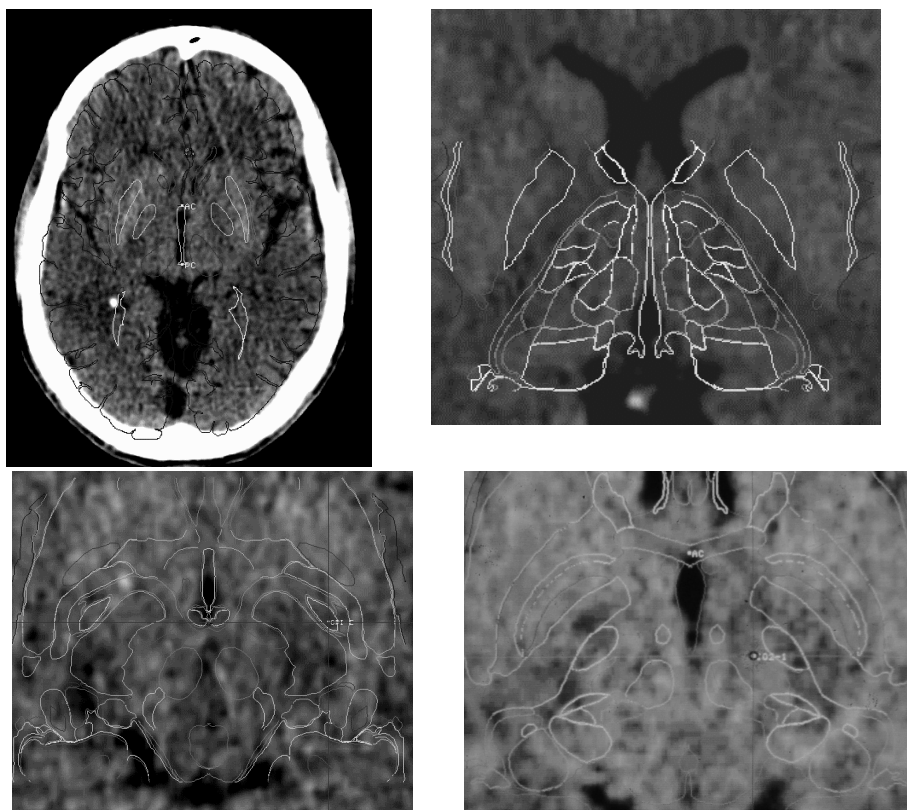


Figura 10. Fusão das imagens da estereotomografia com a dos atlas de estereotaxia em que se podem localizar as estruturas talâmicas, globo pálido, campo de Forel, núcleo subtalâmico de Luys são os alvos do procedimento.

Estimulação do núcleo subtalâmico de Luys

Sob o prisma fisiopatológico o NST é o melhor alvo de estimulação quando se visa à melhora das anormalidades moduladas pelas conexões do NST com os núcleos pedunculopontinos; foi relatada melhora de todos sintomas motores parkinsonianos, inclusive das anormalidades axiais após a estimulação desta estrutura. A estimulação elétrica proporciona os mesmos resultados da lesão do NST, mas é mais segura e reversível, o que o torna o procedimento de escolha para manipulação dos doentes com DP^{17,23}. Estudos realizados com PET demonstraram que em doentes beneficiados, ocorre aumento do fluxo sanguíneo na área motora suplementar, cíngulo e córtex pré-frontal dorso-lateral¹⁴, durante a estimulação do NST. Essas alterações são mais pronunciadas que quando da estimulação do GPi; e não altera o fluxo no córtex pré-frontal dorso-lateral como ocorre em casos de estimulação do NST; é provável que esta modificação na atividade cortical seja devida ao fato de o NST ativar neurônios da região reticular do núcleo subtalâmico. A estimulação pode inibir diretamente neurônios do NST, reduzir a ativação do GPi e ativar antidromicamente as projeções do NST no GPe e nos

colaterais inibitórios destinados aos núcleos da base que dão origem a projeções para outras estruturas. Além disso, a estimulação na região NST também pode ativar diretamente nas fibras palidotálâmicas e nigrotálâmicas que são justapostas ao NST. Não apenas o tremor, rigidez e acinesia, mas também os sintomas axiais como o congelamento, anormalidades de marcha e do equilíbrio são efetivamente aliviados, assim como, os fenômenos da fase *OFF* induzidos por drogas²⁵. A estimulação do NST em doentes com oligocinesia e rigidez intensa resultou em melhora dos componentes motores do UPRDS três meses após o procedimento de 42% a 82% (57,9%); essa melhora é comparável ou superior aos resultados da palidotomia unilateral¹⁹. A melhora da acinesia após um ano varia de 12,7% a 55,9%²⁵. No estudo de Moro et al.²⁵ ocorreu 33,3% de melhora no desempenho da fala, 85,6% do tremor, 62,5% da rigidez, 42,9% da marcha e 35,3% da estabilidade postural na fase *OFF*. O uso de neuroestimulação durante a noite melhora a mobilidade do doente e o sono e reduz a distonia matinal. A distonia da fase *OFF* também desaparece. Isto significa que o procedimento melhora a qualidade de vida dos doentes segundo várias escalas

adotadas²⁵. A estimulação do NST não alivia a discinesia induzida pela L-DOPA ao contrário do que ocorre com a palidotomia; os doentes geralmente re-

duzem a dose diária da L-DOPA; de 40% a 100%^{18,25} resultando de forma indireta, melhora dessa sintomatologia.

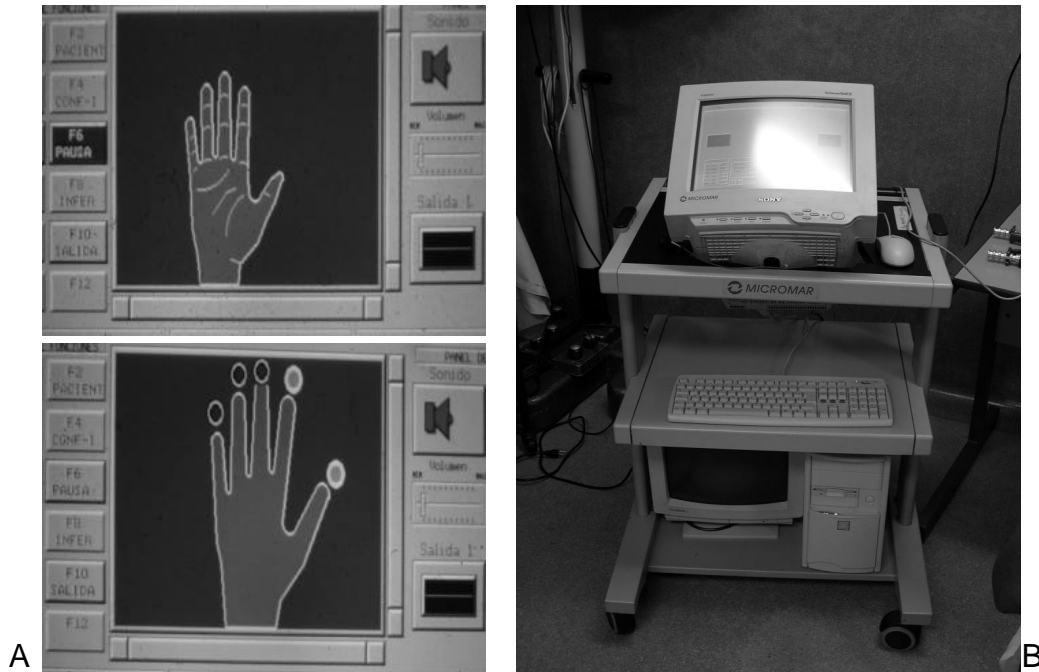


Figura 11. Avaliação dos doentes candidatos a neurocirurgia. Além das escalas padronizadas incluindo a UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale), de qualidade de vida e análise gráfica do movimento de modo a quantificar a condição motora do paciente (A); (B) Equipamento analisador de movimento Micromar proporciona análise das características de toque, velocidade, propósito do movimento e ocorrência de tremores. Avaliação da marcha pode ser realizado em laboratório de marcha.

É provável que a lesão ou a estimulação NST proteja a porção compacta da substância negra contra a degeneração, pois reduz a liberação de aminoácidos excitatórios (ácido glutâmico) naquela região por fibras nele oriundas. Hematoma intracraniano pode ocorrer em 2% dos doentes e confusão mental durante alguns dias em até 15%²⁶. Dentre outros efeitos colaterais da estimulação do NST destacam-se: movimentos coréicos ou balísticos no pescoço ou membros contralaterais quando os parâmetros de estímulos são elevados e que geralmente se reverte quando os parâmetros são reduzidos ou a estimulação desativada^{25,26}, hemibalismo em menos de 1% dos casos agudos que geralmente resolve-se em 24 horas. O balismo pode, entretanto manifestar-se quando os parâmetros de estimulação são semelhantes aos que proporcionam alívio da sintomatologia. Ocorre aumento do consumo de energia necessário para manter a eficácia com o passar do tempo²⁵. Em alguns casos, movimentos hemibalísticos podem ocorrer e são discretos e não debilitantes²⁹.

Tabela 4. Comparação entre os diferentes sítios de estimulação para tratamento dos diversos sintomas da doença de Parkinson e demais aspectos.

	STN	GPi	Vim
Tremor	+++	++	+++
Acinesia	+++	++	0
Rigidez	+++	++	+
Marcha	+++	++	0
Discinesias	-ou + (curto prazo) ++ (+) (longo prazo)	+++	+ (++) Voa)
Off- distonia	+++	++	0 / +
Redução de L-dopa	+++	+ / 0	+ / 0
Dificuldade de manejo PO	Grande	Mínimo	Mínimo
Consumo de bateria	Baixo	Grande	Baixo a moderado
Cognição	+++	++	-

NEUROTRANSPLANTE

A doença de Parkinson é caracterizada histopatologicamente pela degeneração de neurônios dopaminérgicos que, da substância negra, projetam-se no núcleo caudado e putâmen. Inicialmente, os doentes apresentam melhora funcional com a administração de levodopa ou agonistas dopaminérgicos; a médio prazo, entretanto, os neurônios perdem a capacidade de converter a levodopa em dopamina e os efeitos adversos da medicação, especialmente representados pela condição *ON-OFF*, tornam-se expressivos, o que limita o seu emprego em muitos casos. Isto significa que é lógico tratar a doença de Parkinson com a restauração anatômica das estruturas degeneradas com implante de tecidos capazes de produzir neurotransmissores necessários para a função neural nas estruturas deles carentes⁴.

O emprego de células embrionárias homólogas, células heterólogas cultivadas de animais, células amitóticas de tumores produtores de neurotransmissores e neurohumores, células-tronco autólogas e cultivadas e tratadas com técnicas de engenharia genética, são possibilidades promissoras no tratamento de neuropatias degenerativas, incluindo a DP. Entretanto, muitas questões ainda necessitam ser solucionadas para que os implantes neurais sejam assimilados no tratamento da doença de DP incluindo o papel dos transplantes na recuperação funcional, os mecanismos pelos quais neurônios incorporados ao encéfalo dos hospedeiros contribuem para a melhora funcional, como os fatores tróficos promovem melhora funcional, quais fatores tróficos são envolvidos, quais são as melhores fonte de células para o procedimento e se células que induzem regeneração são diferentes daquelas envolvidas no processo degenerativo. A maioria dos estudos utilizou vários tecidos neurais ou paraneurais para transplantes. Tanto enxertos de tecidos dopaminérgicos como paraneurais da medula adrenal ainda não se revelaram eficazes no tratamento da DP; em roedores e em primatas não humanos e humanos, as células cromafins adrenais não sobrevivem apropriadamente no parênquima estriatal. A sobrevivência é boa em espécies não-humanas quando o tecido implantado é tratado com fator de crescimento nervoso (FCN) ou co-enxertado com células produtoras de FCN. A melhora funcional observada com implante de tecido fetal mesencefálico é mais consistente e mais prolongada que com o implante

de tecido da medula adrenal; tecido mesencefálico embrionário é mais viável e após o implante, sua eficácia é melhor. Há dúvidas se o tecido embrionário pode constituir uma boa fonte de dopamina ou de fatores neurotróficos. Os efeitos tróficos são mais evidentes em camundongos jovens tratados com MPTP em que não há destruição de neurônios da substância negra, que em camundongos idosos em que o agente tóxico é mais lesivo, mas há apenas redução da capacidade de sintetizar dopamina. O brotamento também é observado em macacos com DP gerado pela MPTP. Ocorre síntese de tirosina hidroxilase em macacos após a administração de MPTP, que induz lesão de aproximadamente 50% dos neurônios da substância negra, de modo que considerável proporção deles ainda mantém a capacidade de responder a influências tróficas. Em dois doentes em que a resposta trófica foi observada havia população considerável de neurônios viáveis no mesencéfalo ventral; nos demais, havia poucos neurônios contendo melanina na substância negra. Esses dados indicam que se o objeto do tratamento com implante de tecido fetal é o aumento da atividade dopaminérgica por mecanismos tróficos nos neurônios dopaminérgicos remanescentes, ou seja, apenas os doentes que apresentam população residual significativa de neurônios dopaminérgicos seriam candidatos a esse tipo de tratamento. Questões biológicas e éticas não solucionadas limitam o seu uso na prática clínica. As linhagens celulares desenvolvidas com finalidade de liberar neurotransmissores específicos ou fatores de crescimento apresentam várias vantagens em relação a outras fontes doadoras. Demonstrou-se que células modificadas para produzir FCN são capazes de prevenir a morte de neurônios colinérgicos basais do telencéfalo que se degeneram após a transecção do fórnix. Fibroblastos modificados para produzir dopamina atenuam a alteração motora em modelos parkinsonianos em ratos. Entretanto, vários estudos demonstram a dificuldade de se transformar geneticamente células para produzir dopamina, uma vez os genes para muitas enzimas ao longo da biossíntese de catecolaminas necessitam ser inseridos para produção de dopamina. Os riscos destes procedimentos de tecidos heterólogos tratados incluem oncogênese, infecções virais e priônicas. Há também preocupação quanto à duração da expressão genética. O encarceramento de colônias celulares em resinas de acrílico para isolar tecidos implantados e que permitam o livre trânsito de nutrientes, excretas e de neurohumores e neurotransmissores e que

impeçam a afluência de elementos responsáveis pela rejeição supririam os preceitos biológicos e éticos relacionados aos transplantes embrionários. Por fim, é provável que em futuro próximo, células e tronco

autólogos passarão a serem implantadas no parênquima encefálico com a finalidade de suprir neurotransmissores e fatores tróficos para neurônios em degeneração.

Teixeira MF, Fonoff ET. Neurosurgical treatment of movement disorders. *Rev Med (São Paulo)*. 2004 jan.-jun.;83(1-2):1-16.

ABSTRACT: In this chapter the authors present a historical background of surgical treatment for Parkinson disease, its main indications, considering since the classical neuroablative procedures (pallidotomy and thalamotomy), modern techniques of deep brain stimulation and, more recently, perspectives about neural transplantation and the protocols of stem cell transplantation.

KEY WORDS: Parkinson disease/surgery. Cell transplantation.

REFERÊNCIAS

1. Meneses MS. A estereotaxia. In: Meneses MS, Teive HAG, editores. *Doença de Parkinson*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. Cap. 35, p.248-53.
2. Teixeira MJ. Estimulação cerebral profunda. In: Meneses MS, Teive HAG, editores. *Doença de Parkinson*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. Cap. 40, p.299-309.
3. Merello M, Nouzeilles MI. Cirurgia do globo pálido: lesão ou estimulação? In: Meneses MS, Teive HAG, editores. *Doença de Parkinson*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. Cap. 41, p.310-25.
4. Teixeira MJ. Neurotransplante. In: Meneses MS, Teive HAG, editores. *Doença de Parkinson*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. Cap. 42, p.326-37.
5. Teive HAG, Meneses MS. Histórico. In: Meneses MS, Teive HAG, editores. *Doença de Parkinson*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. Cap. 2, p.3-8.
6. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand*. 1951;102(4):316-9.
7. Cooper IS. Procaine injection of the globus pallidus in Parkinsonism. *Psychiatr Q*. 1954;28(1):22-3.
8. Svnilson E, Torvik A, Lowe R, Leksell L. Treatment of parkinsonism by stereotatic thermolesions in the pallidal region. A clinical evaluation of 81 cases. *Acta Psychiatr Scand*. 1960;35:358-77.
9. Okuma T, Shimazono Y, Fukuda T, Narabayashi H. Cortical and subcortical recordings in non-anesthetized and anesthetized periods in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1954;6(2):269-86.
10. Guiot G, Brion S. Treatment of abnormal movement by pallidal coagulation. *Rev Neurol (Paris)*. 1953;89(6):578-80.
11. Cooper IS. Chemical blocking of the globus pallidum and the thalamus in Parkinson syndrome and juvenile hyperkinetic syndromes. *Klin Wochenschr*. 1959 Apr 15;37(8):417-32.
12. Cotzias GC. L-Dopa for Parkinsonism. *N Engl J Med*. 1968;278(11):630.
13. Tasker RR. Deep brain stimulation is preferable to thalamotomy for tremor suppression. *Surg Neurol*. 1998;49:145-54.
14. Sá DS, Sá PND, Lang AE. Indicações clínicas para a cirurgia. In: Meneses MS, Teive HAG, editores. *Doença de Parkinson*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. Cap. 36, p.254-59.
15. Arruda WO, Meneses MS. Fisiologia dos núcleos da base e estruturas correlatas. In: Meneses MS, Teive HAG, editores. *Doença de Parkinson*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. Cap. 4, p.22-32.
16. Gross C, Rougier A, Guehl D, Boraud T, Julien J, Bioulac B. High-frequency stimulation of the globus pallidus internalis in Parkinson's disease: a study of seven cases. *J Neurosurg*. 1997;87:491-8.
17. Limousin P, Greene J, Pollak P, Rothwell J, Benabid AL, Frackowiak R. Changes in cerebral activity pattern due to subthalamic nucleus or internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1997;42:283-91.
18. Benabid AL, Benazzouz A, Hoffmann D, Limousin P, Krack P, Pollak P. Long-term electrical inhibition of deep brain targets in movement disorders. *Mov Dis Soc*. 1998;13:(Suppl 3):119-25.
19. Johansson F, Malm J, Nordh E, Hariz M. Usefulness of pallidotomy in advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62:125-32.
20. Lang AE, Lozano A, Duff J, Tasker R, Miyasaki J, Galvez-

- Jimenez N, Hutchison W, Dostrovsky J. Medial pallidotomy in late-stage Parkinson's disease and striatonigral degeneration. The Basal Ganglia and new approaches for Parkinson's disease. In: Obeso JA, DeLong MR, Cohe CD, Marsden editors. *Advances in neurology*, v. 74. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
21. Starr PA, Vitek JL, Bakay ERA. Deep brain stimulation for movements disorders. *Surgical treatment of movement disorders. Neurosurg Clin North Am.* 1998;9:381-402.
22. Teixeira MJ. Estimulação elétrica do sistema nervoso. In: Teixeira MJ, Braum Filho, JL, Marquez JO, Lin TY, editors. *Dor – contexto interdisciplinar.* Curitiba: Editora Maio; 2003. p.827-34.
23. Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M. Multicentre european study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66:289-96.
24. Schuurman PR, Andries BD, Bossuyt PMM, Bonsel GJ, Van Someren EJW, Merkus MP, Speelman JD. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med.* 2000;342:461-8.
25. Moro E, Scerrati M, Romito LMA, Roselli R, Tonali P, Albanese A. Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. *Neurology.* 1999;53:85-90.
26. Pollak P, Benabid AL, Limousin P, Benazzouz A. Chronic intracerebral stimulation in Parkinson's disease. In: Obeso JA, DeLong MR, Ohye C, Marsden CD, editors. *Advances in neurology*, v. 74. The Basal Ganglia and new surgical approaches for Parkinson's disease. Philadelphia: Raven; 1997. p.213-20.
27. Pahwa R, Wilkinson S, Smith D, et al. High-frequency stimulation of the globus pallidus for the treatment of Parkinson's disease. *Neurology.* 1997;49:249-53.
28. Fazzini E, Dogali M, Stereo D, et al. Stereotactic pallidotomy for Parkinson's disease: a long-term follow-up of unilateral pallidotomy. *Neurology.* 1997;48:1273-7.
29. Davis KD, Taub E, Houle S, Lang AE, Dostrovsky JO, Tasker RR, et al. Globus pallidus stimulation activates the cortical motor system during alleviation of parkinsonian symptoms. *Nat Med.* 1997;3:671-4.