



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Neurocirurgia

### **Estimulação Cerebral Profunda e Distonia – Experiência do Grupo de Cirurgia Funcional do CHULN-HSM**

Filipe Wolff Fernandes

---

**JULHO'2019**



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Neurocirurgia

### **Estimulação Cerebral Profunda e Distonia – Experiência do Grupo de Cirurgia Funcional do CHULN-HSM**

Filipe Wolff Fernandes

**Orientado por:**

Manuel Herculano Melo de Carvalho

---

**JULHO'2019**

## Resumo

*Objectivos:* caracterizar uma amostra de doentes com distonia submetidos a estimulação cerebral profunda no Globus Pallidus interno (ECP-GPi) e avaliar dados relativos ao procedimento, à sua eficácia e segurança.

*Materiais e métodos:* foram incluídos todos os doentes submetidos a ECP-GPi entre 2010 e 2019, avaliando as suas características demográficas, nosológicas, coordenadas estereotáxicas, parâmetros de estimulação. Foi avaliado o benefício clínico através da diferença das pontuações de Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale pós- e pré-operatórias e do número de doentes que se manteve sob ECP. Os efeitos adversos (EA) foram agrupados em cirúrgicos, relacionados com o *hardware* e relacionados com a estimulação, e comparados com o descrito na literatura. Também se correlacionou o tamanho electrofisiológico do GPi com a presença de efeitos piramidais.

*Resultados:* foram estudados 45 doentes, com média de idade de início da doença de  $19,8 \pm 21,4$  anos, idade na altura da cirurgia de  $36,1 \pm 19,5$  anos e da doença até cirurgia foi  $16,2 \pm 14,5$  anos, havendo mais casos de distonia generalizada (77,8%), mais de distonia isolada (73,3%) e mais casos de distonias adquiridas (51,1%). Avaliou-se um benefício clínico de 45,8% da componente motora e 48,5% na incapacidade, e 88,9% dos doentes manteve-se sob ECP. Houve 71,1% de doentes com EA, com 60% relacionados com estimulação, 17,8% relacionados com *hardware* (sobretudo disfunção de *hardware*, 11,1%) e 17,8% cirúrgicos (sobre perioperatórios 15,6%). Não houve correlação significativa entre o tamanho electrofisiológico do GPi e o aparecimento de efeitos piramidais.

*Conclusão:* o grupo de cirurgia funcional do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Hospital de Santa Maria demonstrou que a ECP-GPi é um procedimento eficaz e seguro na distonia, sendo comparável à literatura e representativo num contexto real e prático. A interpretação dos resultados é dificultada pela variabilidade das definições e classificações de dados associados à ECP na literatura.

**Palavras-chave:** neurocirurgia funcional – distonia – estimulação cerebral profunda – efeitos adversos

**O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML**

## **Abstract**

*Objectives:* The aim of this study was to describe a sample of patients with dystonia that underwent pallidal deep brain stimulation (GPi DBS) and to retrospectively assess procedure-related data, stimulation parameters and clinical and safety outcomes.

*Methods:* patients that underwent DBS GPi between 2010 and 2019, evaluating its demographic and nosologic characteristics, stereotactic coordinates, stimulation parameters, its clinical benefit with the baseline and 6-month postoperative Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale scores and the number of patients maintained on DBS GPi. The adverse effects (AE) were evaluated, grouping them into surgical, hardware-related and stimulation-related, comparing them with the literature. The electrophysiological size of GPi was correlated with the presence of pyramidal effects.

*Results:* we studied 45 patients, with mean age of onset  $19,8 \pm 21,4$  years, age on surgery  $36,1 \pm 19,5$  years and follow-up until surgery  $16,2 \pm 14,5$  years, with more cases of generalized dystonia (77,8%), isolated dystonia (73,3%) and acquired dystonia (51,1%). There was a mean motor and disability improvement of 45,8% and 48,5%, respectively, and 88,9% still maintain DBS treatment. AE occurred on 71,1% patients, 60% stimulation-related, 17,8% hardware-related (mostly hardware dysfunction, 11,1%) and 17,8% were surgical (mostly perioperative, 15,6%). There was no correlation between the electrophysiological size of GPi and the appearance of pyramidal effects.

*Conclusions:* the functional surgery group of Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Hospital de Santa Maria demonstrated that DBS on GPi is an effective and safe procedure in dystonia patients, being comparable to the literature and representative on a real and practical context. The definition and classification variability of the DBS-related data on the literature limits the interpretation of the results.

**Key words:** functional neurosurgery – dystonia – deep brain stimulation – adverse effects

**O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML**

# Índice

Abreviaturas .....	4
Introdução .....	5
Procedimento cirúrgico.....	7
Justificação do trabalho .....	9
Material e métodos .....	10
Amostra.....	10
Benefício clínico.....	10
Estudo de parâmetros cirúrgicos.....	11
Avaliação de Efeitos adversos.....	11
Análise estatística.....	11
Resultados .....	12
Amostra de estudo.....	12
Benefício e parâmetros de estimulação.....	15
Coordenadas, Parâmetros de estimulação e cirúrgicos.....	16
Efeitos adversos.....	17
Correlação tamanho electrofisiológico do GPI e efeitos adversos piramidais.....	20
Discussão .....	21
Conclusão .....	28
Agradecimentos .....	29
Bibliografia.....	30
Anexos.....	36

## **Abreviaturas**

BFMDRS – Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale

BFMDRS-D – Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale Disability

BFMDRS-M – Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale Motor

CHULN-HSM – Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Hospital de Santa Maria

DP – Desvio Padrão

EA – efeitos adversos

ECP – Estimulação cerebral profunda

F-GATIR – *Fast Gray Matter Acquisition T1 Inversion Recovery*

FTL – *Ferritin Light Chain*

GNAO1 – *G protein subunit alpha o1*

GPi – Globus pallidus interno

Mdn - Mediana

MR – Micro-registo

RM-CE – Ressonância Magnética Crânio-Encefálica

PANK2 – *Panthothenate kinase 2*

TAC-CE – Tomografia Axial Computorizada Crânio-Encefálica

TE – Tamanho electrofisiológico

VAT – Volume de activação tecidual

VPS13A – *Vacuolar Protein Sorting 13 Homolog A*

## Introdução

A distonia é uma perturbação motora que se manifesta pela presença de movimentos involuntários induzidos pela contração anómala de músculos ou grupos musculares, sustentadas ou intermitentes, que provocam posturas anormais. A distonia muitas vezes é iniciada ou agravada por acções voluntárias e associada à activação muscular *overflow*. De acordo com a classificação actual (Albandese et al. 2013), a distonia é classificada num sistema de dois eixos: o eixo I baseia-se nas manifestações clínicas (idade de início; distribuição anatómica; padrão temporal e características associadas) e o eixo II baseia-se na etiologia da doença [1].

A terapêutica disponível para distonia tem como objectivo o alívio sintomático dos movimentos e posturas anormais, dor, desconforto e permitir uma maior funcionalidade das regiões afectadas. O tratamento inicial é médico, que inclui medidas farmacológicas como anticolinérgicos, terapêutica dopaminérgica (nos casos de distonia responsiva à levodopa), terapêutica antidopaminérgica, relaxantes musculares e toxina botulínica [2], apesar de se associar a uma eficácia limitada e efeitos adversos (EA) que podem ser significativos [3]. A cirurgia de estimulação cerebral profunda (ECP) tornou-se uma revolucionária opção terapêutica para distonias graves e refractárias à terapêutica médica [4]. A ECP representa uma intervenção ajustável e reversível que utiliza impulsos eléctricos que podem alterar sinais neuronais em regiões cerebrais subcorticais específicas para reverter sintomatologia de uma dada patologia [5]. Esta modalidade terapêutica tornou-se preferencial ao ultrapassar as limitações dos procedimentos ablativos (p.e. rizotomia, talamotomia e/ou palidotomia) por 1) ter efeitos de estimulação reversíveis e com boa margem de segurança, 2) o estímulo ter potencial de ser ajustável e 3) as intervenções bilaterais poderem ser realizadas com segurança [6]. No caso da distonia, o alvo primário é o *globus pallidus* interno (GPi), embora estejam também estudados outros alvos eficazes, como o núcleo ventral intermédio do tálamo e núcleo subtalâmico. [7].

O GPi mostrou boa eficácia e tolerabilidade em casos de distonia primária generalizada e segmentar e cervical [8-10]. A ECP também demonstrou ser eficaz e segura nos casos de distonia-mioclonia e distonia tardia [11]. O benefício da distonia secundária ainda é discutível, o que também se justifica pela sua variabilidade etiológica e fenotípica [12]. Além disso, existe evidência crescente para o uso do núcleo subtalâmico como alvo, por também ser eficaz, por estar associada a menor bradicinesia

como efeito secundário, e por necessitar de menor voltagem comparativamente ao GPI [13,14].

A ECP é uma intervenção que trata sintomas, visando melhorar a qualidade de vida dos doentes, e esta tem sido melhorada, em grande parte, pela evicção de EA [15]. Não existe uma classificação universal de EA associados a ECP [17]. Habitualmente podemos dividir os EA em 1) cirúrgicos, 2) relacionados com o *hardware* e 3) relacionados com a estimulação, sendo os últimos dois grupos aqueles que são vigiados e abordados a longo-prazo [18]. Dentro dos EA cirúrgicos, a complicação mais temida é a hemorragia intracerebral, que se pode associar a graves sequelas neurológicas [19]. Os efeitos relacionados com *hardware*, ainda que pouco frequentes, podem resultar em deterioração aguda da doença [20] e sabe-se que a experiência do centro em ECP pode reduzir a incidência destas complicações [21]. Os EA relacionados com a estimulação devem-se à activação eléctrica de estruturas neuroanatômicas vizinhas e da própria interferência no alvo estimulado [22], sendo exemplos as perturbações da fala [18,23] (mais comum, especialmente disartria, por activação da cápsula interna), hipo/bradicinesia e fosfenos [22].

Apesar do atraente benefício, a interpretação da literatura relativamente aos efeitos da ECP na distonia mantém-se dificultada por 1) diferença entre metodologias dos vários estudos, incluindo protocolo cirúrgico, parâmetros de estimulação e seguimento, 2) variabilidade nos critérios de selecção, incluindo a idade na data da cirurgia, 3) diversidade e complexidade dos subtipos de distonia e 4) variabilidade na avaliação da resposta à ECP [12]. A própria avaliação das intervenções terapêuticas pode ser problemática pois 1) a distonia e os seus efeitos são difíceis de quantificar, 2) a distonia apresenta diferentes etiologias, distribuições anatómicas e manifestações clínicas heterogéneas, 3) o facto de alguns doentes (cerca de 20%) poderem ter remissões espontâneas sem qualquer intervenção, ainda que transitórias, 4) o seguimento ser demasiado curto para avaliar o benefício, 5) a maioria dos estudos, mesmo que controlados, incluírem poucos doentes, dada a raridade desta patologia [2]. Um factor que contribui para a dificuldade da investigação sobre este assunto é ainda a incerteza relativamente ao mecanismo biológico [24]. Mesmo com a evolução do conhecimento biológico sobre os possíveis mecanismos da ECP, não está ainda completamente esclarecido o seu modo de acção [4].

De entre as doenças potencialmente tratáveis por ECP, a distonia destaca-se por 1) ser um grupo sindromático com heterogeneidade clínica e genética consideráveis que influenciam a resposta a ECP [3,24], 2) apresentar maior latência para a resposta terapêutica comparativamente a outras doenças do movimento, o que dificulta o ajuste terapêutico com base na resposta clínica [4] e 3) necessitar de voltagem superior à geralmente usada para outras doenças do movimento, como doença de Parkinson e tremor essencial [24].

## **Procedimento cirúrgico**

Todos os doentes foram operados no CHULN-HSM, de acordo com os protocolos da instituição com doentes sob anestesia geral. No dia da cirurgia, com anestesia geral, é colocado o quadro estereotáxico *Leksell Stereotactic System*® (Elekta, Stockholm) e é realizada uma TAC-CE com o mesmo. A selecção do alvo na região póstero-ventral do GPi é realizada pela equipa multidisciplinar através da fusão das sequências T2, ou mais recentemente, F-GATIR com a TAC-CE pré-operatória com e sem quadro estereotáxico através do *StealthStation Surgical Navigation System*® (Medtronic, Minneapolis). Ainda se define a trajectória, de forma a evitar sulcos, vasos e ventrículos e o primeiro lado em que deve ser colocado o eléctrodo, tendo em conta os dados clínicos do planeamento. A profilaxia antibiótica é feita com 2g de cefazolina 2 horas antes da cirurgia e reforça-se com 1g nas cirurgias com mais de 4 horas de duração. Após implantação do primeiro eléctrodo, é administrada também teicoplanina.

Na cirurgia, com o doente em decúbito dorsal com a cabeça levantada, sob anestesia geral (nesta não são empregues curarizantes e é monitorizada o índice bispectral), é feita uma incisão em meia lua frontal, seguida de uma trepanação (cerca de 14mm) e colocação de um *Stim-Loc*® (Medtronic, Minneapolis). Faz-se a abertura dural com colocação de cola biológica, de forma a evitar o fenómeno de *brain-shift*. Seguidamente, procede-se ao micro-registo (MR) com uma a cinco trajectórias com apoio de uma Ben Gun (Microdrive). Um padrão típico discernível no MR do GPi não existe, pelo que se procuram transições de actividade neurofisiológicas entre putamen, GPe e GPi, e com base nessa localização funcional são seleccionados dois pontos de estimulação no GPi. Depois do mapeamento neurofisiológico, faz-se o teste da macro-estimulação que, no caso da distonia, procura averiguar os efeitos piramidais da estimulação. Após a escolha dos melhores parâmetros, é implantado o eléctrodo

definitivo 3389 (Medtronic, Minneapolis) com apoio fluoroscópico, sendo depois preso com cola biológica e segurado no *Stim-Loc*® (Medtronic, Minneapolis). O mesmo procedimento é repetido para o lado contralateral.

Posteriormente, procede-se à implantação do neuroestimulador: faz-se a passagem das extensões para o ponto retroauricular e implanta-se geralmente o neuroestimulador na loca subclávia direita. A colocação do hardware é confirmada através da avaliação das impedâncias. Três dias após a cirurgia, é realizada uma TAC-CE. A programação da estimulação começa segundo o critério do neurologista especialista em doenças do movimento e estimulação cerebral profunda, geralmente um dia após a colocação do neuroestimulador.

## **Justificação do trabalho**

A complexidade e heterogeneidade características da distonia e da ECP juntamente com o acesso aos registos de 9 anos de um centro com experiência em cirurgia de ECP nas distonias motivam a realização de um estudo para avaliação de uma série de casos de doentes submetidos a ECP durante este período e avaliação da resposta terapêutica. O estudo tem como objectivos 1) caracterizar a amostra de doentes com distonia submetidos a ECP no Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Hospital de Santa Maria (CHULN-HSM) entre 2010 e 2019; 2) descrever dados associados ao procedimento cirúrgico e avaliar os respectivos parâmetros de estimulação e a sua evolução temporal e 3) avaliar a incidência de EA a curto, médio e longo prazos e em diferentes grupos etários; e 4) estudar uma correlação entre o tamanho do GPi e o aparecimento de efeitos piramidais.

## Material e métodos

### Amostra

Foram incluídos no estudo todos os casos de doentes com distonia submetidos a cirurgia de ECP do núcleo GPi no CHULN-HSM entre 2010 e 2019. Os critérios de selecção de doentes para a inclusão dos doentes no programa de ECP foram 1) diagnóstico de distonia associada a incapacidade significativa e redução da qualidade de vida e 2) distonia não responsiva ou não controlada com terapêutica oral apropriada ou toxina botulínica.

Para o presente estudo foi desenvolvida e criada uma base de dados em SPSS ® V.21.0 específica para registo de dados clínicos pré- e pós-cirúrgicos dos doentes, dados cirúrgicos e de estimulação, até 1 ano após a cirurgia. Nesta base de dados foram incluídas as características demográficas de todos os doentes incluídos, o tipo de distonia segundo a classificação actual (ver Anexo I) [1], as coordenadas estereotáxicas e dados relativos ao procedimento. Ainda se registou a amplitude (mV), frequência (Hz) e largura de pulso ( $\mu$ S) a um, seis e doze meses pós-operatório. Outra medida incluída foi o tamanho do GPi de cada lado determinado por MR do eléctrodo escolhido.

### Benefício clínico

A gravidade da distonia foi avaliada pela escala de *Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale* (BFMDRS) de movimento (0-120) (BFMDRS-M) e de incapacidade (0-30) (BFMDRS-D) pré- e pós-operatórios. O benefício clínico pós-cirúrgico foi avaliado pela percentagem de melhoria das pontuações da escala BFMDRS-M e BFMDRS-D comparando as avaliações pós- e pré-operatórias. Foi também avaliado o benefício clínico pós-cirúrgico tomando em consideração a melhor impressão médica do clínico que acompanha em ambulatório os doentes, tendo-se considerando que, de acordo com a melhor prática médica, os doentes são mantidos sob ECP se mantiverem benefício clínico ao longo das consultas de seguimento. Assim, os doentes foram classificados em dois grupos, 1) o grupo que mantém a estimulação (e benefício clínico) vs. 2) o que não mantém a estimulação. Para avaliação de eficácia da cirurgia de ECP foram assim comparados os grupos de doentes que mantiveram ou não mantiveram ECP a determinado tempo após a cirurgia.

## **Estudo de parâmetros cirúrgicos**

Parâmetros relativos à cirurgia que foram registados incluíram: se implante bilateral ou unilateral, qual a trajectória escolhida para o lado esquerdo e para o lado direito (central, anterior, posterior, medial e lateral), o comprimento médio da trajectória de cada lado, o número de testes de macroestimulação realizados, a duração média da cirurgia (abertura de escalpe até implante bilateral dos eléctrodos definitivos).

## **Avaliação de Efeitos adversos**

Os EA foram obtidos de forma retrospectiva através dos registos clínicos durante o procedimento cirúrgico, e através dos registos electrónicos ou escritos das consultas de seguimento realizadas no CHULN-HSM. Os EA foram classificados em 1) EA cirúrgicos, 2) EA relacionados com *hardware* e 3) EA relacionados com estimulação. Para esclarecimentos relativamente à classificação, consultar Anexo II. Dentro dos EA relacionados com a estimulação, especificaram-se os efeitos piramidais, que são efeitos resultantes da activação da cápsula interna, o que pode resultar em efeitos como contracções motoras, disartria e disfagia. Os EA clínicos foram cumulativamente registados para um período curto (até um mês), um médio (um a seis meses) e um longo (seis a doze meses). Os EA cirúrgicos e relacionados com *hardware* foram divididos em peri-operatórios (até 30 dias) e pós-operatórios (depois de 30 dias). Foram excluídos todos os EA que surgiam *de novo* durante o ajuste de novos parâmetros de estimulação dentro de cada consulta.

## **Análise estatística**

A análise estatística foi realizada com recurso ao IBM SPSS® V.21.0. Os dados estatísticos descritivos são apresentados como média (desvio-padrão) ou mediana e intervalo (valor mínimo - valor máximo). O teste de Mann-Whitney foi usado para comparar o TE dos GPi (mm) entre os doentes com efeitos piramidais e os doentes sem efeitos piramidais. A correlação entre o tamanho electrofisiológico (TE) do GPi, isto é, a extensão em milímetros do registo neurofisiológico intra-operatório atribuível ao GPi com o aparecimento ou não de efeitos piramidais totais associados à estimulação crónica com neuroestimulador foi estudada através do teste de Mann-Whitney. O limiar de significância foi  $p \leq 0,05$  para todas as análises.

## Resultados

### Amostra de estudo

No Hospital de Santa Maria, entre 2010 e 2019, foram submetidos a ECP com alvo no GPi, e incluídos no presente estudo, 45 doentes com distonia (25 do sexo masculino, 20 do sexo feminino). Classificando os casos por idade de aparecimento da distonia, houve 14 casos com início na primeira infância (31,1%), 10 na segunda infância (22,2%), 6 na adolescência (13,3%), 5 iniciando-se em adulto jovem (11,1%) e 10 adulto velho (22,2%). Quanto à distribuição corporal da distonia, houve 7 doentes com distonia segmentar (15,6%), 2 multifocal (4,4%), 1 de hemidistonia (2,2%) e 35 de distonia generalizada (77,8%); A média da idade de início da doença foi 19,8 (21,4) anos, a média da idade na altura da cirurgia foi 36,1 (19,5) anos e a média da duração da doença até à cirurgia foi 16,2 (14,5) anos. Houve 33 casos de distonia isolada (73,3%), 9 de distonia combinada (20,0%) e 3 casos sem descrição das características associadas (6,7%). Agrupando os doentes em função da etiologia da distonia, houve 8 distonias hereditárias (17,8%) das quais 4 autossómicas dominantes (2 casos DYT1+ [4,4%], 1 GNAO1 [2,2%] e 1 FTL [2,2%]), 4 autossómicas recessivas (3 associados a PANK2 [6,7%] e 1 VPS13A [2,2%]), 23 distonias adquiridas (51,1%) (16 com lesão cerebral perinatal, 1 por encefalite, 4 por fármacos, 2 por lesão cerebral traumática), e 13 distonias idiopáticas (28,9%), e 1 caso sem etiologia especificada (2,2%); houve 33 casos de distonia isolada (73,3%) e 9 de combinada (20,0%) e três casos sem descrição das características associadas (6,7%). A caracterização demográfica dos doentes geral pode ser visualizada nas Tabelas 1 e 2, e a caracterização demográfica dos doentes de acordo com a distribuição anatómica da distonia está apresentada na Tabela 3.

Nº doente	Sexo (M/F)	Idade doença	Idade cirurgia	Tempo	Grupo etário de distonia <sup>a</sup>	Distribuição corporal <sup>a</sup>	Características associadas <sup>a</sup>	Etiologia da Distonia <sup>a</sup>	Mutação
1	M	45	50	5	Adulto tardio	Generalizada	Isolada	Idiopático Esporádico	
2	F	44	50	6	Adulto tardio	Segmentar	Isolada	Idiopático Esporádico	
3	F	0	6	6	Primeira Infância	Generalizada	Isolada	Adquirido Lesão Cerebral Perinatal	
4	M	5	20	15	Segunda Infância	Generalizada	Combinada	Adquirido Lesão Cerebral Perinatal	
5	M	17	20	3	Adolescência	Generalizada	Isolada	Adquirido Lesão Cerebral Perinatal	
6	F	12	30	18	Segunda Infância	Generalizada	Isolada	Adquirido Lesão Cerebral Perinatal	
7	M	1	8	7	Primeira Infância	Generalizada	Isolada	Hereditário Autossômico Recessivo	PKAN2
8	M	61	68	7	Adulto tardio	Multifocal	Isolada	Idiopático Esporádico	
9	M	0	11	11	Primeira Infância	Generalizada	Combinada	Hereditário Autossômico Dominante	GNAO1
10	F	62	66	4	Adulto tardio	Generalizada	Isolada	Adquirido Fármacos	
11	F	53	55	2	Adulto tardio	Generalizada	Isolada	Adquirido Infecção	
12	M	35	40	5	Adulto jovem	Generalizada	Combinada	Hereditário Autossômico Recessivo	VPS13A
13	M	35	37	2	Adulto jovem	Generalizada	Combinada	Adquirido Fármacos	
14	M	8	28	20	Segunda Infância	Generalizada	Combinada	Adquirido Lesão Cerebral Perinatal	
15	F	0	36	36	Primeira Infância	Generalizada	Isolada	Adquirido Lesão Cerebral Perinatal	
16	M	9	25	16	Segunda Infância	Generalizada	Isolada	Hereditário Autossômico Dominante	DYT1
17	M	21	36	15	Adulto jovem	Generalizada	Isolada	Idiopático Esporádico	
18	F	18	46	28	Primeira Infância	Generalizada	Isolada	Idiopático Esporádico	
19	M	0	10	10	Primeira Infância	Generalizada	-	Adquirido Lesão Cerebral Perinatal	
20	F	16	22	6	Adolescência	Generalizada	Combinada	Hereditário Autossômico Dominante	FTL
21	M	13	46	33	Adolescência	Generalizada	-	Hereditário Autossômico Dominante	DYT1
22	F	60	65	5	Adulto tardio	Segmentar	Isolada	Idiopático Esporádico	
23	F	0	38	38	Primeira Infância	Generalizada	Combinada	Adquirido Lesão Cerebral Perinatal	
24	M	17	48	31	Adolescência	Generalizada	Isolada	-	

**Tabela 1 - Caracterização demográfica e nosológica dos doentes com distonia submetidos a Estimulação Cerebral Profunda no GPI entre 2010 e 2019 no Hospital de Santa Maria.** (a) Segundo a classificação de actual (Albandese et al 2013). M = Sexo masculino; F = Sexo

Nº doente	Sexo	Idade doença	Idade cirurgia	Tempo	Grupo etário de distonia <sup>a</sup>	Distribuição corporal <sup>a</sup>	Características associadas <sup>a</sup>	Etiologia da Distonia <sup>a</sup>
25	F	6	35	29	Segunda Infância	Generalizada	Isolada	Adquirido Lesão Cerebral Perinatal
26	M	59	66	7	Adulto tardio	Segmentar	Isolada	Idiopático Esporádico
27	F	20	42	22	Adolescência	Segmentar	Isolada	Idiopático Esporádico
28	F	38	42	4	Adulto jovem	Segmentar	Isolada	Idiopático Familiar
29	F	7	64	57	Segunda Infância	Generalizada	Isolada	Idiopático Esporádico
30	M	0	49	49	Primeira Infância	Generalizada		Adquirido Lesão Cerebral Perinatal
31	M	0	25	25	Primeira Infância	Generalizada	Isolada	Adquirido Lesão Cerebral Perinatal
32	F	6	29	23	Segunda Infância	Generalizada	Isolada	Idiopático Esporádico
33	F	0	18	18	Primeira Infância	Generalizada	Combinada	Adquirido Lesão Cerebral Perinatal
34	M	0	7	7	Primeira Infância	Generalizada	Isolada	Adquirido Lesão Cerebral Perinatal
35	F	55	77	22	Adulto tardio	Segmentar	Isolada	Idiopático Esporádico
36	M	3	14	11	Segunda Infância	Generalizada	Combinada	Adquirido Lesão Cerebral ou Trauma
37	F	0	22	22	Primeira Infância	Generalizada	Isolada	Adquirido Lesão Cerebral Perinatal
38	M	48	50	2	Adulto tardio	Generalizada	Isolada	Adquirido Fármacos
39	F	11	22	11	Segunda Infância	Multifocal	Isolada	Hereditário Autossómico Recessivo PKAN2
40	M	22	34	12	Adulto jovem	Hemidistonia	Isolada	Adquirido Lesão Cerebral ou Trauma
41	M	24	26	2	Adolescência	Generalizada	Isolada	Adquirido Fármacos
42	F	0	60	60	Primeira Infância	Generalizada	Isolada	Adquirido Lesão Cerebral Perinatal
43	M	3	8	5	Segunda Infância	Generalizada	Isolada	Hereditário Autossómico Recessivo
44	M	59	64	5	Adulto tardio	Segmentar	Isolada	Idiopático Esporádico
45	M	0	10	10	Primeira Infância	Generalizada	Isolada	Adquirido Lesão Cerebral Perinatal
<b>Total (média ± DP)</b>	-	19,8 (21,4)	36,1 (19,5)	16,2 (14,5)	NA	NA	NA	NA

*Tabela 2 - Caracterização demográfica e nosológica dos doentes com distonia submetidos a Estimulação Cerebral Profunda no GPI entre 2010 e 2019 no Hospital de Santa Maria. (a) Segundo a classificação de actual (Albandese et al 2013). M = Sexo masculino; F = Sexo; NA = Não se aplica*

Tipo de distonia (n. doentes)	Sexo (M/F)	Idade de início, anos	Idade na altura da cirurgia, anos	Duração da distonia até cirurgia, anos
Segmentar (7)	2M, 5F	47,9 (14,9)	58,0 (13,5)	10,1 (8,2)
Multifocal (2)	1M, 1F	36,0 (35,4)	45,0 (32,5)	9,0 (2,8)
Hemidistonia (1)	1M	22,0	34,0	12,0
Generalizada (35)	21M, 14F	13,7 (17,3)	31,3 (17,4)	17,4 (15,6)

Tabela 3 - Caracterização demográfica consoante o padrão de distribuição corporal da distonia

## Benefício e parâmetros de estimulação

O grupo de doentes avaliados pré- e após um tempo médio de 6 meses após a cirurgia pelas escalas BFMDRS-M (8 doentes) e BFMDRS-D (7 doentes) apresentou uma diferença de pontuação BFMDRS-M de -19,6 (17,6) pontos (45,8% de melhoria) e tiveram uma diferença da pontuação BFMDRS-D de -6,4 (5,4) pontos (48,5% de melhoria). Os valores de BFMDRS e a melhoria entre as pontuações pré- e pós-operatórias encontram-se na Tabela 4.

Score	BFMDRS Pré-operatório	BFMDRS Pós-operatório	Melhoria sobre <i>baseline</i>
<b>Motor (n=8)</b>			
- Média (DP)	46,3 (27,5)	27,6 (22,4)	45,8% (32,5%)
- Mediana	41,5	20,0	39%
<b>Incapacidade (n=7)</b>			
- Média (DP)	13,1 (10,3)	6,4 (5,6)	48,5% (31,7%)
- Mediana	9,0	5,0	57%

Tabela 4 - Scores Motor e de Incapacidade da Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS) e respectiva melhoria, isto é, diferença entre BFMDRS pós- e pré-operatório.

Tendo como ponto de estudo 9 anos de realização de ECP, avaliando transversalmente a amostra de doentes operados, com uma média de seguimento pós-cirúrgico de 4,6 (2,8) anos, 88,9% dos doentes mantêm-se sob estimulação até à data do estudo, com benefício clínico da mesma. Cinco doentes não se mantiveram sob estimulação: 2 que necessitaram de re-intervenção por complicações cirúrgicas (um de infecção e outro por erro de colocação do eléctrodo), 1 necessitou de re-intervenção para colocação de segundo eléctrodo, outro necessitou de desligar estimulador e outro doente abandonou as consultas de seguimento por completo.

## Coordenadas, Parâmetros de estimulação e cirúrgicos

As médias das coordenadas estereotáxicas e funcionais dos alvos à esquerda e à direita dos doentes operados encontram-se resumidas na Tabela 5. Todos os parâmetros de estimulação e a sua evolução apresentam-se na Tabela 6. A evolução das amplitudes optimais consoante a distribuição da doença encontra-se apresentada na Tabela 7.

GPI	Esquerdo (dp)	Direito (dp)
TE (mm)	4,4 (1,8)	4,6 (1,7)
X <sup>a</sup>	-18,60 (8,49)	20,14 (2,09)
Y <sup>a</sup>	-0,70 (13,62)	1,72 (2,22)
Z <sup>a</sup>	-1,97 (1,52)	-1,85 (1,67)
X frame <sup>b</sup>	118,59 (5,74)	78,97 (3,20)
Y frame <sup>b</sup>	102,05 (6,24)	102,97 (6,47)
Z frame <sup>b</sup>	99,62 (6,98)	99,74 (6,40)
RING <sup>b</sup>	73,09 (14,64)	75,62 (9,52)
ARC <sup>b</sup>	94,59 (15,99)	83,29 (5,32)

*a) Em relação às coordenadas AC-PC; b) em relação ao quadro estereotáxico; DP – desvio padrão*

**Tabela 5 - Tamanho electrofisiológico do Globus Pallidus Interno (GPI) e coordenadas estereotáxicas e funcionais do alvo determinado pela equipa de cirurgia funcional.** GPI = globus pallidus intrerno; TE = Tamanho Electrofisiológico em milímetros (mm) determinado por microrregisto neurofisiológico; dp = desvio padrão; (a) coordenadas em relação ao ponto AC-PC; (b) coordenadas em relação ao quadro estereotáxico.

	GPI esquerdo			GPI direito		
	F (Hz)	A (mV)	LP (uS)	F (Hz)	A (mV)	LP (uS)
Curto	130 (130-150)	2,6 (0,5)	60 (60-120)	130 (130)	2,6 (0,6)	60 (60-90)
Médio	130 (130-140)	3,2 (0,5)	60 (60-150)	130 (130-150)	3,1 (0,5)	60 (60-90)
Longo	130 (110-150)	3,4 (0,7)	60 (60-180)	130 (110-150)	3,3 (0,6)	60 (60-150)
Total	130 (130-137)	3,1 (0,5)	60 (60-130)	130 (123-143)	2,9 (0,6)	67,7 (12,9)

**Tabela 6 - Parâmetros de estimulação nos doentes operados e evolução a curto (um mês), médio (seis meses) e longo prazo (doze meses).** F = Frequência em Hertz; A = Amplitude em milivolts (mV); LP = largura de pulso em microssegundos (uS).

Distribuição da Doença (n. doentes)	GPI esquerdo			GPI direito		
	A (1m)	A (6m)	A (12m)	A (1m)	A (6m)	A (12m)
Segmentar (7)	2,6 (0,4)	3,0 (0,6)	3,3 (0,7)	2,7 (0,4)	3,1 (0,6)	3,4 (0,7)
Multifocal (2)	2,9 (1,3)	3,5 (0,2)	3,5 (0,4)	2,9 (1,3)	3,4 (0,3)	3,5 (0,4)
Hemidistonia (1)				2,0	2,9	2,9
Generalizada (35)	2,6 (0,5)	3,2 (0,4)	3,4 (0,7)	2,6 (0,6)	3,0 (0,5)	3,2 (0,7)

**Tabela 7 - Variação da amplitude de acordo com a distribuição corporal da distonia em curto (um mês), médio (seis meses) e longo prazo (doze meses).** A = Amplitude em milivolts; m = mês

Houve 43 implantes bilaterais de eléctrodos e 2 implantes unilaterais. Das trajectórias do lado esquerdo, houve 31 centrais (72,1%), 8 anteriores (18,6%) e 4 laterais (9,3%); do lado direito houve 29 centrais (64,4%), 8 anteriores (17,8%), 7 laterais (15,6%) e 1 medial (2,2%); o comprimento médio foi  $41,2 \pm 1,2$  mm da trajectória do lado esquerdo e  $40,9 \pm 2,1$  mm da trajectória do lado direito. O número de testes de macroestimulação foi em 3 (1-7) vezes em ambos os lados. A duração média da cirurgia (abertura de escalpe - implante bilateral dos eléctrodos definitivos) foi 4:39  $\pm$  0:41 (3:25 a 6:00). O TE médio dos GPi dos doentes operados foi 4,4 (1,8) mm do lado esquerdo e 4,6 (1,7) mm do lado direito (Tabela 6).

### Efeitos adversos

Trinta e dois doentes tiveram EA (71,1%), dos quais 27 tiveram EA relacionados com a estimulação (60,0%), 8 tiveram EA relacionados com o *hardware* (17,8%) e 8 tiveram EA cirúrgicos (17,8%). A distribuição dos doentes com EA no total e com as três categorias de acordo com os grupos etários na altura da cirurgia encontra-se representada na figura 1.

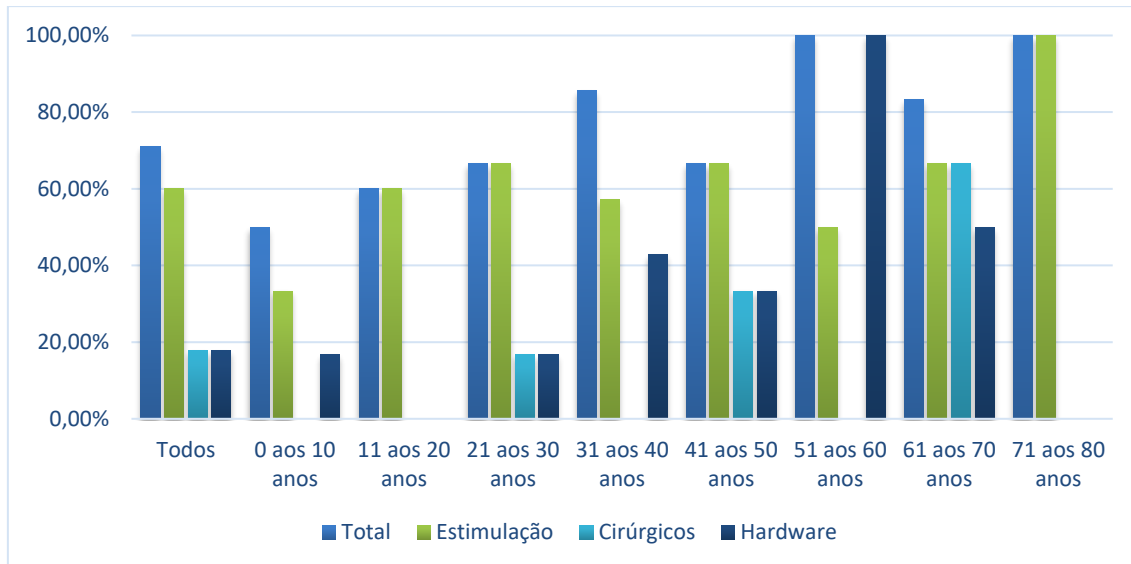


Figura 1 - taxas de doentes com efeitos adversos no total, efeitos adversos clínicos e efeitos adversos cirúrgicos nos diferentes grupos etários (décadas).

Dos EA relacionados com a estimulação, 17 doentes manifestaram EA piramidais (37,8%). Não houve nenhum EA que tenha resultado em sequela permanente. Todos os dados relativos aos EA relacionados com a estimulação a curto, médio e longo prazo estão representados na Tabela 8. Outros efeitos clínicos incluíram um caso de agitação psicomotora a curto-prazo; um de alucinações visuais, um caso de agitação psicomotora e um episódio depressivo a médio-prazo; e um caso de perturbação bipolar tipo 1, um caso de perturbação visual (fosfenos e visão turva) e um caso de perturbação de controlo de impulsos (jogo patológico) a longo-prazo.

	Período Curto (%)	Período Médio (%)	Período Longo (%)	Total (%)
Efeitos piramidais	10 (22,2)	11 (24,4)	11 (24,4)	17 (37,8)
Perturbações da fala	6 (13,3)	7 (15,6)	7 (15,6)	14 (31,1)
Perturbação da marcha	2 (4,4)	3 (6,7)	3 (6,7)	6 (13,3)
Efeitos parkinsónicos	2 (4,4)	5 (11,1)	7 (15,6)	11 (24,4)
Ansiedade	3 (6,7)	3 (6,7)	2 (4,4)	6 (13,3)
Perturbações do Sono	4 (8,9)	4 (8,9)	3 (6,7)	7 (15,6)
Outros efeitos clínicos	1 (2,2)	3 (6,7)	3 (6,7)	5 (11,1)

**Tabela 8 - Incidências dos efeitos adversos clínicos num período curto (até um mês), médio (um a seis meses) e longo (seis a doze meses) após a cirurgia.**

Houve 10 doentes com EA cirúrgicos e relacionados com *hardware* peri-operatórios (22,2%) e 5 com EA pós-operatórios (11,1%). Os EA cirúrgicos e relacionados com *hardware* estão dispostos na Tabela 10. Dos EA cirúrgicos, 7 foram peri-operatórios (15,6%) e 1 pós-operatório (2,2%). Dos EA relacionados com *hardware*, houve 5 peri-operatórios (11,1%) e 4 pós-operatórios (8,9%). Houve 2 casos de infecção relacionada com *hardware* (um em período peri-operatório, tratado com substituição de neuroestimulador; outro em período pós-operatório que necessitou de remoção e re-intervenção cirúrgica). Documentou-se um caso de lesão isquémica assintomática (2,2%) detectada por TAC pós-operatória.

Três doentes (6,7%) necessitaram de nova implantação de eléctrodos (1 já referido, 1 para colocação do eléctrodo contralateral ao eléctrodo já presente da cirurgia anterior, por apresentar aneurisma da artéria cerebral média e outro para recolocação de eléctrodo mal implantado por erro de coordenadas da primeira cirurgia).

	Perioperatório (%)	Pós-operatório (%)	Total (%)
<b>Efeitos adversos cirúrgicos</b>	7 (15,6)	1 (2,2)	8 (17,8)
Confusão/alteração do estado mental	1 (2,2)	NA	1 (2,2)
Lesão isquémica ou hemorragia intracerebral assintomática	1 (2,2)	NA	1 (2,2)
Lesão isquémica ou hemorragia intracerebral sintomática	0	0	0
Erro de colocação de eléctrodo	2 (4,4)	NA	2 (4,4)
Anomalia de ferida operatória	2 (4,4)	1 (2,2)	3 (6,7)
Edema peri-eléctrodo	1 (2,2)	NA	1 (2,2)
<b>Efeitos adversos relacionados com hardware</b>	5 (11,1)	4 (8,9)	8 (17,8)
Quebra/disfunção do <i>hardware</i>	3 (6,7)	2 (4,4)	5 (11,1)
Infecção relacionada com <i>hardware</i>	1 (2,2)	1 (2,2)	2 (4,4)
Dor no local do estimulador	1 (2,2)	1 (2,2)	2 (4,4)

**Tabela 9 - Incidências dos efeitos adversos cirúrgicos nos períodos perioperatório (até 30 dias) e pós-operatório (mais de 30 dias) nos doentes operados. NA = Não aplicável**

## Correlação tamanho electrofisiológico do GPI e efeitos adversos piramidais

O TE do GPI esquerdo teve em média 4,43 (DP 1,76) mm e uma mediana de 4,50 mm; o TE do GPI direito teve em média 4,63 (DP 1,72) mm e mediana de 5,00 mm.

O teste de Mann-Whitney não revelou uma correlação estatisticamente significativa entre o TE do GPI esquerdo e o aparecimento (Mdn = 4,50) ou o não aparecimento de EA piramidais (Mdn = 4,25),  $U = 173,000$ ;  $p = 0,598$ ; nem revelou diferenças estatisticamente significativas entre o TE do GPI direito e o aparecimento (Mdn = 4,00) ou não de EA piramidais (Mdn = 5,00),  $U = 194,500$ ;  $n_1 = 40$ ;  $n_2 = 43$ ;  $p = 0,509$ . Na figura 2 visualiza-se a distribuição do aparecimento e não aparecimento dos EA piramidais consoante o tamanho do trajecto electrofisiológico, determinado por MR, dos GPI esquerdo e direito.

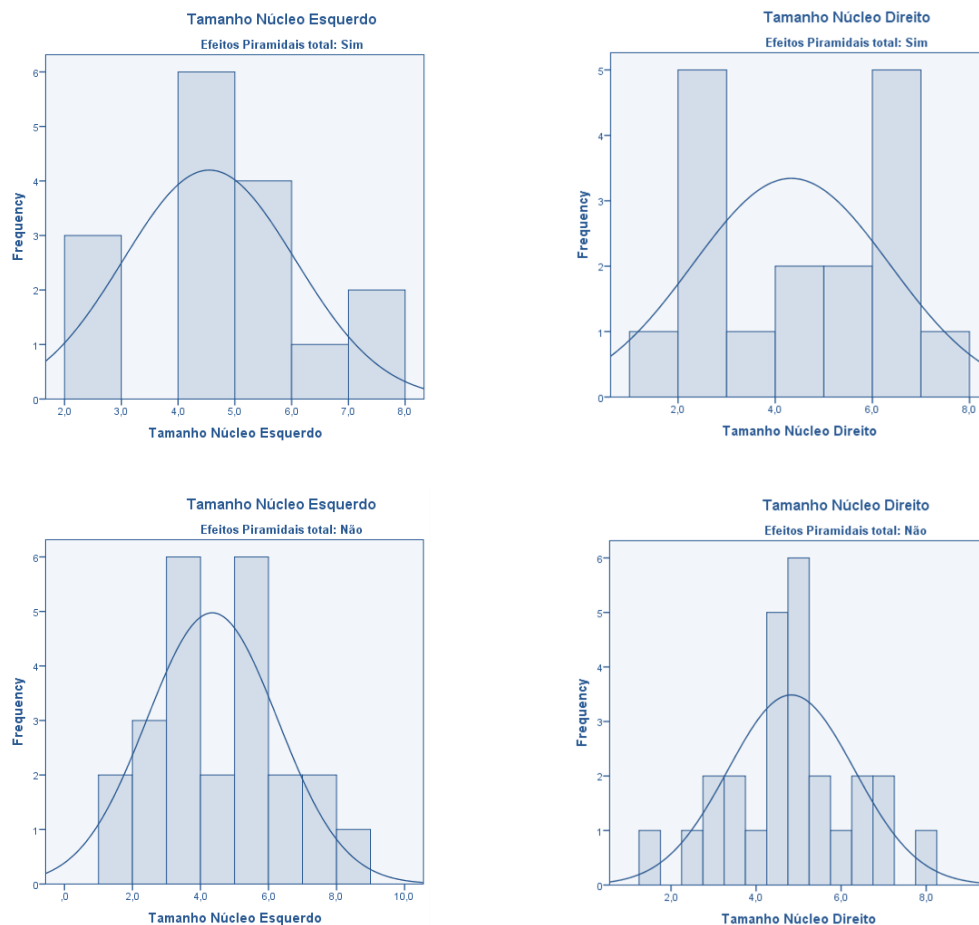


Figura 2 - Distribuições do aparecimento e não aparecimento de efeitos adversos piramidais de acordo com o tamanho do trajecto electrofisiológico (mm) do GPI esquerdo e direito

## Discussão

Neste estudo é realizada uma análise retrospectiva dos casos de distonia submetidos a ECP no GPi para tratamento de distonia de 2010 a 2019 no CHULN-HSM. Este estudo permitiu averiguar as características demográficas e nosológicas (segundo a classificação actual) dos doentes com distonia submetidos à ECP e avaliar a eficácia do procedimento cirúrgico e os EA associados.

A maioria dos casos surgiu na primeira infância (nascimento até aos 2 anos), o que se explica por maior parte destes (10 em 13) se associar a distonia adquirida por lesão cerebral perinatal.

Quanto à etiologia da distonia, houve um grupo muito heterogéneo, composto por mais casos de distonias adquiridas, especialmente por lesão cerebral perinatal, do que distonias idiopáticas ou hereditárias, o que acaba por ser interessante neste estudo, dado que há dados limitados sobre as distonias adquiridas [4,25].

Quanto à distribuição corporal, houve mais casos de distonia generalizada (77,8%), e quanto às características associadas houve mais casos de distonias isoladas (73,3%), cuja frequência se enquadra na literatura [9,26].

A comparação da melhoria verificada nesta população (45,8% de pontuação de BFMDRS-M), é limitada principalmente pelo facto de se tratar de uma amostra heterogénea. Estão descritas melhorias de 50-60% em populações com distonia com resultado favorável (distonia primária, distonia-mioclonia e distonia tardia) [12]. Por outro lado, a população estudada com pontuações de BFMDRS inclui casos de distonias adquiridas por lesão cerebral perinatal. A melhoria verificada nestes casos foi, segundo um estudo prospectivo, cerca de 24% no BFMDRS-M em 12 meses [27]. A população estudada mostrou uma maior melhoria da incapacidade (48,5% de BFM-DRS incapacidade) comparativamente às melhorias de incapacidade evidentes na literatura [9,26-28]. Porém, esta comparação é enfraquecida pelo facto de se tratar de uma população pequena e muito heterogénea, pela carência de registos das escalas (o que ajudaria a criar subgrupos maiores e homogéneos, tornando as amostras mais representativas) e ainda pela literatura escassa, especialmente de revisões sistemáticas.

Com o objectivo de avaliar a eficácia da intervenção na totalidade dos doentes operados, avaliou-se o benefício clínico pela melhor impressão médica, constatando-se que 88,9% dos doentes ainda mantém a estimulação até à data do estudo, com uma média de seguimento de 4,6 anos. Ainda que se possa deduzir que a intervenção é globalmente eficaz, a sua avaliação foi limitada pela ausência de dados em escalas objectivas de avaliação clínica de distonia pós-cirúrgica em todos os casos operados. No entanto, esta forma de avaliação justifica-se por evidenciar o benefício clínico em ambiente de seguimento de doentes em ambulatório sob decisão de prática clínica real e pragmática, fora do contexto de investigação.

A presente avaliação da eficácia clínica da ECP tem várias limitações, entre as quais o reduzido tamanho da amostra (45 casos) e heterogeneidade clínica da mesma e a aplicação da escala de BFMDRS como medida objectiva de avaliação em apenas 8/7 casos. Relativamente ao tamanho da amostra e heterogeneidade da mesma, salientamos, no entanto, a raridade dos casos em Portugal, também expressa na literatura. Relativamente à não aplicação sistemática de escalas objectivas de avaliação pós-cirúrgicas, consideramos que a análise dos resultados seria mais completa se incluíssem esta avaliação. No entanto, conseguimos completar a avaliação clínica do grupo pela avaliação do benefício clínico na prática clínica diária em ambiente de cuidados de saúde reais.

O dinamismo do seguimento das consultas de ECP explica-se muito pela modificação dos parâmetros de estimulação. Avaliou-se a modificação dos parâmetros de estimulação e a sua evolução em três períodos, nomeadamente um mês, seis meses e doze meses. Alguns estudos registaram a modificação dos parâmetros de estimulação [9,28], embora não tivessem registado diferenças significativas. No presente estudo, apesar da manutenção da média dos valores da frequência e largura de pulso, a amplitude teve tendência a aumentar do primeiro mês ao 6º mês, e do 6º mês ao 12º mês. Este achado leva a pensar se não se deveria começar a estimulação com amplitudes maiores. Mesmo assim, estes parâmetros de estimulação equiparam-se a outros estudos [8,26,29-34]. Contudo, esta avaliação apenas registou parâmetros de estimulação pontualmente nestes períodos, não considerando a evolução de todos os valores, ignorando assim valores com eventual potencial em alterar a média de parâmetros de estimulação registados, bem como os contactos escolhidos e se a estimulação foi em configuração monopolar ou bipolar.

Poucos estudos fazem menção às trajectórias mais escolhidas durante a intervenção. Num estudo em doentes com doença de Parkinson submetidos a ECP no GPi, as trajectórias mais escolhidas foram, do lado esquerdo a central (64%), mediais (18%) e lateral (9%), e do lado direito a central (50%), lateral (34%) e medial (8%) [35], o que difere dos resultados do presente estudo nesta população. Outro estudo corrobora os mesmos achados do estudo anterior, além de revelar um efeito de aprendizagem, em que com o passar dos anos há uma maior taxa de implantação de trajectórias centrais [36]. Dada a carência de estudos, não é possível aferir qual a trajectória não-central mais comum, nem encontrar uma justificação para tal.

Os EA foram avaliados segundo a classificação proposta, com a clara noção de não existir uma classificação consensual de EA associados à ECP [17]. A frequência de doentes com EA totais corresponde ao esperado, podendo chegar a 86,2% (embora 41,5% dos EA foram ligeiro-moderados e improvavelmente ou não relacionados com ECP) [15], mas recorde-se que 1) a sua definição e categorias pode variar entre os estudos, 2) a associação destes à ECP nem sempre ser possível de estabelecer e 3) acabar por não especificar a gravidade dos EA, nem o impacto que estes têm na qualidade de vida dos doentes, podendo estes ser negligenciáveis [15]. Nota-se ainda que existem mais EA a ocorrer em doentes mais velhos que doentes mais novos, o que se enquadra ao descrito, um achado que também é descrito por Buhmann et al [15].

Os EA relacionados com a estimulação enquadram também ao verificado noutros centros [15]. Dentro destes, os efeitos piramidais foram os mais frequentes, o que contrasta com o referido na literatura [18]. No entanto, importa referir que se agruparam casos de contracções tónicas, perturbações da fala e perturbações da marcha. Também é de notar que o estudo não considerou os EA que ocorriam na consulta *de novo* durante o ajuste dos parâmetros de estimulação, que são aqueles que são habitualmente visualizados em contexto de optimização dos parâmetros de estimulação em consulta [37]. Sendo assim, as perturbações da fala, essencialmente casos de disartria, acabaram por ser as complicações mais frequentes. Se analisarmos todos os casos que se apresentaram com perturbações da fala, temos 31% de incidência destas perturbações, o que acaba por estar sobreponível à literatura (23-30%) [8,9,23]. A disartria, no contexto de estimulação no GPi poderá resultar da proximidade que este núcleo tem com a cápsula interna ou por interferência da função do próprio núcleos. Estes efeitos são mais frequentes quanto maior a amplitude e volume de activação

tecidual (VAT) [38], ainda este não corresponda necessariamente a um campo de estimulação esferoide [39]. De salientar que as perturbações da fala incluíram casos de hipofonia, o que também é considerado um sintoma parkinsoniano, outra complicação conhecida da estimulação do GPi [22].

Os efeitos parkinsonianos, também conhecidos nos doentes submetidos a estimulação no GPi [40-42] ocorreram nestes doentes e tiveram tendência a aumentar (4,4% no primeiro mês para 15,6% de 6 a 12 meses). Este aumento deve-se possivelmente à escolha de contactos mais ventrais e intensificação dos parâmetros de estimulação dessa região o que, apesar de melhorar a distonia, pode levar ou agravar parkinsonismo [22]. Pensa-se que este possa resultar de activação de estruturas adjacentes, ou mesmo de uma sobreposição da actividade eléctrica oscilatória residual do GPi, resultando num desequilíbrio entre sinais hipercinéticos e hipocinéticos [43]. Destaca-se como clara limitação a imprecisão da classificação dos EA, como se mostrou nas perturbações da fala, que tanto podem constituir um efeito piramidal (disartria), como um sinal parkinsoniano (hipofonia), entre outros [18]. Outros efeitos não variaram de forma significativa entre os três períodos temporais.

A incidência dos EA cirúrgicos e relacionados com *hardware* pode variar entre 2 e 20%, uma variabilidade que resulta das definições heterogêneas dos EA [43-45]. A frequência dos EA cirúrgicos varia entre 11,4-14,6% [15,23], ocorrendo grande parte no período peri-operatório [47], o que também se verifica na nossa população. Na nossa amostra 17,8% dos doentes sofreram EA cirúrgicos, tendo todos resolvido sem deixar sequelas neurológicas permanentes (excepto o caso de enfarte isquémico assintomático detectável por TAC-CE pós-operatória). Não se registou nenhum caso de mortalidade directamente atribuível à ECP, nem morbidade pós-operatória com sequelas neurológicas permanentes. Não foi possível aferir o impacto que estes EA tiveram na qualidade de vida dos doentes. A confusão, alteração do estado mental ou *delirium* pós-operatório é dos EA cirúrgicos mais comuns [48], mas na amostra apenas se documentou um caso (2,2%) que resolveu espontaneamente em 24 horas. Esta diferença pode ser explicada pela subnotificação deste efeito, que é benigno e reversível.

Uma das complicações mais temidas é a hemorragia intracerebral [49,50], cuja incidência estimada varia entre 0,5-5% [49-54] e sabe-se que um exame imagiológico pode falhar em identificar casos de hemorragia intracerebral tardia [54]. Alguns factores de risco identificados são o uso de MR, cânula rígida e hipertensão arterial [55], mas, segundo o estudo de Binder et al não se revelou uma diferença significativa entre a incidência de hemorragia intracerebral e o número de trajectórias [49]. Na nossa população estudada não se documentaram casos de hemorragia intracerebral, quer sintomática, quer assintomática. Isto pode resultar do facto de tratar duma complicação mais descrita nos casos de ECP aplicada no núcleo subtalâmico que no GPi. ou poderem ser hemorragias tardias assintomáticas que passaram despercebidas pela imagiologia de controlo. Por outro lado, documentou-se um caso de enfarte isquémico assintomático num doente (2,2%), que é uma complicação rara, com uma incidência documentada entre 0,3 e 0,9% [56,57].

O erro de colocação, com incidência descrita de 1,1-10% [48,58], ocorreu em dois casos (4,4%) tendo um sido descoberto no pós-operatório imediato, e outro que revelou uma posição a 2 mm do alvo desejado e evidente por ausência de benefício clínico ao fim de cerca de um ano. Não se registou nenhum caso de migração de eléctrodo, nem de quebra do eléctrodo.

Outro efeito que ocorreu num doente (2,2%) no período peri-operatório foi o edema peri-eléctrodo, detectável com RM-CE, uma complicação que ocorre em 6,3-14,7% dos casos [59,60], mas muitas vezes subnotificada por ser assintomática em muitos casos e por apenas ser detectada por RM-CE sem sequência T2, que não é um exame imagiológico de rotina pós-operatório, pelo menos no CHULN-HSM [59]. Quando sintomático, manifesta-se por sintomas neurológicos transitórios, pelo que se trata de uma situação benigna [61].

As anomalias de ferida operatória ocorreram em dois doentes no período peri-operatório (4,4%), uma por deiscência de sutura que foi reparada, outro de hematoma e edema no local do estimulador, que resolveram sem sequelas. No período pós-operatório houve um caso (2,2%) de quisto sebáceo no local da sutura. Cada uma destas três complicações ocorre em <1% de acordo com uma revisão sistemática [20], mas nesta população a incidência acabou por ser maior, um achado que se pode justificar

essencialmente pela amostra reduzida e pouco representativa. Estes casos resolveram sem complicações.

Os EA relacionados com *hardware*, ainda que não potencialmente fatais como os cirúrgicos, podem colocar o doente sob sofrimento e elevados custos económicos pela necessidade de re-intervenção [62]. A incidência destes nos casos de distonia pode variar entre 8,6-32% [23,63], mas com média acordo com uma revisão sistemática, cerca de 26% [20]. Estudos sugerem [19-21,63] que a experiência cirúrgica reduz a probabilidade de aparecimento destas complicações. O EA relacionado com *hardware* mais comum é a infecção (7,43%) [20], ainda que no presente estudo a complicação mais comum foi a disfunção do *hardware* (11,1%), essencialmente por mau funcionamento/carregamento da bateria, o que ultrapassa a incidência de 5,74% [20]. A infecção associada ao *hardware*, outra complicação temida, teve uma incidência de 4,4% na nossa amostra. Foram dois casos tratados com sucesso: uma recolocação de todo o sistema e outra com recolocação do neuroestimulador. Não houve registo da antibioterapia que o doente realizou.

Pensa-se que a probabilidade de ocorrência de EA poderá depender do local onde a ponta do eléctrodo é implantada, bem como do VAT [22]. Um dos EA mais comuns induzidos por estimulação, como já referido, são os efeitos piramidais, dada a proximidade anatómica que o GPi tem com a cápsula interna, que se encontra mais medio-dorsal em relação ao mesmo [22]. Pôs-se como hipótese que quanto menor o volume do GPi, menor o VAT necessário para activar estruturas neuroanatómicas próximas, como a cápsula interna, que poderá induzir EA. Para determinar se a probabilidade da ocorrência ou não ocorrência de EA dependia do TE do GPi determinado por MR, aplicou-se o teste de Mann-Whitney, que não revelou uma correlação estatisticamente significativa, não excluindo a hipótese nula. Este achado pode ser limitado pelo tamanho da amostra e pelo uso indirecto da trajectória estimada por MR, que dada a forma irregular do GPi, não corresponderá necessariamente ao volume do mesmo núcleo. Também é limitado por ignorar outras variáveis que influenciam o VAT, como a amplitude ou frequência, ou se estimulação monopolar ou bipolar. Os estudos exploram esta hipótese através da criação de atlas probabilísticos e modelos *software* de VAT para previsão de efeitos clínicos intra- e pós-operatórios [64-66].

Durante o estudo foram notadas determinadas limitações, algumas das quais já foram discutidas. Em primeiro lugar, trata-se de uma análise de uma amostra pequena, dada a raridade da distonia e a sua pouca referenciação a centros de ECP, como o HSM. A população é muito heterogénea, podendo apresentar múltiplos fenótipos e etiologias, como acabado de demonstrar. Em segundo lugar, trata-se de uma análise retrospectiva, estando sujeita a vieses de informação e má-classificação e ainda factores de confusão. Em terceiro lugar, a variabilidade das definições e a própria subnotificação de EA que poderá haver entre médicos tornam complicada e, mesmo pouco confiável a comparação de incidências de EA com outros estudos. De facto, é difícil determinar se os EA estão relacionados com a estimulação ou se resultam apenas do curso natural da doença e suas comorbilidades. Por outro lado, a própria categorização dos EA é subjectiva, dificultando a sua comparação com outros estudos [15]. Em quarto lugar, o benefício clínico por escalas quantitativas pode não ser representativo, dada a própria limitação inerente às escalas quantitativas, a heterogeneidade da população e, mais uma vez, a pequena amostra, limitada pela ausência de outros registos de escalas quantitativas.

Finalmente, a ECP é um procedimento que se tem revelado eficaz na melhoria da qualidade de vida nas doenças do movimento, sendo esta determinada pela melhoria da função motora balanceada com as comorbilidades e progressão da doença e, em especial, as complicações inerentes à intervenção [15]. Mesmo com as limitações apresentadas, foi possível, através da construção de uma base de dados, caracterizar etiológica e nosologicamente os doentes com distonia submetidos a ECP com alvo no GPi, bem como comparar o benefício e segurança com a literatura. Esta base de dados permitirá, num futuro próximo e na linha de outros estudos [64-68], criar modelos computacionais que ajudem a tornar este procedimento cada vez mais benéfico, seguro, eficiente e reprodutível, para servir mais pessoas que sofrem de doenças incapacitantes como a distonia.

## **Conclusão**

Assim, este estudo demonstra a eficácia e a segurança associadas à ECP no GPI aplicada em vários fenótipos de distonia, comparáveis à literatura e representativas num contexto real e pragmático. Este estudo ainda conclui sobre diversas limitações inerentes aos estudos da ECP na distonia, resultantes da complexidade desta perturbação e deste procedimento. Recomenda-se uma maior standardização internacional das nomenclaturas, uma metodologia mais universal entre os estudos, a aplicação de escalas objectivas sobre vários parâmetros para avaliar a eficácia global do procedimento e, ainda, uma maior atenção para notificar EA associados à ECP. Desta forma, será possível uma maior comparação dos resultados entre os vários centros e garantir uma crescente qualidade deste procedimento, motivando a sua expansão tecnológica e aplicação terapêutica cada vez mais eficaz, eficiente e segura.

## **Agradecimentos**

Este minha tese é fruto de meses de trabalho, esforço e persistência, mas este não teria sido possível sem a ajuda de várias pessoas que, de certa forma, contribuíram para que este chegasse a bom porto.

Em primeiro lugar, à minha família: aos meus pais, à Maria e à Helena, que sempre me apoiaram e tornaram possível chegar onde agora me encontro. O meu obrigado ao Dr. Manuel Melo de Carvalho pela oportunidade que me deu em contactar com o mundo da estimulação cerebral profunda, pela inspiração e orientação e pela recomendação da realização deste gratificante trabalho. O meu agradecimento à Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Leonor Correia-Guedes, pela disponibilidade que teve em ajudar-me na estruturação do trabalho, pelo contínuo apoio, suas propostas e sugestões. Obrigado ao Dr. Pedro Baptista, pela contínua e valiosa colaboração e recomendações na realização da base de dados. Agradeço também a ajuda do Prof. Dr. Miguel Coelho, que também foi significativa na construção da metodologia. Agradeço ainda a todos os meus amigos, professores e colegas.

Os meus agradecimentos vão igualmente para todos aqueles que me apoiaram nos bons e nos maus momentos deste jornada. À Fabiana Silva, por caminhar ao meu lado, e por todos os dias me incentivar e inspirar a seguir em frente. À Ana Catarina Rodrigues, pela gentileza que teve em me esclarecer sobre dúvidas na realização da base de dados e pelas recomendações de estatística. À Catarina Sousa e ao Jimite Kantelal, pela confiança e apoio.

No fundo, agradeço todo os que me têm ajudado no meu desenvolvimento humano e académico. A todos devo o meu profundo e sincero obrigado.

## Bibliografia

1. Albanese, A., *et al.* (2013). Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update. *Movement Disorders*, 28(7), pp.863-873.
2. Jankovic, J. (2013). Medical treatment of dystonia. *Movement Disorders*, 28(7), pp.1001-1012.
3. Larson, P. (2014). Deep Brain Stimulation for Movement Disorders. *Neurotherapeutics*, 11(3), pp.465-474.
4. Reese, R. and Volkmann, J. (2017). Deep Brain Stimulation for the Dystonias: Evidence, Knowledge Gaps, and Practical Considerations. *Movement Disorders Clinical Practice*, 4(4), pp.486-494.
5. Dietz, N. and Neimat, J. (2019). Neuromodulation. *Neurosurgery Clinics of North America*, 30(2), pp.161-168.
6. Fox, M. and Alterman, R. (2015). Brain Stimulation for Torsion Dystonia. *JAMA Neurology*, 72(6), p.713
7. Magown, P. *et al.* (2018). Deep brain stimulation parameters for dystonia: A systematic review. *Parkinsonism & Related Disorders*, 54, pp.9-16.
8. Kupsch, A. *et al.* (2006). Pallidal Deep-Brain Stimulation in Primary Generalized or Segmental Dystonia. *New England Journal of Medicine*, 355(19), pp.1978-1990.
9. Volkmann J, Wolters A, Kupsch A, et al. DBS study group for dystonia, Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalized or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomized trial. *Lancet Neurol* 2012; 11:1029–1038
10. Kiss ZH, Doig-Beyaert K, Eliasziw M, et al. The Canadian multicentre study of deep brain stimulation for cervical dystonia. *Brain* 2007;130:2879–86
11. Welter ML, Grabli D, Vidailhet M. Deep brain stimulation for hyperkinetics disorders: dystonia, tardive dyskinesia, and tics. *Curr Opin Neurol* 2010;23:420–5.
12. Vidailhet, M., Jutras, M., Grabli, D. and Roze, E. (2012). Deep brain stimulation for dystonia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 84(9), pp.1029-1042
13. Ostrem JL, Racine CA, Glass GA, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in primary cervical dystonia. *Neurology*. 2011; 76(10):870–878

14. Schjerling L, Hjermand LE, Jespersen B, Madsen FF, Brennum J, Jensen SR, et al. A randomized double-blind crossover trial comparing subthalamic and pallidal deep brain stimulation for dystonia. *J Neurosurg* 2013;119:1537-45
15. Buhmann, C., et al (2017). Adverse events in deep brain stimulation: A retrospective long-term analysis of neurological, psychiatric and other occurrences. *PLOS ONE*, 12(7), p.e0178984.
16. Sheehy, J., Chen, T., Bohl, M., Mooney, M., Mirzadeh, Z. and Ponce, F. (2019). Accuracy in Deep Brain Stimulation Electrode Placement: A Single-Surgeon Retrospective Analysis of Stereotactic Error in Overlapping and Non-Overlapping Surgical Cases. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 97(1), pp.37-43.
17. Videnovic, A. and Metman, L. (2008). Deep brain stimulation for Parkinson's disease: Prevalence of adverse events and need for standardized reporting. *Movement Disorders*, 23(3), pp.343-349.
18. Tagliati, M., et al. (2011). Long-Term management of DBS in dystonia: Response to stimulation, adverse events, battery changes, and special considerations. *Movement Disorders*, 26(S1), pp.S54-S62.
19. Doshi, P. (2011). Long-Term Surgical and Hardware-Related Complications of Deep Brain Stimulation. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 89(2), pp.89-95.
20. Jitkrittadukul, O., et al. (2017). Systematic review of hardware-related complications of Deep Brain Stimulation: Do new indications pose an increased risk?. *Brain Stimulation*, 10(5), pp.967-976.
21. Hamani C, Lozano AM. Hardware-related complications of deep brain stimulation: a review of the published literature. *Stereotact Funct Neurosurg* 2006;84(5e6):248e51.
22. Koeglsperger, T., et al. (2019). Deep Brain Stimulation Programming for Movement Disorders: Current Concepts and Evidence-Based Strategies. *Frontiers in Neurology*, 10.
23. Meoni, S., et al. (2017). Pallidal deep brain stimulation for dystonia: a long term study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 88(11), pp.960-967.
24. Wagle Shukla, A. and Okun, M. (2016). State of the Art for Deep Brain Stimulation Therapy in Movement Disorders: A Clinical and Technological Perspective. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, 9, pp.219-233.

25. Andrews, C., et al. (2010). Which patients with dystonia benefit from deep brain stimulation? A metaregression of individual patient outcomes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(12), pp.1383-1389.
26. Vidailhet, M., et al. (2005). Bilateral Deep-Brain Stimulation of the Globus Pallidus in Primary Generalized Dystonia. *New England Journal of Medicine*, 352(5), pp.459-467.
27. Vidailhet, M., et al. (2009). Bilateral pallidal deep brain stimulation for the treatment of patients with dystonia-choreoathetosis cerebral palsy: a prospective pilot study. *The Lancet Neurology*, 8(8), pp.709-717
28. Moro, E., et al. (2017). Efficacy of pallidal stimulation in isolated dystonia: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Neurology*, 24(4), pp.552-560.
29. Isaias, I., Alterman, R. and Tagliati, M. (2008). Outcome predictors of pallidal stimulation in patients with primary dystonia: the role of disease duration. *Brain*, 131(7), pp.1895-1902.
30. Alterman, R., et al. (2007). Sixty hertz pallidal deep brain stimulation for primary torsion dystonia. *Neurology*, 69(7), pp.681-688.
31. Cif, L., et al. (2010). Long-term follow-up of DYT1 dystonia patients treated by deep brain stimulation: An open-label study. *Movement Disorders*, 25(3), pp.289-299.
32. Markun, L., et al. (2012). Shorter Disease Duration Correlates With Improved Long-term Deep Brain Stimulation Outcomes in Young-Onset DYT1 Dystonia. *Neurosurgery*, 71(2), pp.325-330.
33. Skogseid, I., et al. (2011). Good long-term efficacy of pallidal stimulation in cervical dystonia: a prospective, observer-blinded study. *European Journal of Neurology*, 19(4), pp.610-615.
34. Vidailhet, M., et al. (2007). Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study. *The Lancet Neurology*, 6(3), pp.223-229.
35. Bour, L., et al. (2010). Long-term experience with intraoperative microrecording during DBS neurosurgery in STN and GPi. *Acta Neurochirurgica*, 152(12), pp.2069-2077

36. Kloc, M., Kosutzka, Z., Steno, J. and Valkovic, P. (2017). Prevalent placement error of deep brain stimulation electrode in movement disorders (technical considerations). *Bratislava Medical Journal*, 118(11), pp.647-653.
37. Tommasi, G., et al. (2008). Pyramidal tract side effects induced by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(7), pp.813-819.
38. Pauls, K., et al. (2018). Dysarthria in pallidal Deep Brain Stimulation in dystonia depends on the posterior location of active electrode contacts: a pilot study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 47, pp.71-75.
39. Mädler, B. and Coenen, V. (2012). Explaining Clinical Effects of Deep Brain Stimulation through Simplified Target-Specific Modeling of the Volume of Activated Tissue. *American Journal of Neuroradiology*, 33(6), pp.1072-1080.
40. Zauber SE, et al. Stimulation induced parkinsonism after posteroventral deep brain stimulation of the globus pallidus internus for craniocervical dystonia. *J Neurosurg.* (2009) 110:229–33. doi: 10.3171/2008.6.17621
41. Berman BD, et al. Induction of bradykinesia with pallidal deep brain stimulation in patients with cranial-cervical dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg.* (2009) 87:37–44. doi: 10.1159/000195718
42. Brecl Jakob G, Pelykh O, Košutzká Z, Pírtošek Z, Trošt M, Ilmberger J, et al. Postural stability under globus pallidus internus stimulation for dystonia. *Clin Neurophysiol.* (2015) 126:2299–305. doi: 10.1016/j.clinph.2015.01.022
43. Huebl, J., Brücke, C., Schneider, G., Blahak, C., Krauss, J. and Kühn, A. (2015). Bradykinesia induced by frequency-specific pallidal stimulation in patients with cervical and segmental dystonia. *Parkinsonism & Related Disorders*, 21(7), pp.800-803.
44. K. Hu, et al. “Shortterm adverse outcomes after deep brain stimulation treatment in patients with Parkinson disease,” *World Neurosurgery*, vol. 98, pp. 365–374, 2017.
45. X. Hu, X. Jiang, X. Zhou et al., “Avoidance and management of surgical and hardware-related complications of deep brain stimulation,” *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, vol. 88, no. 5, pp. 296–303, 2010.
46. V. Levi, et al. “Short term surgical complications after subthalamic deep brain stimulation for Parkinson’s disease: does old age matter?,” *BMC Geriatrics*, vol. 15, p. 116, 2015.

47. J. Voges, R. Hilker, K. Botzel et al., “Thirty days complication rate following surgery performed for deep-brain-stimulation,” *Movement Disorders*, vol. 22, no. 10, pp. 1486–1489, 2007
48. Sorar, M., et al. (2018). Experience Reduces Surgical and Hardware-Related Complications of Deep Brain Stimulation Surgery: A Single-Center Study of 181 Patients Operated in Six Years. *Parkinson's Disease*, 2018, pp.1-7.
49. D. K. Binder, G. Rau, and P. A. Starr, “Hemorrhagic complications of microelectrode-guided deep brain stimulation,” *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, vol. 80, no. 1–4, pp. 28–31, 2003.
50. J. H. Park, et al., “Analysis of hemorrhagic risk factors during deep brain stimulation surgery for movement disorders: comparison of the circumferential paired and multiple electrode insertion methods,” *Acta Neurochirurgica*, vol. 153, no. 8, pp. 1573–1578, 2011.
51. C. A. Sansur, R. C. Frysinger, N. Pouratian et al., “Incidence of symptomatic hemorrhage after stereotactic electrode placement,” *Journal of Neurosurgery*, vol. 107, no. 5, pp. 998–1003, 2007.
52. L. Zrinzo, et al. “Reducing hemorrhagic complications in functional neurosurgery: a large case series and systematic literature review,” *Journal of Neurosurgery*, vol. 116, no. 1, pp. 84–94, 2012.
53. C. K. Park, et al. “Analysis of delayed intracerebral hemorrhage associated with deep brain stimulation surgery,” *World Neurosurgery*, vol. 104, pp. 537–544, 2017.
54. A. J. Fenoy and R. K. Simpson Jr., “Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance,” *Journal of Neurosurgery*, vol. 120, no. 1, pp. 132–139, 2014.
55. Seijo FJ, Alvarez-Vega MA, Gutierrez JC, Fdez-Glez F, Lozano B. Complications in subthalamic nucleus stimulation surgery for treatment of Parkinson’s disease. Review of 272 procedures. *Acta Neurochir (Wien)*. 2007;149:867-875.
56. Starr PA, Sillay K: Complication avoidance and management in deep brain stimulation surgery, in Tarsy D, Vitek JL, Starr PA, et al (eds): *Current Clinical Neurology: Deep Brain Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders*. Totowa, NJ: Humana Press, 2008, pp 135–150

57. Umemura A, et al. Deep brain stimulation for movement disorders: morbidity and mortality in 109 patients. *J Neurosurg* 98: 779–784, 2003
58. FitzGerald, J., et al. (2014). Long-term outcome of deep brain stimulation in generalised dystonia: a series of 60 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 85(12), pp.1371-1376.
59. Whiting, A., et al. (2019). Peri-Lead Edema After Deep Brain Stimulation Surgery: A Poorly Understood but Frequent Complication. *World Neurosurgery*, 124, pp.e340-e345.
60. Englot DJ, Glastonbury CM, Larson PS. Abnormal T2-weighted MRI signal surrounding leads in a subset of deep brain stimulation patients. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2011;89:311-317.
61. Fernández-Pajarín, G., Sesar, A., Ares, B., Relova, J., Arán, E., Gelabert-González, M. and Castro, A. (2017). Delayed complications of deep brain stimulation: 16-year experience in 249 patients. *Acta Neurochirurgica*, 159(9), pp.1713-1719.
62. Boviatsis, E., et al. (2010). Surgical and hardware complications of deep brain stimulation. A seven-year experience and review of the literature. *Acta Neurochirurgica*, 152(12), pp.2053-2062.
63. Baizabal Carvallo, J., Mostile, G., Almaguer, M., Davidson, A., Simpson, R. and Jankovic, J. (2012). Deep Brain Stimulation Hardware Complications in Patients with Movement Disorders: Risk Factors and Clinical Correlations. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 90(5), pp.300-306
64. Bunaux, K., et al. (2018). Predicting Current Thresholds for Pyramidal Tract Activation Using Volume of Activated Tissue Modeling in Patients Undergoing Deep Brain Stimulation Surgery. *World Neurosurgery*, 117, pp.e692-e697.
65. Cheung, T., et al. (2014). Defining a therapeutic target for pallidal deep brain stimulation for dystonia. *Annals of Neurology*, 76(1), pp.22-30.
66. Reich, M., et al. (2019). Probabilistic mapping of the antidystonic effect of pallidal neurostimulation: a multicentre imaging study. *Brain*, 142(5), pp.1386-1398.
67. Dembek, T., et al. (2017). Probabilistic mapping of deep brain stimulation effects in essential tremor. *NeuroImage: Clinical*, 13, pp.164-173.
68. Sweet, J., et al. (2016). Computational Modeling and Neuroimaging Techniques for Targeting during Deep Brain Stimulation. *Frontiers in Neuroanatomy*, 10.

# Anexos

## Anexo I

Eixo I – Características clínicas
<b>Idade de início</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Primeira infância</b> (nascimento até 2 anos)</li><li>- <b>Segunda infância</b> (3 até 12 anos)</li><li>- <b>Adolescência</b> (13-20 anos)</li><li>- <b>Adulto jovem</b> (21-40 anos)</li><li>- <b>Adulto velho</b> (&gt;40 anos)</li></ul>
<b>Distribuição anatómica</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Focal</b> (apenas uma região corporal afectada)</li><li>- <b>Segmentar</b> (pelo menos duas regiões contíguas afectadas)</li><li>- <b>Multifocal</b> (pelo menos duas regiões não contíguas afectadas)</li><li>- <b>Generalizado</b> (atinge o corpo e pelo menos dois outros locais)</li><li>- <b>Hemidistonia</b> (mais regiões corporais atingidas restritas a um lado do corpo)</li></ul>
<b>Características associadas à distonia</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Distonia isolada</b> (a distonia é o único achado motoro, com excepção do tremor)</li><li>- <b>Distonia combinada</b> (combinada com outras doenças do movimento, como mioclonias ou parkinsonismo)</li></ul>
Eixo II - Etiologia
<b>Hereditário</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Autossómico dominante</b></li><li>- <b>Autossómico recessivo</b></li><li>- <b>Ligado ao X</b></li><li>- <b>Mitocondrial</b></li></ul>
<b>Adquirido</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Lesão cerebral perinatal</b> (inclui a lesão cerebral pós-hipóxica)</li><li>- <b>Infecção</b></li><li>- <b>Fármacos</b></li><li>- <b>Tóxicos</b></li><li>- <b>Vascular</b></li><li>- <b>Neoplásico</b></li><li>- <b>Lesão cerebral</b></li><li>- <b>Psicogénico</b></li></ul>
<b>Idiopático</b>

## Anexo II

Efeitos adversos associados à estimulação cerebral profunda	
<b>Cirúrgicos</b>	Relacionados com o procedimento, como por exemplo hemorragia intracerebral sintomática/assintomática, enfarte, má colocação de eléctrodo, convulsão, anomalia de cicatrização ou deiscência, dor pós-operatória, alteração do estado mental/comportamental, extravasamento de líquido cefalorraquidiano
<b>Relacionados com hardware</b>	Erosão ou infecção da pele, hematoma/infecção do neuroestimulador, lesão/quebra do eléctrodo, revisão do eléctrodo, falência do cabo de extensão, granuloma cutâneo, disfunção do neuroestimulador, deslocação do gerador
<b>Relacionados com estimulação (associada a GPi)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Efeitos piramidais<sup>a</sup></li><li>• Perturbação da fala (disartria, hipofonia, disfonia)</li><li>• Sinais parkinsonianos (bradi/hipocinesia, rigidez, <i>freezing</i> da marcha, etc.)</li><li>• Perturbação da marcha</li><li>• Ansiedade</li><li>• Perturbação do sono (insónia, sonolência)</li><li>• Outros (a especificar)</li></ul>

Efeitos adversos associados à estimulação cerebral profunda e as suas especificações baseados na literatura [17-19,63]. (a) Os efeitos piramidais incluem efeitos relacionados com a activação da cápsula interna, como contracções motoras, disartria e disfagia.