



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS HUMANAS, LETRAS
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA
MESTRADO EM NEUROCIÊNCIA COGNITIVA E
COMPORTAMENTO



AVALIAÇÃO CLÍNICA E NEUROPSICOLÓGICA DA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA ASSOCIADA A
INTERVENÇÃO COGNITIVA NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: RELATO DE CASO.

RODRIGO MARMO DA COSTA E SOUZA

JOÃO PESSOA

Dezembro 2018

Rodrigo Marmo da Costa e Souza

**AVALIAÇÃO CLÍNICA E NEUROPSICOLÓGICA DA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA ASSOCIADA A
INTERVENÇÃO COGNITIVA NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: RELATO DE CASO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento da Universidade Federal da Paraíba, nível mestrado, sob à orientação do Prof. Dr. Bernardino Fernandez Calvo e co-orientação do Prof. Dr. Suellen Marinho Andrade, como requisito para obtenção do título de Mestre.

João Pessoa – PB

Dezembro de 2018

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

S729a Souza, Rodrigo Marmo da Costa e.

AVALIAÇÃO CLÍNICA E NEUROPSICOLÓGICA DA ESTIMULAÇÃO
CEREBRAL PROFUNDA ASSOCIADA A INTERVENÇÃO COGNITIVA NO
TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: RELATO DE CASO. /
Rodrigo Marmo da Costa e Souza. - João Pessoa, 2018.
60f. : il.

Orientação: Bernardino Fernandes Calvo Calvo.
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCHLA.

1. Alzheimer disease, Deep brain stimulation. I. Calvo,
Bernardino Fernandes Calvo. II. Título.

UFPB/BC

**AVALIAÇÃO CLÍNICA E NEUROPSICOLÓGICA DA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA ASSOCIADA A
INTERVENÇÃO COGNITIVA NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: RELATO DE CASO**

Rodrigo Marmo da Costa e Souza

*Assinaturas da banca examinadora atestando que a presente dissertação foi defendida e aprovada
em 12 de dezembro de 2018:*



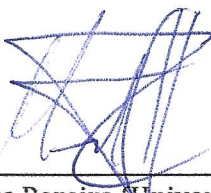
Prof. PhD. Bernardino Fernández-Calvo (UFPB, Orientador)



Profa. PhD. Suellen Marinho Andrade (UFPB, Co-Orientador)



Prof. PhD. Leandro da Silva Sauer (UFPB, Membro Interno)



Prof. PhD. Marcos Alexandre Franca Pereira (Universidade Federal da Paraíba, Membro Externo)

Dedico essa dissertação a minha esposa Ana Teresa Carlos Vitalino Souza, minhas filhas

Marina Lara Vitalino Souza e Maria Fernanda Vitalino Souza

AGRADECIMENTOS

A meu pai Irineu Francisco de Souza e minha mãe Sebastiana Pereira da Costa e Souza. Sem eles, sem seu apoio, dedicação, sacrifícios e ensinamentos nada disso seria possível, são exemplos de amor com seu filho.

À minha esposa Ana Teresa Carlos Vitalino Souza , por todo o incentivo e paciência com minhas ausências.

Às minhas filhas Marina Lara Vitalino Souza e Maria Fernanda Vitalino Souza por respeitarem minha ausência e necessidade de dedicação

Aos meus pacientes pela compreensão nos dois anos que precisei me ausentar parcialmente das atividades de consultório e cirurgia.

A meu orientador Prof. Dr. Bernadino Fernández Calvo, pela atenção, paciência e dedicação. Pelo conhecimento incomensurável das demências, com quem pude evoluir e aprender muito..

À minha co-orientadora, Profa. Dra. Suellen Marinho Andrade, que me incentivou e orientou nesse terreno desafiador da neurociência.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento, que imensamente contribuíram ao meu desenvolvimento acadêmico.

A todos os amigos da turma 2016 do Mestrado do Programa de Pós-graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento da Universidade Federal da Paraíba. Nunca os esquecerei.

Aos funcionários da limpeza e manutenção do Campus I da UFPB, sempre dedicados e simpáticos, sua presença por vezes pouco notada e tão fundamental.

Ao paciente estudado na pesquisa que contribuiu para o estudo de uma doença tão árdua e devastadora.

À toda família do paciente, extremamente dedicada e interessada na ciência e desenvolvimento de alternativas terapêuticas.

A todos aqueles que de forma direta ou indireta me ajudaram na concretização desse sonho e que não foram aqui citados, meu muito obrigado.

Às neuropsicólogas Camila Ponce e Égina Fonseca pelas avaliações realizadas no paciente.

SUMÁRIO

RESUMO.....	VIII
ABSTRACT.....	IX
INTRODUÇÃO.....	1
FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	8
II. 1.1.2 – DOENÇA DE ALZHEIMER – DEFINIÇÃO	
II.1.3 QUADRO CLÍNICO.....	9
II.1.4 DIAGNÓSTICO.....	11
II.1.5 TRATAMENTO.....	11
II.1.6 ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA..	12
JUSTIFICATIVA DA PESQUISA.....	13
OBJETIVOS.....	17
MÉTODO.....	18
INSTRUMENTOS.....	21
PROCEDIMENTOS.....	22
ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	23
QUESTÕES ÉTICAS.....	23
RESULTADOS.....	25
DISCUSSÃO.....	29
CONCLUSÃO.....	34
REFERÊNCIAS.....	35
ANEXOS TERMO DE CONSENTIMENTO.....	40
ANEXOS IMAGENS.....	45

RESUMO

Estudos recentes identificaram uma associação entre déficits de memória e defeitos das áreas corticais neuronais integradas conhecidas coletivamente como rede de modo padrão. É concebível que a deposição de amiloide ou outras anormalidades moleculares observadas em pacientes com doença de Alzheimer possam interferir com essa rede e interromper os circuitos neuronais além das áreas localizadas do cérebro.

Portanto, a doença de Alzheimer pode ser tanto uma doença degenerativa quanto uma desordem mais ampla no nível do sistema, afetando as vias neuronais integradas envolvidas na memória. Neste artigo, relatamos um caso de neuromodulação invasiva para doença de Alzheimer e descrevemos a justificativa e fornecemos algumas evidências para apoiar o estudo da estimulação cerebral profunda do fórnix hipocampal como um novo tratamento para melhorar os circuitos neuronais dentro dessas redes integradas e, assim, sustentar a função da memória no início da doença de Alzheimer.

Palavras chave: Doença de Alzheimer, Estimulação cerebral profunda, Circuito neuronal, hipocampo, fórnix

ABSTRACT

Recent studies have identified an association between memory deficits and defects of the integrated neuronal cortical areas known collectively as the default mode network. It is conceivable that the amyloid deposition or other molecular abnormalities seen in patients with Alzheimer's disease may interfere with this network and disrupt neuronal circuits beyond the localized brain areas.

Therefore, Alzheimer's disease may be both a degenerative disease and a broader system-level disorder affecting integrated neuronal pathways involved in memory. In this paper, we reported a case report of invasive neuromodulation for Alzheimer disease describe the rationale and provide some evidence to support the study of deep brain stimulation of the hippocampal fornix as a novel treatment to improve neuronal circuitry within these integrated networks and thereby sustain memory function in early Alzheimer's disease.

Key words: Alzheimer's disease, deep brain stimulation, hippocampus; fornix, neuronal circuitry

I. Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência na população idosa e é marcada por alterações cognitivas e comportamentais que interferem nas relações sociais e nas atividades funcionais (Muchale, 2007). A DA afeta milhões de pessoas e o número continua aumentando durante o envelhecimento da população (Herrera, 2002).

A DA continua a ser um problema crescente de saúde pública, estima-se que haverá cerca de 115 milhões de novos casos nos próximos 40 anos, resultando em uma enorme sobrecarga à sociedade tanto pelo ponto de vista da saúde quanto da economia (Prince, 2010).

Há evidências que algumas pessoas podem tolerar mais as perdas cognitivas que outras. Estudos epidemiológicos sugerem que aqueles os quais foram, durante a vida, expostos a um nível educacional e ocupacional maior, bem como atividades recreativas em fase mais tardia da vida, podem aumentar a reserva cognitiva. Há uma redução no risco do desenvolvimento da doença de Alzheimer em indivíduos com maior qualificação educacional e ocupacional (Stern, 2012).

A reserva cognitiva explica a disparidade entre a clínica e o fenótipo patológico e o porque de dois indivíduos com a mesma extensão neuropatológica, um pode evoluir para uma demência, enquanto o outro permanece intacto (Murray, 2011). A ressonância magnética consegue medir as causas mais comuns associadas ao envelhecimento cerebral, que são a doença cerebrovascular e a DA. O nível educacional neutraliza ou retarda os efeitos deletérios da demência vascular e

da DA, enfatizando a importância de quantificar a reserva cognitiva nas pesquisas das demências (Murray, 2011).

A neuroimagem é uma importante ferramenta na identificação dessas áreas cognitivas disfuncionantes, mostrando tanto alterações volumétricas estruturais, particularmente no córtex entorinal e hipocampo, predizendo sintomas cognitivos e guiando sobre a severidade da doença (West, 2009).

A redução regional na utilização de glicose no lobo temporal e região posterior do cíngulo é um achado comum na tomografia por emissão de pósitrons (PET) no paciente com DA numa fase inicial, bem como nos pacientes saudáveis, mas geneticamente predispostos (Yun, 1996).

O Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos aprovam três inibidores da acetilcolinesterase e um antagonista do ácido N-Methyl-D-aspartato para o tratamento da DA. Na prática, essas terapias têm apenas um modesto efeito, curto benefício para os sintomas clínicos da doença, mas continuam sendo amplamente utilizados em virtude da ausência de alternativa terapêutica (Sano, 2009).

Os conhecimentos atuais a respeito da fisiopatologia da DA permitiram o desenvolvimento das chamadas terapias “anti-amilóides. Tentativas têm sido feitas a fim de modificar os efeitos da produção amiloide, agregação, eliminação ou depósito das placas no tecido neuronal. Infelizmente, mais recente fase 2 e 3 dos trials usando imunoterapias “anti-agregantes” ou drogas correlatas tem tido insucesso (Amato, 2009). Estudos pós morte em DA tratados com imunização amilóide encontraram que a disfunção cognitiva e a doença cerebral progrediram a despeito da evidência que

placas amilóides serem eliminadas do cérebro. Em resumo, os recentes trials têm mostrado resultados desapontadores e gerado mais interesse na procura de novas abordagens no tratamento dessa doença devastadora(Lozano, 2012).

É vastamente reconhecido que os processos patológicos que envolvem a DA provocam disfunção sináptica focal que interrompe a conexão entre regiões cerebrais produzindo distúrbios nesses circuitos e redes que envolvem a cognição (Mucke, 2010).

A Estimulação cerebral profunda (Deep Brain Stimulation, sigla em inglês: DBS) é usada em várias desordens incluindo Doença de Parkinson, epilepsia, depressão refratária, distúrbio bipolar, anorexia nervosa, transtorno obsessivo compulsivo, síndrome de Tourette, drogadição, dor, obesidade e mais recentemente DA (Laxton, 2010).

A estimulação cerebral profunda (DBS) hipotalâmica foi realizada em 2007 para tratar um paciente com obesidade mórbida. Foi observado, inesperadamente, que a estimulação evocou memórias autobiográficas detalhadamente. Exames de imagem no pós operatório mostraram que os eletrodos estavam próximos das colunas do fornix, conjunto de fibras que fazem parte do circuito de Papez, responsável pela cognição. Provas de memória associativa conduzidas em um duplo cego on versus off demonstraram que a estimulação aumentou a lembrança, mas não familiaridade baseada no reconhecimento, indicando um envolvimento funcional do hipocampo. O eletroencefalograma mostrou que a DBS hipotalâmica ativou as estruturas do lobo temporal mesial. Isso demonstrou que

a DBS hipotalâmica neste paciente modulou a atividade límbica e melhorou determinadas funções cognitivas (Hamani, 2008).

Nos anos seguintes, foi conduzido, pelo mesmo grupo de Toronto, um estudo aberto com seis pacientes com diagnóstico de DA que foram submetidos à DBS na região do fornix (DBS-f), recebendo estimulação contínua por um período de 12 meses. Três linhas de avaliação foram desenhadas no estudo: (1) Mapeamento pela tomografia electromagnetic (sLORETA, sigla em ingles), (2) Avaliar se a DBS-f pode alterar o metabolismo da glucose em pacientes com DA através do PET SCAN, (3) Avaliar o efeito da DBS nos testes cognitivos realizados nos pacientes. Os resultados mostraram que a DBS modulou a atividade neuronal no circuito da memória, incluindo o córtex entorrinal e hipocampo e ativou regiões da “default mode” que se encontram passivamente inativas no circuito da memória nos pacientes com DA. O PET scan mostrou um precoce e impressionante aumento da captação de glicose nos lobos temporal e parietal que se mantiveram nos 12 meses de estimulação contínua. A avaliação da Alzheimer Disease Assessment Scale cognitive (ADAScog) e o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) sugeriram melhora e/ou lentificação na taxa de declínio cognitivo em 6 e 12 meses de alguns pacientes. Não houve eventos adversos graves (Laxton et al, 2010).

Estratégias não-farmacológicas têm sido empregadas para retardar os déficits cognitivos e diminuir os prejuízos funcionais. Dentre elas, destaca-se a estimulação cerebral profunda (DBS), que tem a capacidade de modular a atividade cortical e hipocampal por estímulo do fórnix (Lozano et al., 2012). Um ensaio clínico controlado duplo cego (ADVANCE),

iniciado em 2012, e com resultados publicados recentemente, demonstra benefícios relevantes da DBS na modulação da atividade cerebral das regiões afetadas na DA (Lozano et al., 2016).

A primeira conclusão do ADVANCE foi que os procedimentos para DBS-f foram realizados sem lesão direta das fibras e feita por vários cirurgiões de múltiplos centros. Em 90 dias pós-cirurgia, DBS- f bilateral foi bem tolerado em pacientes com provável DA em estágio inicial (Ponce, 2015).

Segundo o ADVANCE, a DBS para DA foi segura e associada com aumento do metabolismo cerebral da glicose. Não houve diferença cognitiva para os pacientes como um todo, mas em um subgrupo com idade acima de 65 anos pode ter havido um benefício, enquanto em pacientes com idade inferior a 65 anos houve uma possível piora com a estimulação (Lozano, 2016).

Outro estudo conduzido pela Universidade de Ohio, avaliou o efeito da DBS para DA, tendo como alvo a cápsula ventral/estriato ventral(AC/VS, sigla em inglês). Foram implantados os eletrodos em três pacientes, acompanhados por um período de 18 meses em que foram avaliados pela Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes(CDR-SB) e pelo PET scan com Fluor -D-glicose(FDG), marcador do metabolismo cerebral. O primeiro uso da DBS para DA no lobo frontal, tendo como alvo o VC/VS, foi bem tolerado e revelou um menor declínio no CDR-SB. A modulação frontal melhorou a capacidade executiva e comportamental e deverá ser futuramente estudada na DA (Sharre, 2018).

Contudo, ainda há escassez de estudos longitudinais que avaliem o prognóstico dos pacientes ao longo do tempo submetidos à neuromodulação (Bentwich, 2011). Este estudo tem por objetivo realizar uma avaliação de seguimento de dois anos de duração de um único paciente com DA submetido à DBS utilizando diferentes medidas comportamentais.

O estudo consistiu na avaliação de um paciente com diagnóstico de provável DA, investigado previamente por MMSE, avaliação neuropsicológica, PET SCAN cerebral e RNM do encéfalo, com evolução para estágio leve/moderado da doença, apesar de toda terapia medicamentosa (rivastigmina e memantina) e intervenção cognitiva. Submetido à implante de eletrodo cerebral profundo nas proximidades da coluna do fórnix com neuromodulação invasiva do circuito de Papez e intervenção cognitiva.

O trabalho realizou apenas as avaliações neuropsicológicas e de imagem, não havendo nova intervenção durante o período do estudo.

Análise dos descritores

O estabelecimento de vocabulários controlados é um dos principais métodos que permitem a recuperação das informações contidas em diversos documentos. A organização de uma publicação, que tem por objetivo recuperar informações, é que se percebe a importância de utilizar métodos para indexação de documentos bibliográficos. Analisar documentos é identificar, em seu conteúdo, os assuntos que são relevantes, e para que isso ocorra devem ser representados de forma clara, na hora da indexação. Assim sendo, podemos dizer que as palavras que descrevem um assunto com precisão são chamados descritores ou termos preferidos -

utilizados para representar conceitos na indexação.

Com base na temática escolhida, os descritores foram verificados através da DeCS-descriptores em Ciências da saúde, sendo selecionados apenas os termos escritos na língua inglesa por abranger os artigos de maior relevância na pesquisa.

Foram utilizadas os seguintes descritores: **Alzheimer disease, deep brain stimulation, fornix, cognitive reserve.**

Levantamento em base de dados dos artigos relacionados ao tema e problemas abordados coerentes com a metodologia empregada relacionada à linha de pesquisa do PPGNeC

A revisão dos artigos foram feitas através dos serviços MEDLINE/PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), através das seguintes palavras-chaves: deep brain stimulation; Alzheimer disease; cognitive reserve. Foram incluídos no estudo artigos originais. Foram excluídos estudos que não tinham o tratamento do Alzheimer como foco.

Não foram verificados artigos sobre DBS-f na língua portuguesa. Os artigos nessa língua foram selecionados apenas como referência estatísticas referente a dados de prevalência da doença de Alzheimer no Brasil

Foram encontrados 63 artigos relacionados aos descritores, desses 38 foram incluídos e 25 excluídos. Os critérios de exclusão foram aqueles com referência cruzada em mais de uma base de pesquisa, artigos relacionados à estimulação cerebral não invasiva como a Transcraniana por Corrente Contínua, Magnética transcraniana e os que falavam sobre estimulação cerebral profunda para outras doenças como por exemplo doença de Parkinson.

II. Fundamentação Teórica

II. 1. Doença de Alzheimer

II. 1. 1. Definição e Epidemiologia

A DA foi descrita em 1906 por Alois Alzheimer, ao observar o cérebro de uma mulher que havia demonstrado os primeiros sinais de demência aos 51 anos. Inicialmente, foi suposto que a DA estaria restrita à categoria de demência pré-senil. Posteriormente, foi confirmado que, tanto a forma pré-senil, como senil, apresentavam o mesmo substrato neuropatológico e indicavam que o conceito da doença seria independente da idade (Tavares, 2005).

Os critérios para o diagnóstico clínico da DA foram bem estabelecidos pelo National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) em 1984. Entretanto durante os últimos anos ocorreram avanços importantes no entendimento da fisiopatologia da doença bem como mudanças na conceituação da doença (Jack Jr, 2011).

O National Institute on Aging (NIA) e a Alzheimer's Association, em 2009 patrocinaram uma série de recomendações com a finalidade de revisar os critérios diagnósticos para a DA.

Os critérios diagnósticos mais recentes para Doença de Alzheimer consistem primeiro em definir as três fases da doença, pré-clínica, déficit cognitivo leve e a fase de demência relacionada à Doença de Alzheimer. Envolve também o uso de biomarcadores como ressonância magnética do encéfalo, tomografia por

emissão de pósitrons e pesquisa das proteínas Tau e beta amiloide no líquido (Jack Jr, 2011).

Nos últimos anos tem se tornado claro que a correlação clínico-patológica na DA nem sempre é consistente. Extensa análise patológica na doença, particularmente a presença difusa das placas amilóides, podem estar presentes na ausência de sintomas (Davis, 1999).

Neuropatologicamente, a hiperfosforilação do emaranhado neurofibrilar típico da DA acomete caracteristicamente o córtex entorrinal do hipocampo (Braak e Braak, 1991). A atrofia inicia no córtex entorrinal e o hipocampo é reconhecido como uma alteração característica da DA (Jack, 2002; Dubois, 2007). A atrofia hipocampal é fator de risco para o declínio cognitivo (Davis, 1999).

A correlação clínico-autopsia demonstra uma correlação mais estreita entre a patologia neurofibrilar e déficit cognitivo que entre a patologia amiloide (Bennett, 2004). Apesar disso, o aspecto patológico mais correlacionado com a perda cognitiva na DA é neurodegenerativa, particularmente a perda sináptica (Savva, 2009).

Em relação aos aspectos epidemiológicos, a DA é a causa mais frequente do declínio cognitivo. Aproximadamente, 7,1 % da população com 65 anos de idade ou mais tem alguma forma de demência, sendo a DA responsável por 55,1% dos casos, a demência vascular por 9,3% dos casos e a doença cerebrovascular por 14,4% (Herrera, 2002).

O aumento da população idosa no Brasil gera uma crescente prevalência de doenças crônico-degenerativas, quando se considera a idade como fator de risco,

estando a prevalência de demências relacionada com o envelhecimento da população mundial. A DA, atualmente, representa 60% das demências totais diagnosticadas (LouGiudice, 2002; Muchale, 2007).

Estudos de neuroimagem para DA tem demonstrado a presença de anormalidades estruturais que estão diretamente relacionadas com as disfunções cognitivas encontradas na DA. Pesquisas de neuroimagem tem mostrado que as alterações neuropatológicas ocorrem difusamente no cérebro, mas de forma precoce preferencialmente nos circuitos neurais que afetam a memória. A redução regional na utilização da glicose no lobo temporal e região posterior do cíngulo é um achado comum na tomografia por emissão de pósitrons (PET) na fase inicial da DA, bem como em pacientes saudáveis com fatores de risco para DA (Smith, 1992).

Esses mesmos estudos revelaram alterações volumétricas no córtex entorinal e hipocampo que predizem o desenvolvimento de sintomas cognitivos e consequentemente a progressão da doença. Estudos recentes sugerem que a perda da integridade do fórnix e em maior volume o hipocampo, podem estar associados com disfunção cognitiva precoce (Smith, 1992).

II. 1. 3. Quadro clínico

Na fase leve da DA o paciente tem dificuldade de pensar com clareza, tende a cometer lapsos e a se confundir facilmente, além de apresentar diminuição em seu rendimento funcional em tarefas complexas.

Na fase moderada ocorre perda mais acentuada da memória, das alterações visuais e espaciais e apresentação de sintomas focais como apraxia, afasia e agnosia, tornando-se dependente de terceiros para os cuidados diários.

Já na fase grave, todas as funções mentais estão comprometidas, sendo mais acentuada a alteração de personalidade, apatia, prejuízo da capacidade crítica e de julgamento e grande perda da capacidade de realizar atividades básicas de vida diária, que levam o paciente à dependência total do cuidador e/ou familiares (Perroni, 2005).

II. 1. 4. Diagnóstico

Os critérios diagnósticos segundo o NINCDS-ADRDA (National Institute for Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association) permitem a classificação dos pacientes segundo níveis de confiança diagnóstica em: DA definida (quadro clínico de DA com confirmação histopatológica), DA provável (quadro clínico de DA sem outras doenças que possam causar demência) e DA possível (quadro clínico atípico de DA ou presença de outras doenças orgânicas aparentemente não relacionadas à demência) (McKhann et al., 2011).

II. 1. 5. Tratamento

Um dos fatos preocupantes em relação à DA é que os tratamentos farmacológicos existentes são capazes de minimizar os sintomas da doença, mas não são capazes de promover a cura nem retardar a evolução da doença. O tratamento mais utilizado atualmente envolve a administração de inibidores da colinesterase, como a rivastigmina, donezepila e a galantamina, bem como antagonistas do glutamato como a memantina (Hogan et al., 2008).

O órgão de controle de alimentos e drogas dos Estados Unidos (United States Food and Drug Administration-FDA) aprova três inibidores da colinesterase e um antagonista dos receptores NMDA para tratamento da DA. Na prática, essas terapias tem tido apenas benefícios modestos e de curto prazo nos sintomas, mas continuam sendo largamente usados em virtude da ausência de alternativas (Golde et al., 2011). Dados os atuais entendimentos da fisiopatologia da DA, recentes pesquisas têm enfatizado o papel das terapias “anti-amilóides”. Tentativas têm sido feitas para modificar os efeitos da produção de amiloides, agregados, depuração e deposição das placas no tecido neuronal. Infelizmente, mais recentes fase 2 e 3 desses trials usando a imunoterapia, “anti-agregantes” ou agentes correlatos não têm obtido sucesso (Salloway et al., 2009).

II. 1.6 Estimulação Cerebral profunda

II. 1. 2. DBS na DA

As bases neurobiológicas da recuperação da DA após neuroestimulação têm seu fundamento na capacidade que esta ferramenta tem de induzir modificações no metabolismo cerebral verificado pela tomografia por emissão de pósitrons (*PET Scan*,) com prolongamento de seus efeitos ao longo do tempo (Laxton et al., 2010).

Os efeitos percebidos durante a estimulação cerebral profunda em alta frequência parecem estar associados a mudanças nos subliminares de repouso da membrana, que são capazes de modular a curva de estímulo neuronal de entrada-saída. Em contrapartida, os efeitos da DBS parecem reverter a diminuição da utilização de

glicose no córtex dos lobos temporal e parietal dos pacientes portadores de DA, implicando um aumento do metabolismo nessas áreas (Laxton et al., 2010).

O DBS também parece estar associado com diminuição do metabolismo em subregiões da porção anterior do giro do cíngulo cortex frontal medial (Laxton et al., 2010).

Os principais substratos fisiológicos da DA parecem estar ligados à hipoatividade têmporo-parietal (Fernández et al., 2002) causada por disfunção colinérgica, GABA-érgica, e prejuízos do sistema glutamatérgico (Schliebs e Arendt, 2011), levando a perturbações na plasticidade e, assim, causando déficits cognitivos. Portanto, a melhoria da plasticidade pela DBS nestas áreas é uma abordagem conceitualmente promissora para diminuir o declínio cognitivo.

A DBS é tratamento circuito-baseado e foi primeiramente testada em experimentos animais mais de 70 anos atrás e foi inicialmente aprovado na Europa em 1995 e nos Estados Unidos em 1997 e 2002 para tremor essencial e Doença de Parkinson respectivamente. Atualmente encontra-se liberada em vários lugares do mundo para outras variedades de desordens, incluindo distonia, epilepsia refratária e transtorno obsessivo compulsivo (Lozano, 2012).

Definição do problema da pesquisa

Considerando o substrato anatomopatológico da DA bem definido, segundo os artigos acima relacionados, os dados vigentes ao tratamento sinalizam que não há terapias eficazes para prevenir ou desfazer o emaranhado neurofibrilar que se forma da DA (Braak, 1991; Dubois, 2007, Lozano 2012).

Um dos fatos preocupantes em relação à DA é que os tratamentos farmacológicos existentes são capazes de minimizar os sintomas da doença, mas não são capazes de promover a cura nem retardar a evolução da doença. O tratamento mais utilizado atualmente envolve a administração de inibidores da colinesterase, como a rivastigmina, donezepila e a galantamina, bem como antagonistas do glutamato como a memantina (Hogan et al., 2008).

Outro autor faz análise semelhante em que o órgão de controle de alimentos e drogas dos Estados Unidos (United States Food and Drug Administration-FDA) aprova três inibidores da colinesterase e um antagonista dos receptores NMDA para tratamento da DA. Na prática, essas terapias tem tido apenas benefícios modestos e de curto prazo nos sintomas, mas continuam sendo largamente usados em virtude da ausência de alternativas (Golde et al., 2011).

Dados os atuais entendimentos da fisiopatologia da DA, recentes pesquisas têm enfatizado o papel das terapias “anti-amilóides”. Tentativas têm sido feitas para modificar os efeitos da produção de amilóides, agregados, depuração e deposição das placas no tecido neuronal. Infelizmente, mais recentes fase 2 e 3 desses trials usando a imunoterapia, “anti-agregantes”, ou agentes correlatos não têm obtido sucesso (Salloway et al., 2009).

Os trabalhos mais relevantes referentes à DBS-f para DA avaliam apenas duas escalas de avaliação cognitiva, o MEEM e o Adas-Cog e pouco valorizam o papel da IC (Lozano et al, 2016).

Considerando que existem outras escalas que avaliam qualidade de vida, escores de comportamento e a percepção do cuidador, como as de Blessed, inventário neuropsiquiátrico e avaliação de incapacidade em demência (Disability Assessment

for Dementia), um dos problemas da pesquisa será avaliar a importância dessas escalas com um escrutínio neuropsicológico mais detalhado (Savva, 2009).

Outro fator relevante no presente estudo, será a terapia combinada DBS-f com intervenção cognitiva (IC) sistematicamente oferecida ao paciente, será avaliado se a IC promoveria algum benefício quando combinada com a DBS-f (Buschert et al., 2010).

Outro problema da pesquisa será definir através dos melhores instrumentos de avaliação cognitiva, citados anteriormente e verificar se houve melhora após a estimulação cerebral profunda associada à IC (Lozano, 2016).

Justificativa da pesquisa

O tratamento atual da DA não é capaz de retardar a evolução dessa doença neurodegenerativa, não atuando no substrato anatomopatológico. As medicações disponíveis melhoram alguns sintomas cognitivos do paciente, entretanto por um curto período. O desenvolvimento de novas terapias são necessárias para uma doença tão devastadora (Lozano, 2012).

As bases neurobiológicas da recuperação da DA após neuroestimulação têm seu fundamento na capacidade que esta ferramenta tem de induzir modificações no metabolismo cerebral verificado pela tomografia por emissão de pósitrons (*PET Scan*) com prolongamento de seus efeitos ao longo do tempo. Os efeitos percebidos durante a estimulação cerebral profunda em alta frequência parecem estar associados a mudanças nos subliminares de repouso da membrana, que são capazes de modular a curva de estímulo neuronal de entrada-saída. Em contrapartida, os efeitos da DBS

parecem reverter a diminuição da utilização de glicose no córtex dos lobos temporal e parietal dos pacientes portadores de DA, implicando um aumento do metabolismo nessas áreas. O DBS também parece estar associado com diminuição do metabolismo em subregiões da porção anterior do giro do cíngulo cortex frontal medial (Laxton et al., 2010). O presente estudo irá avaliar com escalas neuropsicológicas mais detalhadas a evolução de um paciente submetido a DBS-f para DA.

Os estudos realizados tanto piloto não cego quanto duplo cego não avaliaram se a IC teria algum impacto quando associada a DBS-f, será o único estudo clínico com essa sistematização e detalhada avaliação neuropsicológica (Hamani, 2008; Lozano 2012, Lozano 2016)

Outro fator relevante no presente estudo, será a terapia combinada DBS-f com intervenção cognitiva (IC) sistematicamente oferecida ao paciente, que será avaliada por neuropsicólogas independentes que não participaram da IC (Buschert et al., 2010).

III. 2. Objetivos

III. 2. 1. Objetivo Geral

Avaliar os efeitos terapêuticos da estimulação cerebral profunda (DBS), associada a intervenção cognitiva (IC) em um paciente com doença de Alzheimer leve a moderada que foi submetido à cirurgia em 2015.

III. 2. 2. Objetivos Específicos

- Identificar o efeito combinado da DBS e IC nas alterações cognitivas, por meio da aplicação da sub-escala cognitiva da Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer (ADAS-Cog), comparada antes e após a terapia;
- Estudar o efeito combinado da DBS e IC nas alterações comportamentais, por meio da aplicação do Inventário Neuropsiquiátrico (NPI), comparado antes e após a terapia;
- Analisar o efeito combinado da DBS e IC nas alterações funcionais, por meio da aplicação escala de avaliação de incapacidade em demência (DAD), comparado antes e após a terapia;;
- Mensurar as modificações fisiológicas ocorridas com a neuroestimulação, por meio da Tomografia por emissão de Pósitrons (PET scan).
- Analisar e comparar os efeitos da DBS ativa, quanto à evolução do prognóstico cognitivo e comportamental do participante, durante o seguimento;
- Caracterizar aspectos relacionados à segurança, efeitos adversos, viabilidade e eficácia da DBS no tratamento da DA;

IV. Método

IV. 1. Caracterização do Estudo

Foi realizado um estudo de caso, envolvendo um paciente no estágio leve a moderado da DA, submetido a de estimulação cerebral profunda combinado com sessões de intervenção cognitiva.

O paciente de 77 anos, advogado, histórico de perda cognitiva progressiva há 10 anos, com diagnóstico de provável Alzheimer dado pela história clínica, evoluindo com perda progressiva da memória, detalhada pelos familiares como inicialmente para fatos irrelevantes, sendo atribuído por vezes ao comportamento do paciente, referências quanto a desorientação têmporo-espacial, por exemplo desconhecendo ao dirigir caminhos que perfazia frequentemente, nomes de familiares e amigos e datas consideradas importantes. Exames de imagem como ressonância nuclear magnética do encéfalo mostraram atrofia cortical importante com redução do volume dos hipocampos bilateralmente, mais acentuado à esquerda, excluindo outras causas de demência como hidrocefalia de pressão normal, demência vascular ou cerebrovascular, PET SCAN cerebral mostrou hipometabolismo em regiões temporal e parietal bilateralmente, assimétrico e de predomínio em regiões mais posteriores do lobo parietal. Realizado também todo perfil laboratorial para as demências, excluindo causas como hipotireoidismo, deficiência de vitamina B12, infecciosa ou metabólicas.

Apesar de toda terapia medicamentosa com rivastigmina e memantina, ambas em dose máxima, além de intervenção cognitiva e de terapia ocupacional de grupo para distúrbios da memória, o paciente apresentou durante os últimos anos, de forma mais acentuada em 2015, uma piora acentuada dos escores cognitivos, saindo de um

MMSE de 19 para 13 em menos de doze meses.

O paciente submetido à implante de eletrodo para estimulação cerebral profunda na região do fórnix (DBS-f) em dezembro de 2015 e evoluiu no pós-operatório imediato, primeiros 30 dias, sem intercorrências neurocirúrgicas nem clínicas, recebendo alta hospitalar em dois dias, com o gerador para neuroestimulação desligado. Os testes do sistema de estimulação realizados no transoperatório não mostraram sinais autonômicos nem hemodinâmicos, que poderiam acontecer em caso de proximidade do eletrodo com os respectivos centros no hipotálamo.

O gerador para neuroestimulação foi ligado 15 dias após a cirurgia, no ambulatório, e testados todos os polos que mostraram boa impedância e funcionamento. O paciente não apresentou alterações hemodinâmicas, autonômicas nem comportamentais e foi optado, com base em tomografia de controle pós-operatória para verificação aproximada do fórnix com os eletrodos, realizar uma estimulação anódica no segundo polo (de inferior para superior). Os parâmetros de estimulação foram: Amplitude: 4,5v, frequência: 130Hz, largura de pulso: 90 μ s.

Considerando a ausência de opção terapêutica e o profundo interesse da família, o mesmo foi submetido ao implante do eletrodo para estimulação cerebral profunda em dezembro de 2015, procedimento realizado sem intercorrências e recebeu a estimulação cerebral durante todo o ano de 2016 e 2017. O paciente teve as avaliações neurológicas, neurocirúrgicas e neuropsicológicas na linha de base com 0,1, 3, 6 e 12 e 18 meses após início do estudo (Laxton et al, 2010).

Faz-se importante salientar que o paciente já foi submetido ao implante, em dezembro de 2015, e vem recebendo a estimulação continuamente, associada à intervenção cognitiva realizada por uma neuropsicóloga com expertise na área e que nenhuma nova intervenção foi realizada.

O paciente faz uso de um inibidor da acetilcolinesterase, a risvastigmina associada a memantina, que não tiveram a dosagem alterada antes nem durante a fase de estimulação.

O paciente será avaliado durante os dois anos após implante da seguinte forma: T0 (baseline) T1, T3, T6 e T12, T18, respectivamente no primeiro, terceiro, sexto e décimo segundo mês da pesquisa.

Estudo comparativo das imagens utilizando a escala de Scheltens foi utilizada para avaliação da volumetria hipocampal.

IV. 2. Recrutamento

O participante foi recrutado de um consultório em clínica privada da cidade de João Pessoa. Este projeto foi submetido para apreciação na Plataforma Brasil, e iniciará sua execução após certidão de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Paraíba (CEP-UFPB), parecer de número 2.680.182.

IV. 4. Materiais

IV.4. 1. Parâmetros técnicos e de estimulação.

O equipamento de DBS é composto por quatro componentes principais: dois eletrodos com quatro contatos, dois extensores, um gerador recarregável,

programador por telemetria e um carregador todos da marca St. Jude®. O aparelho utilizado em pesquisa apresentam a opção de produzir estimulação dependente da voltagem, amplitude de pulso e frequência.

A estimulação ativa foi escolhida com base nos artigos citados anteriormente (Laxton et al., 2010) e pode haver oportunidades para otimização. Será utilizado o contato 02 dos 04 disponíveis que é o mais próximo da coluna do fórnix após avaliação pela tomografia pós-operatória pela DA.

Os parâmetros de estimulação serão 4,5V, 130Hz, e 90 microsegundos de largura de pulso referente ao padrão mais usual em estudos com Doença de Parkinson, de forma que em cada contato o equipamento foi testado mantendo a frequência em 130Hz e uma largura de pulso de 90 microsegundos e aumentado a voltagem de 1 até um máximo de 10V.

Optamos pela estimulação contínua, assim como utilizada para a Doença de Parkinson e Distonia. Nós não sabemos, entretanto, se as alterações da neuromodulação são consequências da estimulação prolongada, ou se a estimulação em curso é necessária depois de um período de estimulação.

IV. 5. Instrumentos

IV. 5. 1. Desfechos clínicos

Para análise do desfecho primário, foi empregado o Alzheimer Disease Assessment Scale, sub-escala cognitiva - ADAS-cog (Rosen et al.1984). O score total desta escala é 70 pontos. Os principais domínios cognitivos avaliam a memória, linguagem, praxia e compreensão. Os autores obtiveram valores de fidelidade inter-

avaliadores de 0.947 a 0.99 e de teste-reteste de 0.59 a 0.92, sendo considerada confiável para aplicação em doentes com Alzheimer.

Para a análise do desfecho secundário, as seguintes escalas foram aplicadas: Mini Exame do Estado Mental - Mini-Mental (Folstein et al. 1975), que contém questões sobre memória, atenção, orientação, linguagem e habilidades visoespaciais; Escala de avaliação de incapacidade na demência - DAD) (Carthery et al., 2007), que avalia atividades de vida diária e depressão dos pacientes, trazendo ainda um componente referente à avaliação do cuidador; Escala de Depressão de Hamilton Cornell (Carthery et al., 2007); e o Inventário Neuropsiquiátrico - NPI (Cummings et al. 1994), para avaliação dos sintomas não-cognitivos da DA (delírios, alucinações, irritabilidade, desinibição, agitação, ansiedade, depressão, euforia, apatia e alterações psicomotoras).

IV. 6. Procedimentos

IV. 6. 1. Avaliações e Orientações

O participante foi submetido à avaliação neurológica, para coleta de informações clínicas e sócio-demográficas, tais como diagnóstico e anamnese, neuropsicológica, envolvendo o desfecho primário (ADAS-Cog) e desfechos secundários (rastreo cognitivo, atividades de vida diária, depressão e prejuízos psiquiátricos não-cognitivos) e estudos de neuroimagem.

IV. 7. Análise estatística

O desenho das análises estatísticas está fundamentado em estudos prévios da literatura referentes a relatos de casos e ensaio clínico fase I, que foram avaliados sobre a forma open-label, sem o grupo controle, Sham stimulation (Laxton et al, 2010).

IV. 8. Questões éticas

A pesquisa foi submetida à análise e emissão de parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Paraíba, via cadastrado na Plataforma Brasil.

Ressalta-se que todos os itens dispostos na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, que regulamenta a pesquisa com seres humanos (Brasil, 2012), foram obedecidos, especialmente quanto à orientação aos participantes quanto aos objetivos, finalidade e riscos do estudo, além da garantia do anonimato dos mesmos e do direito de se retirarem da investigação a qualquer momento, sem que isso acarrete algum prejuízo. É imperativo ressaltar que o preenchimento das escalas, assim como os exames laboratoriais só serão realizados mediante prévia autorização expressa do participante, formalizada pela assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

IV.9. Resultados

Durante os primeiros meses da estimulação cerebral profunda foi observada uma melhora cognitiva importante, verificada pelo paciente e familiares. O mesmo

voltou a tocar violão, ficou mais atento durante os diálogos com a família, por vezes opinando sobre temas que possuía conhecimento prévio.

A família relatou também que em um momento houve um perda quase que súbita da melhora cognitiva e após avaliação do sistema foi constatado que o gerador não havia sido recarregado adequadamente, estando com nível bastante baixo, que por si compromete a terapia de estimulação cerebral profunda e que após a recarga os familiares informaram que houve uma melhora cognitiva.

Fato semelhante ocorreu por duas vezes no ano de 2018, após o mesmo passar próximo à uma porta magnética de uma grande loja de utensílios. A esposa do paciente relatou uma piora considerável da capacidade de entender ordens e obedecer comandos. Após avaliação do sistema, foi constatado um desligamento do gerador de neuroestimulação. Após o religamento houve recuperação das funções mencionadas.

A coleta exata dos dados após 12 meses foi influenciada pela mudança de domicílio do paciente, fato que segundo os familiares resultou em piora cognitiva com períodos de confusão mental e desorientação.

Os resultados das avaliações estão resumidos nas tabelas abaixo:

	15/12/2015	1 mês	6 meses	12 meses	18 meses
Mini exame do estado mental	13	16	18	10	06

Análise:

Com relação ao MEEM houve uma melhora significativa nos primeiros 6 meses após implante, entretanto após a mudança de domicílio, houve uma piora progressiva dos escores.

	15/12/2015	1 mês	6 meses	12 meses	18 meses
Adas Cog	43	38	31	52	44

Análise:

O Adas Cog é uma escala que avalia mais detalhadamente as funções cognitivas que o MEEM e fornece mais detalhes em relação à avaliação cognitiva,

sendo que, ao contrário do MEEM, quanto menor o escore melhor é a função cognitiva.

O Adas Cog mostrou que houve uma melhora importante no primeiro ano e que o declínio cognitivo foi maior na segunda metade de 2017, havendo perdas principalmente na nomeação e compreensão, funções relacionadas com as áreas da linguagem, Broca e Wernick, áreas que já se mostraram comprometidas desde o início da doença e verificada fisiologicamente através do PET SCAN cerebral.

A mudança de domicílio coincidiu com a piora dos escores, entretanto houve uma melhora 12 e 18 meses, período do quadro cognitivo.

	15/12/2015	1 mês	6 meses	12 meses	18 meses
Escala de Cornell	2	3	4	4	4

Análise:

A escala de Cornell avalia alterações comportamentais como depressão e perturbação do pensamento.

Cerca 80 a 90% dos pacientes portadores de DA apresentam alterações comportamentais. Surpreendentemente o paciente permaneceu estável ao longo de todo período de avaliação.

A escala Cornell para depressão não apresentou modificações importantes ao longo de todo período de observação, denotando que as alterações de humor não impactaram nesse paciente implantado com DBS-f.

	15/12/2015	1 mês	6 meses	12 meses	18 meses
Inventário neuropsiquiátrico	8	4	7	10	6

Análise:

O Inventário Neuropsiquiátrico (NPI) é uma escala aplicada ao cuidador, da mesma forma que o Adas Cog, quanto menor o valor, melhor a função. A progressão da DA cursa com sintomas psiquiátricos como agitação, delírio, alucinação, alteração do sono, irritabilidade.

De forma surpreendente o paciente evoluiu no período de 18 meses com melhora do escore NPI.

	15/12/2015	1 mês	6 meses	12 meses	18 meses
Escala de Blessed	6,5	1	2	8	8,5

Análise:

A escala de Blessed também mensura a percepção do cuidador referente ao

quadro demencial. Quanto menor os valores, melhor a função. A DA tende a piorar esses escores ao longo da evolução da doença. Houve uma melhora significativa nos primeiros 6 meses após a cirurgia, fato não esperado na evolução natural da DA.

Ocorreu uma piora, muito embora numa intensidade menor do que o esperado, retornando a parâmetros semelhantes ao estado prévio à cirurgia.

	15/12/2015	1 mês	6 meses	12 meses	18 meses
DAD	21	24	24	23	23

Análise:

A escala Disability Assessment for Dementia (DAD) tem como objetivo medir quantitativamente as habilidades da vida diária em indivíduos com déficit cognitivo. O DAD tende a piorar ao longo da evolução natural da doença.

Mais uma vez, de forma surpreendente, não houve piora dos escores durante os 18 meses de avaliação.

O PET SCAN mostrou nas duas primeiras avaliações pós cirurgia uma estabilização do perfil metabólico, sem piora da captação como se esperaria em um quadro de DA. A partir do terceiro PET SCAN pós operatório houve uma mudança no software do aparelho, com aumento da sensibilidade, sendo impossível comparar com as bases de dados do software antigo, entretanto com aparente redução da captação do radiofármaco.

Os resultados mostram que no primeiro ano, em especial nos primeiros 8 meses houve uma melhora significativa nas escalas utilizadas para avaliação da demência. Entretanto, a família relata que após a mudança de endereço no final do primeiro ano pós cirurgia, houve uma dificuldade de adaptação ao novo ambiente e um declínio cognitivo.

IV. 10 Discussão:

As escalas de avaliação cognitiva e os resultados apresentados no presente estudo tiveram correlação com a literatura. Steve Balsis et al (2015) avaliaram 1709 pacientes através do minimental, ADAS-Cog e CDR-SOB e traçou correlações entre as respectivas escalas, ou seja altos escores no ADAS-Cog e CDR-SOB obtiveram baixos escores no minimental.

Tivemos a oportunidade de ser o único grupo da América Latina a realizar a avaliação de um paciente portador de doença de Alzheimer com implante de eletrodo cerebral profundo na região do fórnix.

Em 24 meses de estimulação cerebral profunda do fórnix para DA, tanto a cirurgia quanto a estimulação contínua pareceram ser seguras e bem toleradas. A DBS-f teve um efeito neurobiológico claro por provocar uma melhora nas escalas cognitivas e promover uma estabilização nos exames do PET scan cerebral, tendo em vista que no paciente com DA por ser uma doença neurodegenerativa, espera-se uma piora cognitiva progressiva e diminuição da captação de glicose nas regiões temporal e parietal. Lozano et al (2016), no estudo ADVANCE, realizou implante de DBS-f em 42 pacientes e concluiu que foi um procedimento seguro e que promoveu o aumento do metabolismo cerebral da glicose. Outro fator que corrobora com essa informação é que o paciente apresenta cerca de 10 anos de evolução da doença, e nesse período era

de ser esperar que o comprometimento cognitivo fosse mais acentuado. Fato que pode ter contribuído para preservação da cognição do mesmo, é o paciente possuir alta reserva cognitiva por ter trabalhado intensamente na área jurídica, até mesmo durante o período inicial da doença, embora não seja suficiente para manter os escores cognitivos, tendo em vista que a perda é mais rápida nos pacientes que apresentam déficit cognitivo moderado a grave (Mondini et al, 2016). Esses autores concluíram em 68 pacientes estudados, que a reserva cognitiva deve ser considerada como fator preditivo na eficácia da reabilitação cognitiva em pacientes com demência.

Allegri et al (2010) observaram 239 indivíduos com comprometimento cognitivo leve ao longo de 5 anos e concluiu que a reserva cognitiva, como fator independente, representava um efeito protetor no declínio cognitivo desses pacientes. Osone (2015) avaliaram 51 pacientes com déficit cognitivo leve e 59 com doença de Alzheimer com diferentes níveis educacionais, através do minimental e exames de imagem como SPECT e RM com volumetria para o hipocampo. Os autores observaram que a função intelectual pré-morbida pode explicar a discrepância de status clínico entre pacientes com similar magnitude de alterações patológicas e comorbidades associadas.

Exames de neuroimagem corroboram os achados clínicos, a Academia Americana de Neurologia publicou em 2013 um estudo com 52 pacientes idosos saudáveis com sintomas pré-clínicos da DA com marcadores no liquor presentes (Proteínas Beta amiloide positiva), avaliados com PET-FDG na região posterior do giro do cíngulo, pré-cuneos, giros temporal médio e inferior e observaram que o alto nível educacional foi associado com poucas alterações metabólicas no estudo de PET-SCAN.

Vários estudos mostram uma piora cognitiva ao longo dos anos, estimando-se uma perda em torno de 4 pontos anualmente, C. Hennekes et al (2016) documentou em 1495 pacientes com doença de Alzheimer a evolução do declínio cognitivo, mostrando a perda ocorrida anualmente, estimada em torno de 3 a 4 pontos.

A escolha dos parâmetros de estimulação foi empírico, baseado nos usualmente utilizados para o tratamento da doença de Parkinson e do tremor. Nós não sabemos, entretanto se a dose da estimulação escolhida foi ótima ou se faltou um ajuste nos parâmetros como ocorre na DBS para tremor ou doença de Parkinson (Lozano et al, 2016). Laxton (2010) publicou um estudo piloto, fase I, com 6 pacientes portadores de Alzheimer em fase inicial. Foram utilizados os mesmos parâmetros de estimulação cerebral profunda, que correspondem aos que são usado para outras doenças neurodegenerativas como doença de Parkinson, distonias, tremor essencial.

Laxton (2010) mostrou em estudo piloto, aberto, sem grupo controle, o benefício em 4 dos 6 pacientes submetidos à DBS-f, com melhoras no minimal mental bem como no PET SCAN, indicando a necessidade de outro estudo maior, com grupo controle, cego e multicêntrico

Em relação ao estudo fisiológico do metabolismo cerebral através do PET scan, apesar do viés de mudança do software, foi observado que mesmo após o segundo ano de estimulação não houve um decréscimo da captação de glicose nas regiões temporal e parietal, sugerindo que a DBS-f poderia manter o nível de atividade dessa região. Isso está consonante com a literatura vigente, Laxton (2010), Kuhn (2014), Lozano (2016) e Scharre (2018) realizaram os maiores estudos de estimulação cerebral profunda para doença de Alzheimer, dois estimulando o fórnix, o

segundo o Núcleo Basal de Meynert (NBM) e o último estimulando a cápsula ventral/estriato ventral, todos mostrando a mudança no metabolismo cerebral e neuroplasticidade, visualizada nos estudos de imagem por PET SCAN cerebral.

Kuhn (2014) realizou um estudo piloto, fase I, com 6 pacientes portadores de doença de Alzheimer em fase inicial. Foram implantados eletrodos bilateralmente na região do NBM. Após 12 meses de avaliação, 4 pacientes demonstraram melhora nos escores cognitivos e a cirurgia tecnicamente bem tolerada em todos os pacientes.

Lozano (2016) conclui o estudo ADVANCE, em que foram avaliados 42 pacientes portadores de doença de Alzheimer na fase inicial, com estimulação on e sham off, duplo cego, randomizado. Foi observado que não houve mudanças de uma maneira geral nos pacientes estudados, entretanto em um subgrupo de participantes com idade acima de 65 anos houve um benefício, ao contrário dos pacientes com idade inferior a 65 anos.

De forma surpreendente, o paciente apresentou, principalmente no primeiro ano pós implante uma importante melhora das funções executivas, por exemplo, voltando a tocar violão e cantar músicas, fato que não conseguia fazer antes do procedimento cirúrgico. Scharre (2018) realizou estudo piloto, fase I, de estimulação cerebral profunda para doença de Alzheimer com eletrodos posicionados na região da cápsula ventral/estriato ventral. Os três pacientes implantados toleraram bem o procedimento, demonstrando, ao longo de 18 meses de avaliação, um menor declínio cognitivo, além da melhora de algumas funções executivas e comportamentais.

A piora cognitiva pode ser explicada por dois fatores, primeiro pelo fato da DA ser uma doença degenerativa e progressiva e o paciente apresentava uma boa reserva cognitiva que segurou a perda até o momento de descompensação e mudança

da fase da doença. Por conseguinte, a mudança do ambiente domiciliar, após vários anos morando na mesma casa, pode ter contribuído com a piora observada no final do primeiro ano da cirurgia e ser um relato evidente dos familiares. A piora se deu muito mais por um componente de linguagem, afasia, que dos outros domínios avaliados nas escalas empregadas.

Durante o segundo ano da estimulação houve um declínio cognitivo que superou os ganhos apresentados durante o primeiro ano, muito embora o PET cerebral não tivesse apresentado piora no mesmo período. Apesar do paciente ter feito um PET prévio à cirurgia, não houve como compará-lo com os realizados após o procedimento, em virtude da mudança do software do equipamento. Entretanto, os exames realizados com o software novo não mostraram piora do padrão de captação da glicose nos lobos temporal e parietal, especificamente na região do giro do cíngulo posterior e pré-cuneos.

Quando avaliamos as funções executivas como no DAD, observamos que não houve piora, flutuando durante o curso da pesquisa, mas no final com o mesmo escore prévio à cirurgia. Não há estudos utilizando essa escala para estimulação cerebral profunda para doença de Alzheimer.

Em relação à percepção dos familiares, aferida pela escala de Blessed, também não foi observada piora significativa, apresentando uma melhora importante nos primeiros 6 meses da estimulação, mas que não se sustentaram ao longo dos dois anos de avaliação, entretanto com valor após esse período próximo ao prévio à cirurgia. Não há estudos na literatura vigente sobre o uso dessa escala para estimulação cerebral profunda na doença de Alzheimer.

Os resultados do PET SCAN no primeiro ano de avaliação mostra uma estabilização na captação do radiofármaco.

IV.11. Conclusão:

A DBS-f parece ser segura em pacientes com DA. A estimulação contínua direta do fórnix tem potenciais efeitos neurobiológicos modulando atividade cerebral em regiões disfuncionantes na DA, principalmente nos primeiros 6 meses pós implante.

As escalas utilizadas no trabalho foram extremamente úteis e puderam dimensionar de forma mais detalhada e precisa a evolução clínica de um paciente portador de DA que foi submetido à DBS-f.

A piora cognitiva se deu principalmente as custas da piora da linguagem, sem alteração metabólica nas regiões do giro do cíngulo, pré-cuneos nem anatômica na região hipocampal, sugerindo que outras vias estão envolvidas na piora cognitiva dos pacientes portadores de doença de Alzheimer. Semelhante à doença de Parkinson, talvez haja uma “janela terapêutica”, ainda não definida para o tratamento dessa também doença neurodegenerativa.

Investigações futuras da DBS-f devem incluir o desenvolvimento de abordagens para titulação dos parâmetros de neuroestimulação, amostra maior com avaliação prospectiva e avaliação dos efeitos a longo prazo.

VII. Referências

Amato DA., Green R.C., Schneider L.S. (2009) Tarenflurbil Phase 3 Study Group, et al. Effect of tarenflurbil on cognitive decline and activities of daily living in patients with mild alzheimer disease: a randomized controlled trial. JAMA, p. 2557-2564.

Allegri R.F., Taragano F.E., Kruptziki H., Serrano C.M., Dillon C., Sarasola D., Feldman M., Tufró G., Martelli M., Sanchez V. (2010), Role of cognitive reserve in progression from mild cognitive impairment to dementia, Dement Neuropsychol, v. 4, p. 28-34.

Balsis S., Bengt J.F., Lowe D. A., Geraci L., Doody R. S. (2015); How Do Scores on the ADAS-Cog, MMSE, and CDR-SOB Correspond. The Clinical Neuropsychologist.

Beach, T. G., Kuo, Y. M., Spiegel, K., Emmerling, M. R., Sue, L. I., Kokjohn, K., & Roher, A. E. (2000), The cholinergic deficit coincides with Abeta deposition at the earliest histopathologic stages of Alzheimer disease. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, v. 59, p. 308-313.

Bennett D.A., Schneider J.A., Wilson R.S., Bienias J.L., Arnold S.E. (2004) Neuro- fibrillary tangles mediate the association of amyloid load with clinical Alzheimer disease and level of cognitive function. Arch Neurol, v. 61, 378-384.

Bentwich, J. (1996). Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic

stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease: a proof of concept study. *Journal of Neural Transmission*, p. 463-471.

Birks, J. (2006). Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*.

Bottino, C. M. C., Carvalho, I. A. M., Alvarez, A. M. M. A., Avila, R., Zukauskas, P. R., Bustamante, S. E. Z. Camargo, C. H. P. (2002), Cognitive rehabilitation in Alzheimer's disease patients: multidisciplinary team report. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 60, p. 70-79.

Buschert, V., Bokde, A. L. W., & Hampel, H. (2010). Cognitive intervention in Alzheimer disease. *Neurology*, v.6, p. 508-517.

Courtney, C., Farrell, D., Gray, R., Hills, R., Lynch, L., Sellwood, E., (2004). Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease: randomised double-blind trial. *Lancet*, v. 363, p. 2105-2115.

Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, v.44, p. 2308-2314.

Davis D.G., Schmitt F.A., Wekstein D.R., Markesbery W.R. (1999) Alzheimer neuropathologic alterations in aged cognitively normal subjects. *J Neuropathol Exp Neurol*, v. 58, p. 376-388.

Dubois B., Feldman H.H., Jacova C, Dekosky S.T., Barberger-Gateau P, Cummings J. (2007). Research criteria for the diagnosis of alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*, v. 6, p. 734-746.

Ewers M, Insel PS, Stern Y, Weiner MW (2013), Cognitive reserve associated

with FDG-PET in preclinical Alzheimer disease, *Neurology*, v. 80.

Fagyveres R.A., Goulart M.T.C, Schultz R.R., Okamoto I., Caramelli P., Bertolucci P.H.F., Nitrini R. (2007). Adaptação transcultural da escala de avaliação de incapacidade em demência(Disability assessment for Dementia-DADArq Neuropsiquiatr;65(3-B):916-919.

Foerster, S., Buschert, V. C., Buchholz, H. G., Teipel, S. J., Zach, C., Hampel, H., Buerger, K. (2009). Positive effects of a 6-month stage-specific cognitive intervention program on brain metabolism in subjects with amnesic mild cognitive impairment (aMCI) and mild Alzheimer's Disease (AD). *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, v. 5, p. 205–206.

Fried I. (2016). Stimulation in Mild Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, v.54(2), p. 777–787.

Golde T.E., Schneider LS., Koo EH. (2011), Anti-A β Therapeutics in Alzheimer's Disease: The Need for a Paradigm Shift, *Neuron*, Vol. 69.

Hamani C. (2008). Memory Enhancement Induced by Hypothalamic DBS, *Annals of Neurology* Vol 63 No 1 January 2008.

Herrera, E.J., Caramelli P., Nitrini R. (1998). Estudo epidemiológico populacional de demência na cidade de Catanduva - estado de São Paulo - Brasil. *Rev Psiquiatr Clín.* (São Paulo);25:70-73.

Hogan D.B., Bailey P., Black S. (2008). Diagnosis and treatment of dementia: Nonpharmacologic and pharmacologic therapy for mild to moderate dementia. *CMAJ*;179: 1019-1026.

Jack C.R. Jr., Dickson D.W., Parisi J.E., Xu Y.C., Cha R.H., O'Brien P.C. (2002). Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. *Neurology*, v.58, p. 750-757, 2002.

Jack Jr, C.R., Albert M. S., Knopman, D. S., McKhann G.M., Sperling R. A., Carrilo, M. C., Thies, B., Phelps C. H., (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, v. 7, p. 257 – 262.

Kuhn J, Hardenacke K, Lenartz D, Gruendler T, Ullsperger M, Bartsch C, Mai JK, Zilles K, Bauer A, Matusch A, Schultz RJ, Noreik M, Buhrle CP, Maintz D, Woopen C, Haussermann P, Hellmich M, Klosterkötter J, Wiltfang J, Maarouf M, Freun HJ, Sturm V (2014); Deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's dementia. *Molecular Psychiatry*, p. 1-8.

Laxton AW, Tang-Wai DF, McAndrews MP, (2010). A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, v. 68, p. 521-534.

Lozano, A. M., Fosdick, L., Chakravarty, M. M., Leoutsakos, J.-M., Munro, C., Oh, E., Smith, G. S. (2016). A Phase II Study of Fornix Deep Brain, *Journal of Alzheimer disease*, vol. 54, 777-87.

Lozano AM, Lipsman N. (2013) Probing and regulating dysfunctional circuits using deep brain stimulation. *Neuron*, v. 77, p. 406-424.

Lozano A.M. (2012). Deep brain stimulation therapy. *Br Med J*. p. 344.

Mondini S., Madella I., Zangrossi A., Bigolin A., Tomasi C., Michieletto M.,

Vilani D., Giovani G., Mapeli D. (2016). Cognitive Reserve in Dementia: Implications for Cognitive Training, *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 8.

Morelato RL, Bremenkamp MG, Rodrigues JR, Lage RR, Laks J, Cabral HWS (2014), Sintomas neuropsiquiátricos na doença de Alzheimer, *Rev. BRas. Geriatr. Gerontol.*, Rio de Janeiro; 17(4):763-773.

Muchale, S.M. (2007). *Cognição e equilíbrio postural na doença de Alzheimer*. Dissertação de mestrado. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

. Mucke L., Palop J.J. (2010), Amyloid-beta-induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: From synapses toward neural networks. *Nat Neuroscience*, 812-818.

Neugroschl J., Sano M. (2009). An update on treatment and prevention strategies for alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.*;9(5):368–376

Osone A., Arai R., Hakamada R., Shimoda K. (2015); Impact of cognitive reserve on the progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in Japan, *Geriatr Gerontol Int*, p. 428 -434.

Pittella J.E.H. (2005). Neuropatologia da doença de Alzheimer. In: Tavares A, organizador. *Compêndio de neuropsiquiatria geriátrica*. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan. p.235-48.

Ponce FA, Asaad W, Foote KD, Anderson WS, Cosgrove R, Baltuch GH, Beasley KD, Reymers DE, Oh ES, Targum SD, Smith G, Lyketsos CG, Lozano AM

- (2015). 130 Bilateral fornix deep brain stimulation for Alzheimer disease: Surgical safety in the ADvance Trial. *Neurosurgery*, v. 62(Suppl 1), p. 207.
- Prince M., Ramos-Cerqueira AT, Torres AR, Crepaldi AL, Oliveira NIL, Scazufca M, Menezes PR, (2005). Identification of Dementia Cases in the Community: A Brazilian Experience. *J Am Geriatr Soc*;53(10):1738-1742
- . Risacher S.L., Saykin A.J., West JD, (2009). Baseline MRI predictors of conversion from MCI to probable AD in the ADNI cohort. *Curr Alzheimer Res*, p.347 – 361, 2009.
- . Salloway S. (2009). A phase 2 multiple ascending dose trial of bapineuzumab in mild to moderate alzheimer disease. *Neurology*. p. 2061-2070.
- Sano M., Ernesto C., Thomas R.G. (1997). A controlled trial of selegiline, alphetocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's disease Cooperative Study. *N Engl J Med*;336:1216-1222.
- Savva GM, Wharton SB, Ince PG, Forster G, Matthews FE, Brayne C. (2009). Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Age, neuropathology, and dementia. *N Engl J Med*, p.360:2302–9.
- Scharre, DW, Weichart E., Nielson D, Zhang J, Agrawal P, Sederberg PB, Knopp V, Rezai A. (2018); Deep Brain Estimulation of Frontal Lobe Networks to Treat Alzheimer Disease, *Journal of Alzheimer Disease*, p. 621-633.
- Smith GS, Laxton AW, Tang-Wai DF, McAndrews MP, Dia-, Workman CI, Lozano AM (2012) Increased cerebral metabolism after 1year of deep brain stimulation in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, v. 69, p.1141-1148.
- Smith GS, de Leon MJ, George AE, (1992). Topography of cross- sectional

and longitudinal glucose metabolic deficits in alzheimer's disease. pathophysiologic implications. Arch Neurol. v. 49, p. 1142-1150.

Stern J., Suthana N, Haneef Z, , Mukamel R, Behnke E, Knowlton B, Fried I. (2012) Memory enhancement and deep-brain stimulation of the entorhinal area. N Engl J Med. 366:502–510.

Toda H, Hamani C, Fawcett AP, Hutchison WD, Lozano AM. (2008). The regulation of adult rodent hippocampal neurogenesis by deep brain stimulation. Journal of Neurosurgery, v. 108, p. 132-138.

West JD., Risacher SL, Saykin AJ (2009). Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), et al. Baseline MRI predictors of conversion from MCI to probable AD in the ADNI cohort. Curr Alzheimer Res. v. 6, p. 347-361.

Wimo A, Prince M. *Alzheimer's Disease International: World Alzheimer Report (2010): The Global Economic Impact of Dementia*. London, United Kingdom: Alzheimer's Disease International (ADI).

Yun LS, Reiman EM, Caselli RJ. (1996). Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon 4 allele for apolipoprotein E. N Engl J Med, p. 752-758, 1996.



Universidade Federal da Paraíba

Departamento de Psicologia

Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento
(PPGNeC)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

APRESENTAÇÃO: Este texto pode eventualmente apresentar palavras ou frases não conhecidas por você. Caso isso aconteça, por favor, diga-nos para que possamos esclarecer melhor suas dúvidas. Esta pesquisa trata-se da análise dos benefícios da estimulação cerebral profunda associada à intervenção cognitiva no tratamento da Doença de Alzheimer e está sendo desenvolvida por Rodrigo Marmo da Costa e Souza, médico neurocirurgião, e Prof. Dr. Bernardino Fernandez Calvo, docente do Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento, da Universidade Federal da Paraíba.

TÍTULO DA PESQUISA: AVALIAÇÃO CLÍNICA DA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA ASSOCIADA À INTERVENÇÃO COGNITIVA NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: RELATO DE CASO

OBJETIVOS: Essa pesquisa se propõe a verificar os efeitos cognitivos da estimulação cerebral profunda, tendo como parâmetros o desempenho cognitivo do participante.

PROCEDIMENTOS: Inicialmente, serão levantadas informações demográficas (idade, sexo, escolaridade, entre outras) e clínicas (comprometimentos físicos e psicológicos, uso de medicação, entre outras). Você está sendo convidado para participar de uma pesquisa que visa analisar os benefícios da terapia da estimulação cerebral profunda para doença de Alzheimer. Uma vez que o procedimento já foi agendado com o médico que lhe acompanha e tendo sido deferida sua realização junto ao convênio de saúde, gostaríamos de realizar uma avaliação cognitiva depois da cirurgia, a fim de comparar os efeitos dessa técnica referentes aos sintomas da doença. Se você concordar em fazer parte do estudo, nós iremos aplicar vários testes para saber como você está depois do tratamento. São testes para ver como você sente que a sua vida está, quais as dificuldades com a realização de atividades no dia-a-dia, como está sua atenção, memória e suas emoções.

RISCOS E BENEFÍCIOS: Serão necessários quatro encontros para que seja realizada a análise cognitiva. Portanto, participar das avaliações e reavaliações pode trazer um desconforto transitório por ter que responder a muitas perguntas. Mesmo assim, você poderá desistir em qualquer momento de participar da pesquisa sem nenhuma penalidade. Com este estudo, buscamos ajudar as pessoas que sofrem de Doença de Alzheimer. A pesquisa tratará um grande benefício para o aprimoramento dos procedimentos de avaliação e intervenção, principalmente no que diz respeito aos possíveis benefícios no quadro cognitivo com o uso dessa ferramenta de neuroestimulação.

CONFIDENCIALIDADE DA PESQUISA: Os resultados da pesquisa serão divulgados sem a identificação dos participantes e os protocolos serão arquivados por cinco anos no PPGNeC da UFPB, de acordo com as exigências da Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde que trata sobre a bioética. Para tanto, solicitamos sua autorização para apresentar e publicar os resultados deste estudo em eventos e revistas científicas. Por ocasião da publicação dos resultados, bem como no processo de avaliação e intervenção, seu nome será mantido em sigilo.

Em caso de dúvidas, favor entrar em contato com: Rodrigo Marmo da Costa e Souza – Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento, Departamento de Psicologia, Centro de Ciências Humanas e Letras, UFPB. *E-mail:* rmarmo@hotmail.com

Ou

Comitê de Ética em Pesquisa do CCS/UFPB – Cidade Universitária / Campus I. Bloco Arnaldo Tavares, sala 812 – Fone: (83) 3216-7791.

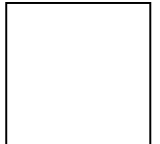
Eu, _____, declaro estar ciente e informado(a) sobre os procedimentos de realização da pesquisa, conforme explicitados acima, e aceito participar voluntariamente da mesma.

Assinatura do Participante da Pesquisa

ou Responsável Legal

OBSERVAÇÃO: (em caso de analfabeto - acrescentar)

Assinatura da Testemunha

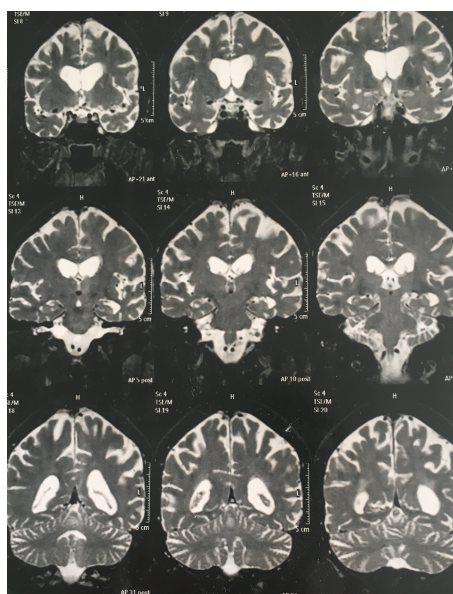
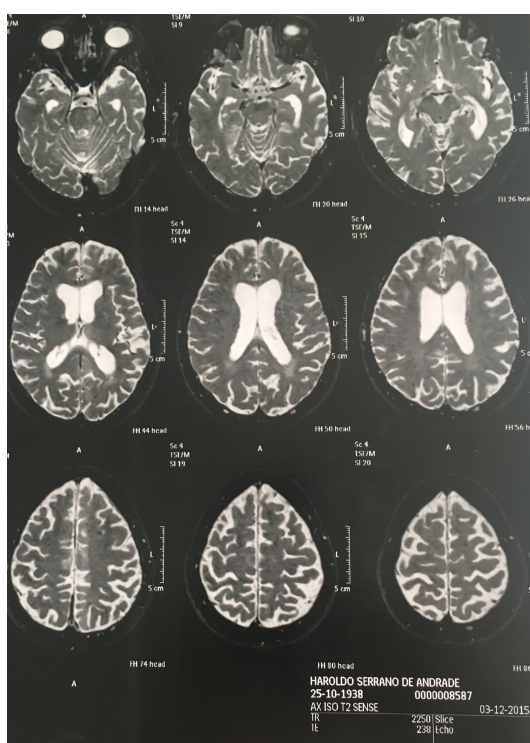


Polegar Direito

Assinatura do Pesquisador Responsável

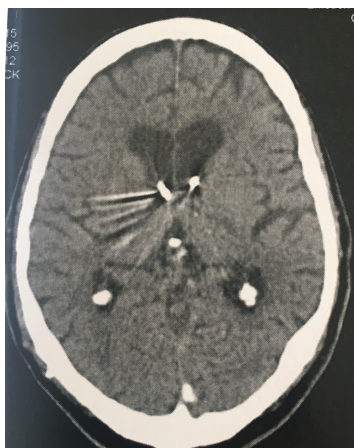
Obs.: O sujeito da pesquisa ou seu representante e o pesquisador responsável deverão rubricar todas as folhas do TCLE apondo suas assinaturas na última página do referido Termo.

ANEXO – IMAGENS

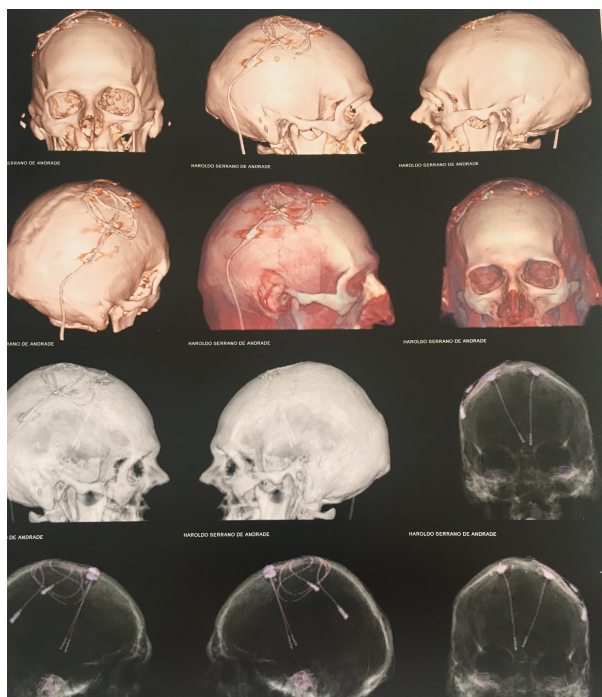


RNM dezembro 2015 - atrofia hipocampal
acentuada

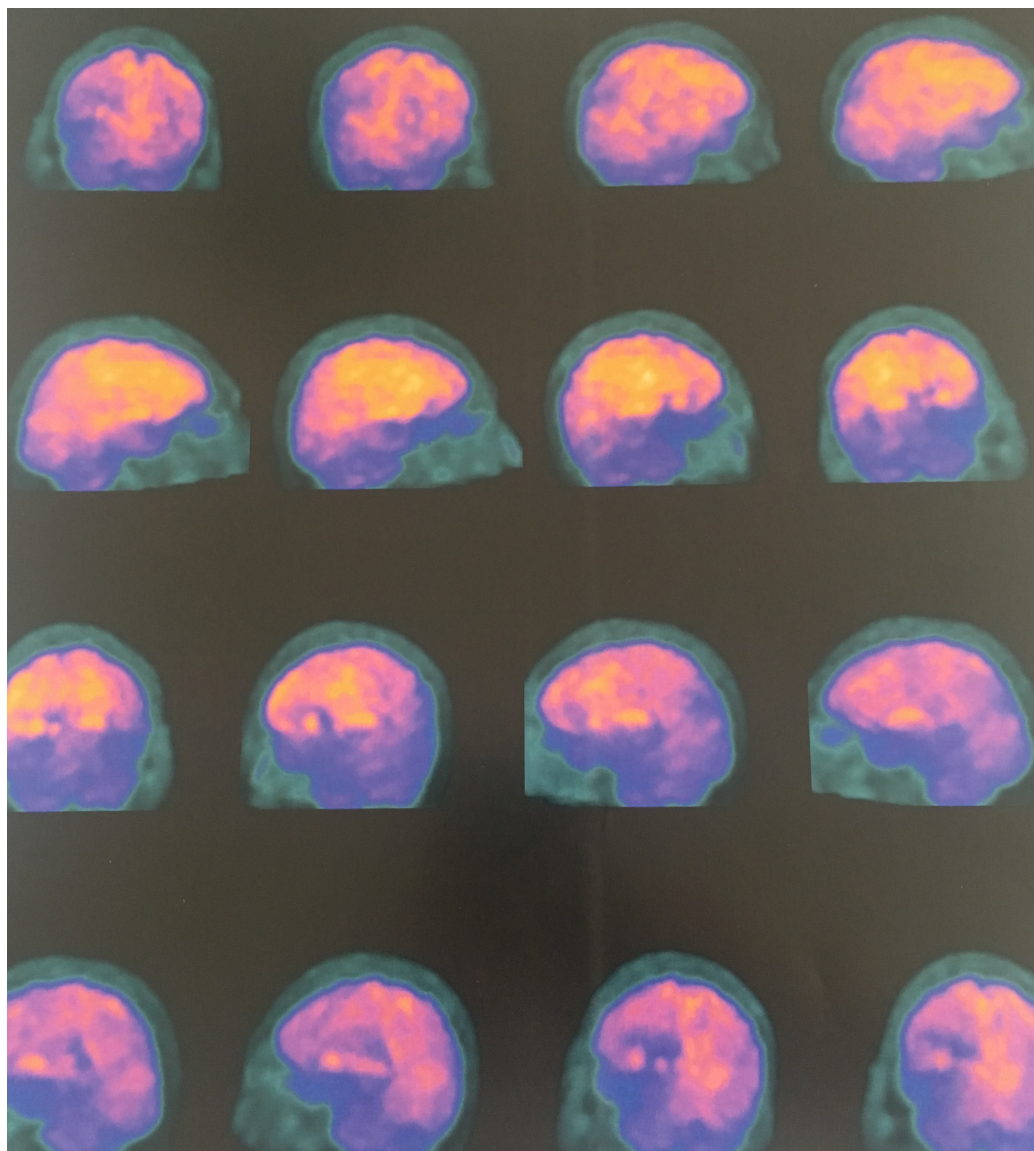
ANEXO IMAGENS



Tomografia de crânio pós implante de eletrodo cerebral profundo. Em contato com as colunas do fórnix



ANEXO IMAGENS



PET SCAN realizado em 2015, logo antes da cirurgia mostrando um hipometabolismo têmporo-parietal bilateral, assimétrico e de predomínio em lobo parietal esquerdo. Compatível com DA.

ANEXO IMAGENS – COMPARATIVO 2016

NOME:	HAROLDO SERRANO DE ANDRADE
DATA DE NASCIMENTO:	25/10/1938
MÉDICO SOLICITANTE:	RODRIGO MARMO DA COSTA E SOUZA
CONVÊNIO:	PARTICULAR
	DATA: 04/05/2016

PET-CT CEREBRAL

Técnica:
Imagens de PET-CT do crânio adquiridas 30 minutos após a injeção endovenosa de FDG-18F, em condições de repouso, na ausência de estímulos sensoriais externos.

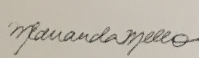
Indicação: Controle evolutivo após implante de estimulador cerebral profundo para DA.

Achados do PET-CT:
Persiste o hipometabolismo cortical nos lobos têmporo-parietais bilateralmente, de forma assimétrica, mais acentuado à esquerda, marcadamente no lobo parietal.
Metabolismo cerebelar e dos núcleos da base com padrão habitual.

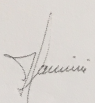
Achados adicionais da CT sem correspondência no PET:
- ausência de lesões expansivas intracranianas;
- ausência de coleções extra-axiais;
- involução encefálica global caracterizada por acentuação dos sulcos e fissuras entre os giros corticais, com ectasia compensatória do sistema ventricular;
- ausência de calcificações parenquimatosas patológicas;
- fossa posterior sem anormalidades;
- estimulador cerebral implantado no fórnix.

Conclusão:
Persiste sem alterações significativas o hipometabolismo assimétrico têmporo-parietal posterior, mais acentuado à esquerda, em relação ao exame de 09/12/15.

*Obrigado por referir este paciente.



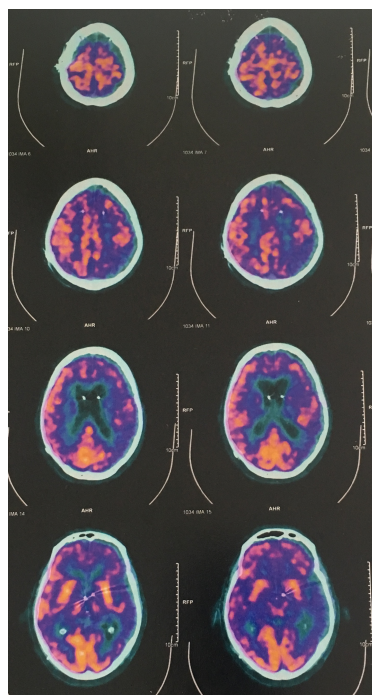
Dra. MARIA EDUARDA DUARTE DE MELLO
Medicina Nuclear
CRM 17249



Dr. RODRIGO FLAMINI
Medicina Nuclear e Radiologia
CRM 19209

PET SCAN realizado 6 meses após a cirurgia, mostrando que não houve mudança do padrão metabólico.

ANEXO IMAGENS – 2017(SOFTWARE NOVO)



NOME: HAROLDO SERRANO DE ANDRADE
DATA DE NASCIMENTO: 25/10/1938
MÉDICO SOLICITANTE: RODRIGO MARMO DA COSTA E SOUZA
CONVÊNIO: GEAP DATA: 03/08/2017

PET/CT CEREBRAL

Técnica: Imagens de PET/CT do crânio adquiridas 30 minutos após a injeção endovenosa de FDG-18F, em condições de repouso, na ausência de estímulos sensoriais externos.

Indicação: seguimento após implante de estimulador cerebral profundo para DA.

Comparação: PET/CTs de 15/02/17, 04/05/16 e 09/12/15.

Achados do PET/CT:
Hipoconcentração difusa e assimétrica do traçador nos lobos frontais, parietais e temporais, mais acentuada à esquerda, sobretudo no lobo parietal.

Avaliação semi-quantitativa por software:
A comparação com o banco de dados de normais demonstrou que as áreas do córtex cerebral acima referidas apresentam metabolismo inferior a -2 desvios-padrão.

Achados adicionais da CT:

- ausência de lesões expansivas intracranianas;
- ausência de coleções extra-axiais;
- involução encefálica global caracterizada por acentuação dos sulcos e fissuras entre os giros corticais, com ectasia compensatória do sistema ventricular;
- ausência de calcificações parenquimatosas patológicas;
- fossa posterior sem anormalidades;
- estimulador cerebral implantado no fórnix.

Conclusão:
Estudo de PET/CT com FDG-18F revela hipometabolismo fronto-têmporo-parietal bilateral e assimétrico, compatível com DA, sem alterações evolutivas significativas na análise semi-quantitativa.

Dr. RODRIGO EL AMINI Dr. MARCOS BARRETO VALEIKO

Com a mudança do software pode se observar melhor o padrão de captação do FDG, com redução da captação nas regiões anteriormente afetadas, entretanto não é passível de exata comparação em relação ao mesmo exame realizado em 2016.