

Mania Após Estimulação do Núcleo Subtalâmico na Doença de Parkinson^{a)}

Mania Following Subthalamic Nucleus Stimulation for Parkinson's Disease

Ana Velosa*, Bruno Silva*^{***}, Albino J. Oliveira-Maia*^{***}, Paulo Bugalho^{***}, Bernardo Barahona-Corrêa*^{****}

RESUMO

Introdução: A estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico (STN-DBS) é um tratamento eficaz para a doença de Parkinson avançada. Contudo, têm sido descritas complicações neuropsiquiátricas importantes, nomeadamente mania. O risco de mania pós-DBS parece ser maior quando são estimuladas áreas ventromediais do núcleo subtalâmico (STN), e é também influenciado pela voltagem e polaridade da estimulação, assim como pela medicação concomitante.

Objetivos: Relatar dois casos de mania após STN-DBS.

Métodos: Relato de casos clínicos e revisão narrativa da literatura.

Resultados e Conclusões: Descrevemos dois casos de mania, de novo, após STN-DBS, associada à estimulação monopolar de elevada voltagem de regiões ventromediais do STN.

A mania é uma complicação aguda e grave da STN-DBS. Embora os mecanismos envolvidos permaneçam por esclarecer, é possível que envolvam a difusão da estimulação para componentes do circuito cortico-estriado límbico. Esta é mais provável quando o alvo tem localização ventromedial e é utilizada estimulação monopolar e de elevada voltagem. O reconhecimento e tratamento precoce desta complicação é crucial para um prognóstico favorável.

Palavras-Chave: Mania; Estimulação Cerebral Profunda; Núcleo Subtalâmico; Doença de Parkinson.

ABSTRACT

Background: Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus (STN-DBS) is an effective treatment for advanced Parkinson's disease. However, important neuropsychiatric complications have been described, namely mania. The risk of post-DBS mania appears to

* Departamento de Psiquiatria, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental e NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas - Universidade NOVA de Lisboa;

✉ velosa.ps.ana@gmail.com

** CADIN, Centro de Apoio ao Desenvolvimento Infantil

*** Departamento de Neurologia, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental e NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas - Universidade NOVA de Lisboa

**** Champalimaud Research and Clinical Centre, Champalimaud Centre for the Unknown.

 <https://orcid.org/0000-0003-1190-9845>

a) Baseado num trabalho apresentado sob a forma de póster no congresso anual da Associação Britânica de Neuropsiquiatria - 30th Annual General Meeting. Londres, Reino Unido, 2017.

Recebido / Received: 19/09/2019 - Aceite / Accepted: 13/01/2020.

be influenced by the stimulation target within the subthalamic nucleus (STN) and by the stimulation polarity and voltage. Concomitant medication may also increase this risk.

Aims: Report two cases of mania after STN-DBS.

Methods: Clinical case report and literature review.

Results and Conclusions: We describe two patients who developed de novo hypomania and mania after STN-DBS, associated with monopolar, high voltage stimulation in ventromedial areas of STN. Mania is an acute and serious complication of DBS-STN. Ventromedial, monopolar, high-voltage stimulation appears to increase the risk of mania, presumably due to the diffusion of stimulating energy to the neighbouring cortical-striatal limbic circuit. Early recognition and treatment of this complication is critical to a better prognosis.

Key- Words: Mania; Deep Brain Stimulation; Sub Thalamic Nucleus; Parkinson Disease.

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson é uma patologia neurodegenerativa que se manifesta por tremor, rigidez, bradicinésia e instabilidade postural¹. Não obstante, tem sido cada vez mais reconhecida a importância dos sintomas não-motores desta doença. Entre estes, os sintomas neuropsiquiátricos, presentes na maioria dos doentes, são os mais frequentes, e incluem disfunção cognitiva, apatia, perturbações depressivas, perturbações de ansiedade, psicose e perturbações do sono². A própria medicação antiparkinsoniana pode dar origem a sintomas psiquiátricos de novo

ou agravar manifestações neuropsiquiátricas pré-existentes, com destaque para os sintomas psicóticos, as perturbações compulsivas e do controlo dos impulsos, a síndrome de desregulação dopaminérgica e os episódios hipomaniacos e maníacos^{3,4}.

A estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico (STN-DBS) é um tratamento eficaz e aprovado para o tratamento dos sintomas motores na doença de Parkinson avançada^{5,6}. Este tratamento consiste no uso terapêutico de estimulação elétrica crónica, através de eletrodos cirurgicamente implantados em alvos cerebrais específicos, que têm o potencial de modular a atividade de circuitos cerebrais disfuncionais⁷.

Apesar dos benefícios motores e da melhoria da qualidade de vida associados a este tratamento⁷, complicações neuropsiquiátricas importantes têm sido descritas após este procedimento, incluindo disfunção cognitiva, hipomania e mania, depressão, ansiedade, impulsividade, apatia e suicídio^{8,9}. A etiologia destas complicações é complexa e multifatorial, sendo vários os mecanismos explicativos propostos, nomeadamente efeitos diretos da estimulação, o efeito cumulativo da estimulação e da medicação dopaminérgica, as consequências da diminuição, por vezes intempestiva, da medicação antiparkinsoniana, e efeitos lesionais cirúrgicos^{5,8,9}. A semelhança dos sintomas neuropsiquiátricos pré-cirúrgicos, fatores psicossociais (incluindo a reação psicológica à doença e outros), o processo de neurodegeneração subjacente e efeitos iatrogénicos da medicação antiparkinsoniana podem participar na etiologia dos sintomas neuropsiquiátricos após a cirurgia^{5,8,9}.

A hipomania e a mania agudas foram descritas em 4% dos doentes submetidos a estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico (STN)⁹. Os episódios podem ocorrer no pós-cirúrgico imediato, provavelmente em relação com edema localizado ou efeitos lesionais agudos do procedimento cirúrgico, ou apenas após o início da estimulação, presumivelmente como consequência da ação desta em circuitos e vias neuronais relevantes para a regulação do humor ou como consequência de uma potenciação dos efeitos colaterais neuropsiquiátricos do tratamento com levodopa ou agonistas dopaminérgicos^{5,8,9}. A ocorrência de mania ou hipomania depois do início da estimulação parece ser influenciada de forma decisiva pelo local exato da estimulação ao nível do STN, sendo particularmente frequente quando são estimuladas regiões ventromediais, próximas das componentes límbicas deste núcleo⁵. O risco de hipomania e mania é também superior quando é utilizada estimulação monopolar e de elevada voltagem⁵.

A alteração do alvo da estimulação para contactos dorsolaterais, a utilização de estimulação bipolar ou a redução da voltagem resolvem prontamente uma proporção significativa dos episódios maniformes associados à STN-DBS⁵. Alternativamente, o tratamento com antipsicóticos atípicos (quetiapina ou clozapina) e/ou estabilizadores do humor poderá permitir conservar os parâmetros de estimulação iniciais em casos em que estes se revelem indispensáveis à otimização da resposta motora. A redução da medicação dopaminérgica pode também levar a uma melhoria do quadro e deve ser tentada antes de se avançar para outras soluções menos conservadoras.

OBJECTIVOS

Neste trabalho descrevemos detalhadamente dois casos clínicos de mania após STN-DBS para tratamento de doença de Parkinson.

MATERIAL E MÉTODOS

Neste trabalho reportamos dois casos clínicos de doentes submetidos STN-DBS para tratamento de doença de Parkinson que, associados a cursos intermitentes de estimulação monopolar e de elevada voltagem nas regiões anteriores do STN desenvolveram episódios maniformes. A resolução destes episódios ocorreu por alteração dos parâmetros de estimulação e ajuste da terapêutica psicofarmacológica.

RESULTADOS

Caso 1

Doente do sexo masculino, 64 anos, com diagnóstico de doença de Parkinson e antecedentes psiquiátricos conhecidos de episódio depressivo major, em remissão sintomática sob tratamento com sertralina 100 mg/dia. Sem outros antecedentes psiquiátricos pessoais conhecidos. História familiar de suicídio de uma irmã, sem outros antecedentes psiquiátricos familiares relevantes.

O doente foi submetido a STN-DBS, para tratamento da doença de Parkinson por sintomas motores refratários, à terapêutica antiparkinsoniana otimizada (levodopa 125mg + carbidopa 31.25mg + entacapone 200mg 6cp/dia e ropinirol 8 mg 2cp/dia). No terceiro dia de estimulação, sob levodopa 250mg + carbidopa 25mg 4cp/dia e sertralina 100 mg/dia, desenvolveu um quadro de irritabilidade, aumento de energia, diminuição da necessidade de dormir e agitação psicomotora.

A alteração dos parâmetros de estimulação, com mudança da estimulação de um contacto ventromedial para um contacto dorsolateral, conduziu a uma remissão imediata de todos os sintomas. Oito semanas depois, por agravamento da rigidez e bradicinesia, foi alterada a estimulação para contactos com uma localização ventromedial, aumentando-se a voltagem. Nas semanas seguintes a esta alteração o doente desenvolveu novamente um quadro de irritabilidade, aumento de energia, aumento do débito e do volume do discurso, agitação psicomotora e comportamentos de risco (incluindo comportamentos sexuais de risco e gastos avultados de dinheiro). Na tentativa de manter os benefícios motores obtidos com a estimulação nestes contactos, diminuiu-se novamente a voltagem da estimulação. Adicionalmente, suspendeu-se a sertralina e, perante a persistência de alguns sintomas de desinibição e irritabilidade, introduziram-se ácido valpróico 1500 mg/dia e quetiapina 25 mg/dia, com resolução completa do quadro de alteração do humor ao longo das duas semanas seguintes.

Caso 2

Doente do sexo feminino, 62 anos, com diagnóstico de doença de Parkinson e antecedentes psiquiátricos conhecidos de episódio depressivo major, em remissão sintomática sob sertralina 150 mg/dia. Sem outros antecedentes neuropsiquiátricos pessoais ou familiares conhecidos.

A doente foi submetida a STN-DBS para tratamento da doença de Parkinson por sintomas motores refratários à terapêutica antiparkinsoniana (levodopa 125mg + car-

bidopa 31.25mg + entacapone 200mg 8cp/dia e ropinerol 8 mg 2cp/dia). No segundo dia de estimulação, sob levodopa 105mg + carbidopa 25mg 2cp/dia, levodopa 250mg + carbidopa 25mg 3cp/dia e sertralina 150 mg/dia, a doente desenvolveu um quadro de irritabilidade, aumento de débito do discurso e heteroagressividade verbal. Pelos sintomas descritos, suspendeu-se a sertralina e introduziu-se quetiapina 25 mg/dia, com remissão do quadro de alteração do humor nos dias seguintes. Duas semanas depois surgiu um segundo episódio de irritabilidade, aumento da energia, aumento do débito e volume do discurso, insónia quase total, agitação psicomotora, alteração do comportamento caracterizada por heteroagressividade física e verbal dirigida a terceiros. Foi então decidido reduzir a voltagem da estimulação. Dado que esta alteração não foi suficiente para a remissão completa dos sintomas, aumentou-se a quetiapina para 50 mg/dia, com resposta completa nos dias seguintes. Duas semanas depois, numa nova tentativa de otimizar a resposta motora, aumentou-se novamente a voltagem de estimulação. Esta nova alteração levou à recorrência dos sintomas maniformes, que remiram rapidamente após alteração da estimulação de contactos ventromediais para contactos dorsolaterais e adição de ácido valpróico 1500 mg/dia ao esquema terapêutico.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Descrevemos dois casos de hipomania e mania inaugural com início após STN-DBS para tratamento de doença de Parkinson avançada. Em cada um dos dois casos verificou-se

que o início dos sintomas ocorreu em associação cronológica próxima com estimulação monopolar, de elevada voltagem e em contactos de localização ventromedial. A resolução dos sintomas ocorreu imediatamente após a diminuição da voltagem da estimulação e a sua alteração para contactos dorsolaterais. Esta relação cronológica direta entre as alterações descritas dos parâmetros de estimulação e o início e resolução dos sintomas é concordante com a literatura existente^{5,9}, e reforça a hipótese de que a estimulação tenha sido diretamente responsável pelos sintomas desenvolvidos pelos doentes. A relação cronológica entre períodos intermitentes de estimulação de alta voltagem do núcleo subtalâmico ventromedial e a ativação/remissão da síndrome maníaca demonstra, de forma quase experimental, estenexo causal. O facto de a mania/hipomania pós-STN-DBS ser mais provável quando a estimulação é de alta voltagem e de localização ventromedial tem sido interpretado como sustentando a hipótese de que as alterações do humor possam resultar da difusão da energia de estimulação para regiões do STN límbico, com consequente modificação da atividade neuronal no circuito límbico e nas suas várias componentes, nomeadamente o córtex orbitofrontal medial e o cíngulo anterior. Tem sido também sugerido que a estimulação do STN poderá resultar num aumento do efluxo de dopamina no estriado ventral como resultado da estimulação de projeções glutamatérgicas excitatórias sobre os axónios de neurónios dopaminérgicos que integram o feixe telencefálico medial. Estes neurónios têm o seu corpo celular na área tegmental ventral e

projetam-se sobre o núcleo accumbens, constituindo assim a via mesolímbica¹⁰.

Embora não seja possível excluí-la com absoluta certeza, a possibilidade de os episódios de alteração de humor refletirem uma doença afetiva bipolar primária pré-existente não é sustentada pela anamnese: nenhum dos dois casos descritos tem história pessoal ou familiar de doença afetiva bipolar, e a idade seria, em ambos os casos, atípica para um episódio inaugural de uma doença bipolar idiopática. É contudo possível que outros fatores, para além dos efeitos diretos da estimulação, tenham contribuído para o aparecimento das alterações psiquiátricas nestes dois casos. De facto, aquando do primeiro e segundo episódios maniformes no primeiro caso e do primeiro episódio no segundo caso, os doentes encontravam-se medicados com um antidepressivo, e em ambos foi inicialmente mantida a medicação dopaminérgica inicial. A medicação antiparkinsoniana tem sido associada ao desenvolvimento de síndromes maniformes, e a hipótese de que o antidepressivo, quer a medicação dopaminérgica, terem um efeito cumulativo com a estimulação para o risco de desenvolvimento de mania ou hipomania pós-DBS, foi também proposta⁵.

Estes dois casos clínicos ilustram por fim as dificuldades que se colocam na gestão do equilíbrio entre a otimização da resposta motora e a minimização dos efeitos colaterais comportamentais na STN-DBS. Esta gestão, assim como o tratamento adequado da mania pós-DBS, exigem uma colaboração muito próxima entre a psiquiatria e a neurologia no âmbito da equipa multidis-

ciplinar de estimulação cerebral profunda. Cada alteração da terapêutica farmacológica ou dos parâmetros de estimulação deve ser seguida num prazo relativamente breve de uma avaliação psiquiátrica do paciente. De igual modo, qualquer alteração comportamental ou psicopatológica inesperada identificada pelo psiquiatra deve ser rapidamente partilhada com a equipa multidisciplinar por forma a discutir a probabilidade de estar relacionada com os efeitos da estimulação e a necessidade de modificar o plano terapêutico. Muito para além da sua relevância clínica no contexto de uma técnica de neuromodulação invasiva cada vez mais utilizada no tratamento das doenças do movimento, casos como os apresentados encerram também um enorme potencial de informação no que diz respeito à nossa compreensão dos mecanismos envolvidos na regulação do humor e na gênese das doenças afetivas.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a todos os elementos do Grupo de Cirurgia do Movimento do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental.

Conflitos de Interesse / *Conflicting Interests*:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.
The authors have declared no competing interests exist.

Fontes de Financiamento / *Funding*:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

The authors have declared no external funding was received for this study.

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Tanner CM, Goldman SM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol Clin.* 1996;317(2):35-14.
2. Chaudhuri KR, Odin P. The challenge of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Prog Brain Res.* 2010;184:325-41.
3. Beaulieu-Boire I, Lang AE. Behavioural side effects of levodopa. *Mov Disord.* 2015;90(1):102-30.
4. Ceravolo R, Rossi C, Del Prete E, Bonuccelli U. A review of adverse events linked to dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;181(2):198-15.
5. Chopra A, Tye SJ, Lee KH, Sampson S, Matsumoto J, Adams A, et al. Underlying Neurobiology and Clinical Correlates of Mania Status-Post Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's disease: A Review of the Literature. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2012;102(1):110-24.
6. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2006;355:896-9.
7. Nolan RW, Okun MS. Deep brain stimulation (DBS) at the interface of neurology and psychiatry. *J Clin Invest.* 2013;123(11):4546-4556.
8. Fasano A, Daniele A, Albanese A. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *Lancet Neurol.* 2012;429:42-11.
9. Nassery A, Palmese CA, Sarva H, Groves M, Miravite J, Kopell BH. Psychiatric and Cognitive

- Effects of Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16(10):1-9.
10. Ulla M, Thobois S, Llorca PM, Derost P, Lemaire JJ, Chereau-Boudet I, et al. Contact dependent reproducible hypomania induced by deep brain stimulation in Parkinson's disease: clinical, anatomical and functional imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(6):607-14.