



REVISTA

Neuro^{em} **Sinopse**

Edição 43 | Agosto de 2025 | Ano 05



Uma publicação da Sociedade Brasileira de Neurocirurgia

Café

com o Presidente



No Portal, SBNFLIX e
mídias sociais da SBN



Tópico:
**Como funciona processo
ético-profissional contra
médicos e prerrogativas
médicas**

**Adv. Carlos Magno
Michaelis Junior**

- Advogado e Cirurgião dentista de trauma.
- Coordenador jurídico do CREMESP.
- Membro da Comissão de Prerrogativas Médicas do CREMESP.
- Consultor jurídico da SBN.



Entrevistador:
Dr. Paulo Henrique Pires de Aguiar

www.portalsbn.org



NeuroemSinopse – Atualização Crítica em Neurocirurgia

Expediente

Editors-in-Chief | Editores Chefe

Andrei Fernandes Joaquim

Enrico Ghizoni

Associate Editors | Editores Associados

Base de Crânio - Claudio Vidal

Coluna – Jeronimo Milano

Endovascular – Luana Maranhã Gatto

Funcional – Daniel Benzecry

Hipófise – Adroaldo Rosseti

Neuro-Pediatria – Enrico Ghizoni

Neuro-Oncologia – Helder Picarelli

Nervos Periféricos – Roberto Martins

Radiocirurgia – Leonardo Frighetto

Traumatismo Cranioencefálico/Neuro – Gustavo Patriota

Vascular - Eric Paschoal

Brazilian Neurosurgical Society/ Sociedade Brasileira de Neurocirurgia

Chairman | Presidente

Paulo Henrique Pires de Aguiar

Vice-Chairman | Vice-Presidente

Geraldo de Sá Carneiro

General Secretary | Secretário-Geral

Nelson Saade

Treasurer | Tesoureira

Marise Audi

First Secretary | Primeiro Secretário

Fabio Veiga Sparapani

Former Chairman | Presidente Anterior

Wuilker Knoner Campos

Presidente Eleito SBN Gestão 2026-2027

Osmar Moraes

Congress Chairman 2025 | Presidente do Congresso 2025

Arthur Cukiert

Congress Chairman 2026 | Presidente do Congresso 2026

Mariangela Barbi Gonçalves

Deliberative Council | Conselho Deliberativo

Ronald Faria | Samuel Zymberg | Wuilker

Knoner | Francisco de Carvalho | Luiz

Alencastro | Alexandre Novicki | Paulo

Ronaldo Jube | Marcello Penholate Faria

Director of Social Actions | Diretor de Ações Sociais

Samuel Moura | Leonardo de Almeida

Communication | Comunicação

Vanessa Milanese

SBN Young Director | Diretor SBN Jovem

Gustavo Jung | Tatiana Von Hertwig

SBN Leagues Director | Diretor SBN Ligas

Carlos Zicarelli | André Giacomolli

Distance Training Director | Diretor de Educação à Distância

José Pearce | Benjamim Pessoa Vale

Training Director | Diretor de Formação

Sergio Cavalheiro

Institutional Relations Director | Diretor de Relações Institucionais

Alécio Barcelos | Jorge Roberto Pagura

Director of Internal Policies | Diretor de Políticas internas

Ronald de Lucena Farias | Giovani Mendes Ferreira

National Integration Director | Diretor de Integração Nacional

Ricardo Gepp | Marcelo Chioato

Departments Director | Diretor de Departamentos

Igor Vilela Faquini

Research and PostGraduate Director | Diretor de Pesquisa e Pós -Graduação

Robson Luís Amorin | Nilton Alves | Albedy Bastos

Guidelines and New Technologies | Diretrizes e Novas Tecnologias

Saul Almeida | Hugo Dória

Head of Society Medical Committee | Diretor da Junta Médica da SBN

Vinicius Benites | Lina Herval

Pocast Project Director | Diretor de Projeto Podcast

Fernando Gomes | Marcos Devanir

NeuroinSynopsis Project Director | Diretor da Revista Neuro em Sinopse

Andrei Fernandes Joaquim | Enrico Ghizoni

Diretoria de Governança e Relação com Governo Federal

Wuilker Knoner Campos

Equity | Patrimônio

Alessandra Moura Lima | Ana Ribeiro de Moura

SBN VIP Club Board | Diretoria SBN VIP Club

Fernando Gomes | Mariangela Gonçalves

Professional Protection | Defesa Profissional

Marco Antonio Dias | Adriana Libório

International Relations | Relações Internacionais

Eberval Gadelha

Diretoria de Representação AMB

Modesto Cerioni Jr. | Wilson Faglioli Jr.

Editor ABN | Editor SBN

Eberval Gadelha Figueiredo

Editor SBN Today | Editor SBN Hoje

Vanessa Milanese

Conselho Deliberativo Chairman | Presidente CD

Marcos Masini

Secretary | Secretário

Paulo Ronaldo Jubé

Alexandre Francisco Novicki

Eberval Gadelha Figueiredo

Fernando Luiz Rolemberg Dantas

Francisco Flávio Leitão de Carvalho Filho

Geraldo de Sá Carneiro Filho

Jose Marcus Rotta

Luiz Carlos de Alencastro

Marcello Penholate Faria

Modesto Cerioni Junior

Ricardo Ramina

Ricardo Vieira Botelho

Ronald de Lucena Farias

Ruy Castro Monteiro Filho

Samuel Tau Zymberg

Stenio Abrantes Sarmiento

Wuilker Knoner Campos

Cover and closure | Capa e fechamento

Medellín Comunicação

ÍNDICE

EDIÇÃO 43 | AGOSTO 2025 | ANO 05



06

HELDER PICARELLI

Ponto de Vista - The Evolving Classification of Meningiomas: Integration of Molecular Discoveries to Inform Patient Care

12

ATAHUALPA CAUÊ

Ponto de vista - Enhancement of gait improvement in Parkinson disease with anterior subthalamic nucleus deep brain stimulation

17

**DANDARA MOREIRA
PEDRO HENRIQUE MARTINS
JORGE DORNELLYS
DANIEL C. DE ANDRADE**

Ponto de vista - Insula Deep Brain Stimulation for Neuropathic Pain: A Cross-Over, Randomized, Sham-Controlled Trial



Ponto de Vista – The Evolving Classification of Meningiomas: Integration of Molecular Discoveries to Inform Patient Care

Dr. Helder Picarelli

Professor Voluntário da Universidade de São Paulo (USP)
Neurocirurgião no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP)

"The Evolving Classification of Meningiomas: Integration of Molecular Discoveries to Inform Patient Care", *In Review Cancers (Basel)*. 2024 Apr 30;16(9). S Joy Trybula, Mark W Youngblood, Constantine L Karras, et al.

Introdução

Os meningiomas são os TUs primários mais frequentes do SNC (≈ 37.000 casos/ano nos EUA). Predominantemente esporádicos, também podem ser rádio induzidos ou associados a síndromes genéticas (exs: Neurofibromatose tipo-2, Li-Fraumeni). Apesar de serem geralmente considerados “benignos”, eles podem apresentar um amplo espectro de comportamento clínico, com risco de recidiva e resposta terapêutica limitada. Admite-se atualmente que os critérios tradicionais (histologia, grau da OMS, localização e extensão da ressecção) têm eficácia restrita na predição de recorrência e agressividade. O presente artigo revisa avanços recentes em biologia molecular, epigenética, expressão gênica, perfis de metilação, VNCs, radiômica e PET imagens, destacando a incorporação crescente à prática clínica.

Classificação clínica e patológica vigente

Características clínicas

Diversos fatores pré-operatórios ajudam a prever o grau da OMS e o risco de recorrência:

- O grau 2 da OMS está mais frequentemente associado a TUs com diâmetro $\geq 3,2$ cm, localização fora da base do crânio e sexo masculino.
- Afro-americanos, indivíduos jovens e pacientes com meningiomas malignos tendem a apresentar uma menor sobrevida livre de progressão (SLP)

- Algoritmos radiômicos, integrando dados de imagem e demográficos, têm acurácia semelhante à classificação histológica e a extensão da ressecção (Simpson).

Extensão da ressecção (Grau Simpson)

A recorrência em 5 anos correlaciona-se com o grau Simpson:

- Quanto maior a extensão da ressecção, menor o risco.
- Ressecções grau 0 e 1 são raras (limitações anatômicas).
- Graus 1-3 ostentam diferença mínima na recorrência.
- Graus 4-5 exibem SLP significativamente reduzida.

Grau OMS

A OMS (2021) classifica os meningiomas em 3 graus e 15 subtipos (histologia e perfil molecular):

Grau 1 (baixo risco)

- Baixa atividade mitótica, ausência de necrose e invasão cerebral. Correspondem à maioria dos casos, e são categorizados em 9 subtipos.
- SLP em 5 anos alcança 86% independente da extensão da ressecção, e até 96% após ressecção total (GTR). Apesar disso, 38% eventualmente recidivam a longo prazo.

Grau 2 (atípico)

- Histologia: ≥ 4 mitoses/CGA, necrose, alta relação núcleo-citoplasma e nucléolos proeminentes. Estão associados à invasão do parênquima e os subtipos cordoide e células claras.
- Taxas de recorrência em 5 anos variam de 20 - 70%.

Grau 3 (maligno/anaplásico)

- Histologia: ≥ 20 mitoses/CGA, subtipos Rabdoide e Papilar.
- Critérios moleculares: mutação TERTp, ou perda de CDKN2A/B.
- Possuem tempo de sobrevida e SLP reduzidos.

Índice de proliferação (MIB-1 / Ki-67)

Possui valor prognóstico limitado isoladamente. Útil se combinado à histologia e a classificação de Simpson:

- Meningiomas OMS grau 1 tem maior risco de recorrência se a ressecção foi incompleta e o MIB-1 é $\geq 3\%$. Após GTR o risco é aumentado se o MIB-1 é $\geq 4,5\%$.
- Em meningiomas OMS grau 2, a radioterapia aumenta a SLP se o MIB-1 é $\geq 7\%$.

Evidências atuais para classificação baseada em alterações moleculares

Alterações genômicas / variância no nº de cópias cromossômicas (VNC)

Inativação de NF2

- Presente 60-80% dos casos esporádicos.

- Está associada a tumores de grau mais alto.

Outras alterações cromossômicas

- Perda de 1p, 9p, 10q, 14q, e ou ganho de 1q, estão associadas à maior grau OMS, agressividade e menor SLP.
- Perda de CDKN2A/B, ou mutações no TERTp, determinam o grau 3 da OMS, independente da histologia.

Mutações somáticas

O sequenciamento genômico revela subgrupos exclusivos em cerca de 80% dos meningiomas, indicando diferentes mecanismos oncogênicos e possíveis células de origem. O uso clínico ainda é experimental e requer validação.

Alterações específicas e associações

- Perda bialélica de NF2 está presente em ~50% dos meningiomas esporádicos e na maioria dos síndromicos. Ocorre tipicamente nos TUs da convexidade e foixe, e associada a mutação SMARCB1. Associadas a histologia: transicional e fibroblástico.

Mutações ativadoras

- PI3K (AKT1, PIK3CA) estão associadas à TUs na base do crânio e < SLP.
- Alterações na via Hedgehog está relacionada à TUs na linha média ventral da base do crânio e > risco de recorrência.

Co-mutação TRAF7/KLF4

- Mutações ligadas à meningiomas secretores, frequentemente com edema peritumoral acentuado.

Outras mutações de alto risco

- TERTp: marcador independente de OMS grau 3.
- BAP1: vinculada à morfologia rabdoide.

Alterações na epigenética (metilação do DNA) e expressão gênica (transcrição)

Considerações gerais

- Refinam o prognóstico e identificam subgrupos de alto risco.
- Podem futuramente orientar indicações de radioterapia e terapias-alvo.
- Atualmente são limitados pelo alto custo e falta de padronização.

Subgrupos epigenéticos

- Hypermitotic ligado a pior prognóstico.
- Immune-enriched com características imunológicas distintas.
- Merlin-intact relacionado a melhor prognóstico.

Genes e vias impulsionadoras (Drivers)

- Mutação do gene TERTp (promotor da telomerase)
- Mutação do gene FOXM1 (vias FOXM1/E2F e FOXM1/WNT).
- Associados à fenótipos agressivos, formação de novos TUs atípicos e rápida proliferação.

Estratificação de risco combinada

- Integra metilação, VNCs e grau OMS para maior precisão.
- Chen et al, propôs um painel de 34 genes (Chen et al.), validado, capaz de prever a recorrência com acuidade superior ao grau OMS e a CNVs, além de prever resposta à radioterapia.

Radiômica, PET e imagens

PET com ligante para receptor de somatostatina 2A (ex: DOTATATE-PET)

- Define alvos de radioterapia e pode diferenciar recidiva de cicatriz.
- Avalia extensão intraóssea, não visibilizada nas imagens convencionais.

Imagens de ressonância magnética + IA

- Características combinadas como a textura, a forma, a heterogeneidade, o edema peritumoral, e o coeficiente de difusão aparente (ADC), permitem prever grau, invasão, risco de recorrência.

Conclusões dos autores

A classificação dos meningiomas evoluiu de um modelo baseado quase exclusivamente em histologia e extensão de ressecção para uma abordagem integrada, incluindo dados moleculares, genômicos, epigenéticos, expressão gênica, e de imagens. Alguns marcadores moleculares já estão sendo ou em breve serão utilizados na prática clínica para orientar risco de recorrência, indicação de radioterapia adjuvante e decisões terapêuticas mais precisas.

Comentários sobre a importância do artigo

Os avanços na previsão do comportamento clínico dos meningiomas permite identificar pacientes aparentemente de baixo risco que, na verdade, têm maior probabilidade de recorrência. O estabelecimento do prognóstico individualizado, permite ajustar o manejo, incluindo a vigilância, a cirurgia, e até a radioterapia, de maneira mais adequada.

O uso de marcadores moleculares integrados nos critérios da OMS, como TERTp e CDKN2A/B, sinalizam mudanças concretas em curso para, em última análise, aperfeiçoar e atualizar as diretrizes clínicas no manejo desses TUs.

A classificação dos meningiomas deve incorporar, em breve, mais alterações moleculares, painéis de expressão, e perfis epigenéticos.



Ao identificar subgrupos moleculares com prognóstico e respostas terapêuticas distintas (ex: radioterapia) é possível estabelecer terapias dirigidas (medicina de precisão), ou pelo menos, direcionar a estratificação de pacientes para ensaios clínicos com terapias particulares.

Destaca-se que apesar do benefício potencial dessas tecnologias, desafios como variabilidade, limitada disponibilidade de testes de metilação e radiômica ainda restringem o uso dessas inovações em larga escala. São necessários estudos para padronizar os métodos, os processos de análise e promover a colaboração multicêntrica.

Neurocirurgiões, oncologistas, neuropatologistas, e radiologistas podem usar os insights deste artigo para melhor classificar esses tumores, adequar e decidir o tratamento adjuvante, planejar a radioterapia, e definir critérios de inclusão em pesquisas ou ensaios clínicos.

Algumas alterações moleculares já têm implicações clínicas imediatas (por exemplo, TERT, perda de CDKN2A/B). Outras, embora ainda em fase de pesquisa, têm forte perspectiva de uso. O artigo ajuda a definir quais estão prontas para translado e quais requerem mais validação.

REFERÊNCIAS

Siglas: **CGA**- campo de grande aumento, **EUA**- Estados Unidos da América, **GTR**- ressecção total (Gross Total Ressection), **IA**- Inteligência Artificial, **SNC**- Sistema Nervoso Central, **SG**- Sobrevida Global, **TU**- Tumor, **OMS**- Organização Mundial da Saúde, **VNCs**- Variância no Número de Cópias Cromossômicas, **SLP**- Sobrevida Livre de Progressão.

1. Trybula S.J, Youngblood M.W, Karrs C.L, et al. **The Evolving Classification of Meningiomas: Integration of Molecular Discoveries to Inform Patient Care.** *Cancers* 2024, 16(9), 1753.

40 YEARS IMPROVING LIVES



EM 2025, A HPBIO COMPLETA 40 ANOS DE VIDA.

TUDO COMEÇOU EM 1985 COM NOSSO FUNDADOR, PROF. DR. HÉLIO PEREIRA MAGALHÃES, REALIZANDO O SONHO DE PRODUZIR NO BRASIL VÁLVULAS CARDÍACAS BIOLÓGICAS MAIS DURÁVEIS.

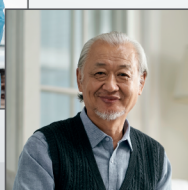
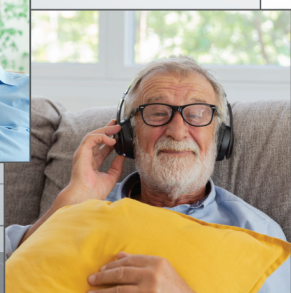
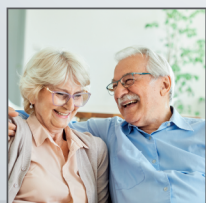
EM POUCOS ANOS, A HPBIO EXPANDIU E DESENVOLVEU VÁLVULAS MECÂNICAS DE CARBONO, UM TRABALHO PIONEIRO NA AMÉRICA LATINA.

A PARTIR DO ANO 2000, PASSAMOS A PRODUZIR VÁLVULAS PARA HIDROCEFALIA, DIRECIONANDO NOSSO FOCO PARA A NEUROCIRURGIA.

SEMPRE BUSCANDO APRIMORAR NOSSAS SOLUÇÕES NOS MÍNIMOS DETALHES, EM BUSCA DE NADA MENOS DO QUE A EXCELÊNCIA, HOJE FABRICAMOS DIFERENTES PRODUTOS PARA DRENAGEM CEREBRAL E SOMOS UMA DAS 5 ÚNICAS EMPRESAS DO MUNDO CAPACITADAS A PRODUZIR VÁLVULAS PROGRAMÁVEIS.

OS PRODUTOS DA HPBIO ESTÃO PRESENTES EM 47 PAÍSES E PARTICIPAM ANUALMENTE DE MAIS DE 60 MIL NEUROCIRURGIAS, MELHORANDO A QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES EM TODOS OS CANTOS DO PLANETA.

[CLIQUE AQUI E ASSISTA AO NOSSO VÍDEO COMEMORATIVO!](#)





Ponto de Vista – Enhancement of gait improvement in Parkinson disease with anterior subthalamic nucleus deep brain stimulation

Dr. Atahualpa Cauê Paim Strapasson

Neurocirurgião, professor de Neurocirurgia da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT) e do Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG), preceptor de neurocirurgia funcional e radiocirurgia no Programa de Residência Médica do Hospital Santa Rosa, em Cuiabá-MT

"Enhancement of gait improvement in Parkinson disease with anterior subthalamic nucleus deep brain stimulation", In J Neurosurg. 2025 Mar 21;143(3):690-697. Jacqueline R Zak, Kelvin L Chou, Parag G Patil, et al

A estimulação cerebral profunda direcionada aos núcleos subtalâmicos (STN) ou globos pálidos internos (GPi) é tratamento já consolidado para o tratamento dos sintomas cardinais da doença de Parkinson, nominalmente bradicinesia, rigidez e tremor, além das discinesias induzidas pela levodopa, em pacientes com complicações motoras do tratamento clínico [1]. Contudo, o espectro da doença de Parkinson é mais amplo, incluindo os chamados sintomas axiais. Eles são mais comuns em fases mais avançadas, e incluem alterações de equilíbrio, de postura (como camptocormia e síndrome de Pisa) e de marcha (incluindo *freezing*). Mesmo com a adição do tratamento cirúrgico, pacientes com esse tipo de alteração têm benefício terapêutico limitado. Isso leva a importante limitação funcional, redução da qualidade de vida e mesmo risco de outras complicações [2,3]. Dessa forma, novas estratégias que permitam o efetivo tratamento dessas condições são fundamentais, sejam elas baseadas em terapias inéditas ou em novas estratégias utilizando-se ferramentas já existentes.

É esse o tema do artigo de autoria de Zak e colaboradores, intitulado "Enhancement of gait improvement in Parkinson disease with anterior subthalamic nucleus deep brain stimulation" e publicado no Journal of Neurosurgery. O trabalho objetivou determinar a região de estimulação otimizada no ou ao redor do STN para melhorar os distúrbios da marcha em pacientes com doença de Parkinson submetidos ao implante de eletrodos cerebrais profundos (DBS).

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo de pacientes submetidos ao implante de DBS bilateral no STN na Universidade de Michigan, EUA. O período no qual ocorreram os implantes não está disponibilizado no manuscrito. Os critérios de inclusão foram a disponibilidade: (1) das avaliações dos desfechos, especialmente a parte III do MDS-UPDRS (Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale) em estado *off*; (2) dos parâmetros de estimulação; e (3) de exames de imagem, nominalmente da ressonância magnética pré-operatória com sequência de imagem por tensor de difusão (DTI) e a tomografia computadorizada pós-operatória. O único critério de exclusão descrito é um parâmetro de estimulação em configuração não-monopolar. Os desfechos avaliados foram as melhoras nos escores relacionados à marcha da parte III do MDS-UPDRS, nominalmente os itens 3.10 a 3.12 (marcha, *freezing* da marcha, estabilidade postural), e um escore de "marcha total". O escore de "marcha total" foi calculado da seguinte maneira: $\text{melhora (\%)} = (\text{escore com estimulação off} - \text{escore com estimulação on}) / \text{escore com estimulação off} \times 100$. Os fatores avaliados foram o volume de ativação tecidual e a localização do contato ativo dos eletrodos em relação ao núcleo subtalâmico. O volume de ativação tecidual (VTA) é uma modelagem em três dimensões (3D) da estimulação, obtida a partir do processamento dos dados de estimulação utilizando-se um *software* específico para tal, "COMSOL Multiphysics version 5.2" (COMSOL, Inc.), e exportando os dados para o *software* de processamento MATLAB, versão R2021a (The MathWorks, Inc.), gerando uma matriz 3D com sua representação espacial. Os núcleos subtalâmicos foram delineados utilizando-se os dados de ressonância magnética 3T no *software* Analyze, versão 12.0 (AnalyzeDirect, Inc.) e também exportados para o MATLAB de modo a gerar sua representação espacial.

Os *voxels* dessa representação foram denominados lateral ou medial, anterior, posterior e dorsal e ventral de acordo com sua distância do centroide do STN, sendo também marcados os *voxels* externos ao STN que fizessem parte do VTA. A posição do contato ativo foi realizada de maneira semelhante: os eletrodos foram reconstruídos a partir de dados da tomografia pós-operatória no *software* Analyze e exportados ao MATLAB para criação de sua representação 3D, sendo então calculada a distância do contato ativo do centroide da representação 3D do STN. A análise estatística foi realizada com a utilização de regressão linear, o teste de Kolmogorov-Smirnov (determinando o comportamento em uma distribuição não normal), o teste de Kruskal-Wallis e o procedimento de Benjamini-Hochberg para múltiplas comparações, no *software* MATLAB. O nível de significância estatística foi definido como um valor de *p* menor do que 0,05.

Foram identificados 40 pacientes que preenchiam os critérios de inclusão (28 homens e 12 mulheres). 8 implantes foram excluídos devido ao parâmetro de estimulação não monopolar, totalizando 72 eletrodos analisados. Dois pacientes não exibiram qualquer um dos desfechos avaliados tanto com quanto sem estimulação e outros dois pacientes não tinham dados sobre estabilidade postural, sendo então excluídos das análises. Não é informado o tempo entre a

avaliação pré-operatória e a avaliação do desfecho. Em todos os casos utilizou-se o eletrodo 3389 da Medtronic, Inc. A média de melhora da marcha foi 30,2% (desvio padrão [DP] 40,6%), do *freezing* da marcha foi 68,2% (DP 64,3%), da estabilidade postural foi 32,3% (DP 53,5%) e da “marcha total” foi 34,8% (DP 45,1%). Houve associação positiva entre ativação anterior do STN e melhora da marcha ($r = 0,26$, $p = 0,03$) e da “marcha total” ($r = 0,3$, $p = 0,01$). Houve também associação positiva entre a ativação externa anterior do STN e melhora do *freezing* da marcha ($r = 0,48$, $p = 0,02$). Observou-se melhora estatisticamente significativa comparando-se grupos de ativação do STN anteriores em relação a posteriores nos desfechos de *freezing* da marcha e “marcha total”. Não houve relação entre a localização do VTA e estabilidade postural. Não houve relação entre a posição dos contatos ativos e os desfechos.

Em suma, os resultados do trabalho sugerem que a ativação de regiões mais anteriores do STN pode beneficiar pacientes com doença de Parkinson e distúrbios da marcha. Ressalta-se, no entanto, que a associação encontrada foi, no máximo, moderada. O trabalho possui limitações. Seu delineamento retrospectivo e a disponibilidade de dados podem levar a vieses por não identificar potenciais pacientes com dados relevantes para o tema tratado. Da mesma forma, não foram descritos o tempo de seguimento dos pacientes no pós-operatório até a avaliação realizada. Ainda, não foi feito controle para outros fatores confundidores como medicamentos e fisioterapia. A única estrutura segmentada foi o STN, não sendo possível avaliar exatamente se o impacto do resultado se deveu pela ação nessa região do núcleo ou em outras estruturas e vias anteriores ao STN. Há que se ter cuidado com o risco de efeitos adversos cognitivos e neuropsiquiátricos envolvidos com a estimulação do STN em sua região mais anterior [4, 5].

O trabalho não forneceu dados sobre desfechos neuropsiquiátricos nesses pacientes. O desfecho utilizado foi apenas os itens relacionados à marcha da parte III do MDS-UDPRS, que é uma variável qualitativa ordinal. Variáveis quantitativas e também testes mais específicos de marcha podem trazer informações mais consistentes sobre o efeito da terapia. Por outro lado, o artigo destaca-se pela abordagem prática a um problema relevante aos pacientes e atualmente sem solução definitiva. A potencial estratégia para mitigar alterações de marcha é facilmente aplicável, especialmente se levarmos em conta o uso mais difundido na atualidade de eletrodos direcionais. Ela pode ser utilizada em conjunto com outras soluções durante a programação, como a estimulação assimétrica entre os dois lados (com redução discreta da intensidade do estímulo do lado em que o passo é maior) e o uso de baixa frequência (60-80 Hz) [2]. Apesar das limitações, o estudo de Zak e colaboradores representa um passo importante e prático para o manejo de um problema complexo, abrindo caminho para futuras pesquisas mais aprofundadas.



REFERÊNCIAS

1. Deuschl G, Antonini A, Costa J, et al. **European Academy of Neurology/Movement Disorders Society-European Section Guideline on The Treatment of Parkinson's Disease: I. Invasive Therapies.** Mov Disord. 2022;37(7):1360-1374.
2. Fasano A, Aquino C, Krauss J, et al. **Axial disability and deep brain stimulation in patients with Parkinson disease.** Nature Rev Neurol. 2015;11(2):98-110.
3. Debû B, Godeiro C, Lino J, et al. **Managing Gait, Balance and Posture in Parkinson's Disease.** Curr Neurol Neurosci Rep. 2018;18(5):23.
4. Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. **Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease.** N Engl J Med. 2010;362(22):2077-91.
5. Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, et al. **Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial.** Lancet Neurol. 2013;12(1):37-44.

Confira a edição 53 da Revista **SBNHOJE**

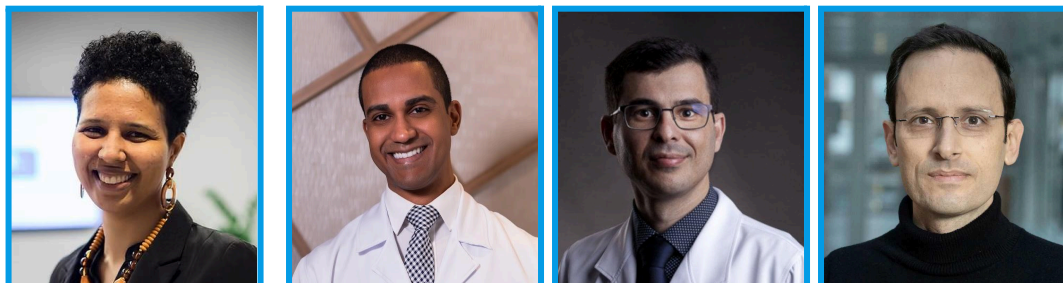


Neuro em Sinopse – Revisão de artigo

Ponto de Vista – Insula Deep Brain Stimulation for Neuropathic Pain: A Cross-Over, Randomized, Sham-Controlled Trial

Autores: Dandara Carvalho Moreira¹, Pedro Henrique Martins da Cunha², Jorge Dornellys da Silva Lapa³ Daniel Ciampi de Andrade⁴

1. Residente do 5º ano de Neurocirurgia- Hospital de Cirurgia/SE.
2. Centro de Dor do Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Coordenador do Grupo de Dor do Hospital Samaritano Higienópolis/SP.
3. Preceptor em Neurocirurgia Funcional e Dor-Hospital Cirurgia/SE e Professor Adjunto do Departamento de Medicina-Universidade Federal de Sergipe.
4. Professor Associado, Center for Neuroplasticity and Pain (CNAP), Dept. of Health Science and Technology, Faculdade de Medicina-Universidade de Aalborg/Dinamarca.



"Insula Deep Brain Stimulation for Neuropathic Pain: A Cross-Over, Randomized, Sham-Controlled Trial", In Neuromodulation. 2025 Aug 18:S1094-7159(25)00261-2. Liu Dongyang, Pedro Henrique M Cunha , Jorge D S Lapa, et al

Introdução

A dor neuropática (DN) afeta aproximadamente 7% da população geral, com até 40% dos pacientes apresentando refratariedade ao tratamento farmacológico. Diante disso, terapias não farmacológicas, como a estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) do córtex motor primário (M1), demonstraram eficácia em cerca de 40–45% dos casos resistentes. A estimulação invasiva de M1 por eletrodos implantados também resultou em alívio significativo da dor em uma proporção semelhante. No entanto, uma parcela considerável dos pacientes permanece sintomática, mesmo após tais tratamentos.

Dessa forma, novas abordagens vêm sendo investigadas, com foco em outras áreas envolvidas no processamento da dor, como o córtex pré-frontal dorsolateral, o córtex do cíngulo anterior, o córtex somatossensorial secundário e a ínsula póstero-superior (IPS). Estudos pré-clínicos

demonstraram que a estimulação da IPS em modelos animais modula sistemas GABAérgicos, de opioides e endocanabinoides, reduzindo a atividade nociceptiva. Em humanos, a estimulação com EMTr da região operculo-insular aumentou o limiar de dor térmica e reduziu a dor induzida por capsaicina. Além disso, eletrodos implantados nessa região em pacientes com epilepsia também evidenciaram efeitos analgésicos. Um estudo recente mostrou que a EMTr profunda da IPS foi eficaz para alívio de dor neuropática periférica refratária e dor nociceptiva em pacientes com doença de Parkinson.

Com base nessas evidências, os autores apresentaram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, cruzado, com controle por simulação (*sham*), envolvendo pacientes com dor neuropática periférica crônica e refratária, com resposta confirmada à EMTr.

Trata-se de um estudo de fase 2, cujo desfecho primário foi a redução $\geq 30\%$ da dor durante o período de estimulação ativa em comparação à fase *sham*. Os pacientes passaram por cirurgia estereotáxica com planejamento individualizado por neuronavegação e tractografia, com colocação de eletrodos tangenciais à IPS (Figura 1), além de verificação intraoperatória da resposta sensorial. A estimulação ativa foi realizada com parâmetros ajustados a 80% do limiar sensorial durante a fase duplo-cega, com períodos alternados de três meses de DBS ativo e *sham*, separados por *washouts* personalizados.

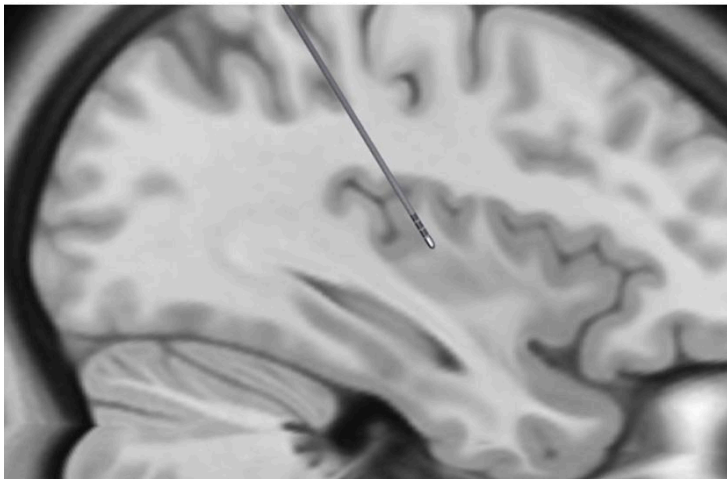


Figura 1. Reconstrução do *software* LEAD-DBS no espaço MNI (Instituto Neurológico de Montreal) de um eletrodo implantado na ínsula póstero-superior de um paciente respondedor ao tratamento numa visão sagital. (Acervo pessoal)

Resultados

Na análise *intention-to-treat*, 10 pacientes completaram o protocolo entre março de 2020 e março de 2022, sem desistências ou eventos adversos graves. Após a fase duplo-cega, observou-se uma probabilidade posterior de 82,3% de que a estimulação ativa da IPS fosse superior ao placebo.



Durante as fases simples-cega e aberta, a estimulação cerebral profunda ativa da ínsula pósterio-superior apresentou **alta probabilidade posterior de superioridade** em relação à estimulação simulada (*sham*) na taxa de respondedores. A probabilidade foi de **97,1%** na fase simples-cega e **96,8%** na fase aberta, ambas em comparação com os valores basais.

Além disso, ao final da fase aberta, a estimulação ativa teve **probabilidade posterior de 99,8%** de reduzir em $\geq 30\%$ a intensidade média da pior dor (item 3 do Inventário Breve de Dor), com *odds ratio* de **84,1**, reforçando sua eficácia analgésica sustentada.

Do total de participantes, 70% foram classificados como respondedores de longo prazo. A média da intensidade da dor reduziu-se de 6,9 para 3,7 após seis meses de tratamento ativo, com redução média de 81,3% da dor nos respondedores.

Além disso, houve melhora significativa nos domínios de sono, humor, funcionalidade e qualidade de vida física e mental (probabilidade $\geq 95\%$). Não foram detectadas alterações neuropsicológicas relevantes, nem efeitos autonômicos. Efeitos adversos leves incluíram dor incisional e cefaleia transitória. A análise estatística empregou modelos bayesianos multiníveis e confirmou a robustez dos achados, sem evidência de contaminação cruzada entre fases devido ao efeito insercional.

A escolha da IPS como alvo de DBS tem base em evidências convergentes que o identificam como um local crítico no processamento da dor. Estudos funcionais indicam que essa é a única área cortical cujo fluxo sanguíneo cerebral acompanha a intensidade da dor tônica ao longo do tempo, independentemente de estímulos não nociceptivos, sugerindo tratar-se do homólogo humano do “córtex primário da dor”. O posicionamento dos eletrodos foi guiado por neuroimagem avançada, visando delimitar a região posterior da ínsula (área granular), evitando estruturas adjacentes. A confirmação intraoperatória por resposta térmica e parestésica lateralizada garantiu a precisão do alvo. Frequências de estimulação entre 10–50 Hz foram bem toleradas, e três pacientes necessitaram redução para 10 Hz por desconforto em 50 Hz. Frequências mais elevadas, como as utilizadas em DBS para distúrbios do movimento (130 Hz), foram mal toleradas e associadas a efeitos sensoriais adversos.

Discussão Final

O DBS na IPS demonstrou ser uma intervenção promissora, segura e eficaz para dor neuropática periférica refratária, especialmente em pacientes previamente selecionados por resposta à EMTr profunda. Este foi o primeiro ensaio clínico com desenho controlado por simulação (*sham*) a testar o DBS direcionado à IPS para dor, com metodologia rigorosa, *washouts* adequados e manutenção do cegamento. Os resultados mostraram alta taxa de resposta clínica e melhora de qualidade de vida sem comprometimento cognitivo, validando a IPS como novo alvo relevante para neuromodulação da dor.



O estudo reforça que a individualização do alvo e dos parâmetros de estimulação é crítica para o sucesso terapêutico. A associação entre o efeito insercional e a resposta sustentada sugere que marcadores intraoperatórios possam ser úteis no refinamento da seleção de pacientes e na programação inicial. Embora o número reduzido de participantes e a seleção de respondedores à EMTr limitem a generalização dos achados, os resultados são consistentes com outras evidências de neuromodulação e fornecem base para futuros estudos controlados multicêntricos.

Esse estudo representa um avanço significativo na neuromodulação invasiva da dor e sugere que a IPS pode se tornar um alvo terapêutico promissor para pacientes com dor neuropática refratária. Pesquisas futuras devem explorar possíveis *hot spots* na ínsula, maiores casuísticas, preditores de resposta e estratégias de estimulação personalizada para otimização dos resultados clínicos.

REFERÊNCIA

Dongyang L, Cunha PHM, Lapa JDS, et al. **Insula Deep Brain Stimulation for Neuropathic Pain: A Cross-Over, Randomized, Sham-Controlled Trial.** *Neuromodulation*. 2025 Aug 18:S1094-7159(25)00261-2.



Patrocinadores:



FORMATHOS
0800 052 6600



REVISTA

Neuroem

Sinopse