

Estimulação cerebral profunda no tratamento de dor central após acidente vascular cerebral: relato de caso

Deep brain stimulation in the treatment of central post-stroke pain: a case report

Maisa Lemos Cardoso¹, Jacqueline Matias Moreira¹, Ledismar José da Silva²

Resumo

A dor central que ocorre após acidente vascular cerebral (AVC) é uma situação rara que causa sofrimento ao paciente e deterioração de sua qualidade de vida. Essa dor é resultante de anormalidades anatômicas e/ou funcionais nas vias nociceptivas ou em estruturas do sistema nervoso central diretamente envolvidas na veiculação, na integração e no processamento da dor. Neste artigo, é relatado o caso de um paciente com dor central após AVC de origem talâmica refratária ao tratamento clínico e submetido a procedimento neurocirúrgico para implante de eletrodo cerebral profundo.

Palavras-chave: dor central, dor neuropática; estimulação cerebral profunda; síndrome talâmica; neuroestimulação intracraniana

Abstract

Central pain that occurs after a cerebrovascular accident (CVA) is a rare condition that causes great suffering to the patient and impairment of quality of life. This pain results from anatomical or functional abnormalities in nociceptive pathways or in structures of the central nervous system directly involved in transmission, integration, and processing of pain. In this article, we report the case of a patient with central pain after CVA of thalamic origin, refractory to clinical treatment, who underwent a neurosurgical procedure for the implantation of a deep brain electrode.

Keywords: central pain; neuropathic pain; deep brain stimulation; thalamic syndrome; intracranial neurostimulation

Introdução

A dor central após acidente vascular cerebral (AVC) é definida como uma

síndrome neuropática caracterizada por dor intermitente ou persistente e por outras alterações sensoriais em partes do corpo

1. Graduanda do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia - GO

2. Médico Neurocirurgião, Mestre e Docente do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia - GO

E-mail do primeiro autor: maisapink15@gmail.com

Recebido em 04/05/2016

Aceito, após revisão, em 25/10/2016

correspondentes à lesão cerebral. Como essa fisiopatologia ainda não é completamente conhecida, o tratamento clínico pode não ser efetivo. Assim sendo, o paciente é submetido a polifarmácia, sem, contudo, obter melhora completa dos sintomas. Recentemente, vêm se destacando, principalmente em casos refratários, procedimentos intervencionistas como a estimulação cerebral profunda. No entanto, em razão dos poucos dados disponíveis na literatura mundial, faz-se necessário o relato de mais casos nos quais esta técnica tenha sido empregada em busca de evidências para o melhor manejo desta condição.^{1,2} A seguir, é descrito o caso de um paciente com dor central pós-AVC submetido a estimulação cerebral profunda.

Relato do caso

Paciente do sexo masculino, 58 anos, com diagnóstico de AVC talâmico à direita, evoluindo com dor, paresia e parestesia em dimídio esquerdo. A dor teve início 60 dias após o AVC, de forma intensa, atingindo valor 10 na escala visual numérica (EVN), descrita pelo paciente como contínua e em queimação, em associação com hiperalgesia e alodínia, causando grande impacto em sua vida social e agravamento de seus sintomas depressivos. Inicialmente, foi realizado tratamento clínico com antidepressivos, anticonvulsivantes e opioides; entretanto, o paciente não obteve controle da dor. A

ressonância magnética de crânio confirmou lesão isquêmica em pulvinar do tálamo à direita. Em razão da refratariedade do tratamento clínico, o paciente foi, então, submetido a implante de eletrodo cerebral profundo, tendo como alvos o braço posterior da cápsula interna e a porção póstero-lateral do tálamo à direita. Esse procedimento propiciou redução da intensidade da dor em 70% (EVN 3), de forma sustentada até a presente data, e permitiu que o paciente tivesse melhora importante em sua qualidade de vida.

Discussão

A dor central pós-AVC é uma rara condição, descrita pela primeira vez em 1906 por Dejerine e Roussy. Inicialmente, foi denominada “síndrome talâmica”.^{1,3} Posteriormente, a condição foi mais bem detalhada e elucidada, revelando aspectos e particularidades clínicas que podem ser manifestadas não apenas em lesões talâmicas, mas também em lesões de qualquer região do sistema nervoso somatossensorial.^{1,4,5}

A incidência da dor central ainda não está totalmente definida e varia de 1% a 12% em pacientes com AVC. As doenças cerebrovasculares estão entre as suas principais causas, correspondendo a 85% do total de casos, além de esclerose múltipla, lesões medulares, traumatismos cranianos, siringomielia e neoplasias primárias e

metastáticas.^{1,3,6} Esse tipo de dor pode levar semanas ou meses para se manifestar, assim como no caso relatado, em que o paciente começou a apresentar a dor apenas dois meses após o AVC, o que resultou em redução importante de sua qualidade de vida e em prejuízos em suas relações interpessoais, familiares e sociais.^{7,8}

O diagnóstico da dor central após AVC é fundamentalmente clínico e de exclusão. É necessário excluir outras causas de dor, como dor secundária à espasticidade, dor musculoesquelética, dor miofascial e síndrome dolorosa complexa regional.^{9,11,26} Também é importante se certificar de que a dor não tem relação primária com movimento, inflamação ou outras lesões teciduais locais. A dor central após AVC afeta amplas áreas corporais, principalmente extremidades e face do hemicorpo acometido ou segmentos restritos.¹² Tem como particularidades ocorrência espontânea e persistente e variação de intensidade, geralmente de moderada a forte, manifestando-se como dor dos tipos queimação, choque ou formigamento.^{3,11,13} Alguns fatores influenciam a intensidade e o caráter da dor, como ambiente (temperatura, umidade e pressão do ar), estado psicológico (estresse, depressão),¹⁴ estímulos cutâneos, mecânicos, visuais e acústicos, bem como atividade musculoesquelética e visceral.¹⁵ Há outras alterações sensoriais associadas à dor que podem estar presentes em pacientes com

dor central após AVC, como disestesia, parestesia, alodínia, hiperpatia, hiperalgesia e déficit de sensibilidade profunda.¹⁶⁻¹⁸ O paciente do presente caso apresentou dor persistente no dimídio esquerdo, do tipo queimação, em associação com alodínia e hiperalgesia.

As teorias atuais sobre dor central são respaldadas empiricamente por ensaios anatomoclínicos e eletrofisiológicos; porém, em inúmeros estudos, os autores afirmam que o trato espinotalâmico lateral e o trato corticoespinhal podem estar envolvidos na origem da dor.¹⁹⁻²¹ Postularam-se teorias a respeito dos mecanismos fisiopatológicos da dor central causada por perdas específicas de vias da dor e de temperatura, como resultado de danos no tálamo lateral, desinibidor do núcleo talâmico medial. Essa hipótese foi reformulada, propondo-se que a perda de transmissão pelo trato neoespinotalâmico deixa as vias paleoespinotalâmicas desinibidas.^{1,22} Segundo a teoria da desinibição térmico-sensorial, uma lesão no trato espinotalâmico lateral leva a uma inibição do núcleo ventral póstero-medial do tálamo e da ínsula, causando desinibição da substância cinzenta periaquedutal, do tálamo medial e da região do cíngulo anterior.¹⁶ De acordo com a teoria da reverberação dinâmica, a lesão do trato espinotalâmico lateral causaria desequilíbrio da frequência oscilatória entre o córtex e o tálamo.¹⁶ Alguns

autores defendem a existência de modulação de receptores espinotalamocorticais, em que a ocorrência da dor central, a intensidade e o momento de sua instalação, após AVC, resultariam da concentração e da atividade de receptores nas unidades espinotalamocorticais.^{1,23} Já os núcleos talâmicos ventrais posteriores, os núcleos intralaminares e os núcleos reticulares do tálamo recebem aferências espinotalâmicas diretas ou indiretas e, portanto, estão sujeitos a fenômenos de hipersensibilidade por desaferentação ou por lesão primária de suas estruturas.^{1,24} Na ocorrência de lesão dos núcleos reticulares talâmicos, inibitórios e gabaérgicos, há redução de sua atividade sob os núcleos intralaminares, levando à hipersensibilidade dos núcleos ventroposteriores.^{1,2}

Estudos clínicos e experimentais revelaram que estímulos nocivos induzem alterações no sistema nervoso central, modificando os mecanismos desencadeados pelos estímulos aferentes. A estimulação persistente de nociceptores causa dor espontânea, redução do limiar de sensibilidade e hiperalgesia. A título de exemplo dessa teoria, pode-se citar a presença de foco irritativo talâmico, que levaria a hipersensibilização neuronal por meio da sensibilização dos neurônios nociceptivos, desencadeando eventos álgicos.^{2,25,26} A sensibilização central pode implicar alterações

nos impulsos periféricos por lesão de fibras C nociceptivas ascendentes, as quais podem resultar na liberação de neurotransmissores, sobretudo glutamato e substância P, na redução do limiar da dor ou no aumento da resposta aos impulsos aferentes, com descargas persistentes após estímulos repetidos e ampliação dos campos receptivos de neurônios dolorosos no corno dorsal da medula,^{27,28} resultando em somatória temporal de potenciais sinápticos lentos, fenômeno denominado *wind-up*.^{10,25,29} Por conseguinte, o desequilíbrio entre a atividade glutamatérgica nos núcleos ventrais posteriores e na zona de convergência das aferências somatossensitivas e as unidades gabaérgicas intratalâmicas e corticotálâmicas exerceria papel marcante na gênese da dor central.^{30,31}

Estudos recentes mostram que o tratamento clínico da dor central é bastante limitado para que possa ser aplicado com eficácia,^{22,32} sendo o controle da dor obtido apenas de modo parcial, com redução de 30% a 50%, na maioria dos casos.³³⁻³⁵ A dor neuropática responde mal aos analgésicos comuns, sendo os tratamentos propostos, portanto, baseados em antidepressivos, anticonvulsivantes e opióides.^{6,36} No caso relatado, o paciente fez uso de medicamentos convencionais sem melhora significativa.

Em casos refratários, os procedimentos ablativos e principalmente os

neuromodulatórios, como a estimulação elétrica do córtex motor e a estimulação cerebral profunda (ECP), podem ser utilizados em pacientes selecionados.^{36,37} Esse último procedimento é consagrado em distúrbios de movimento, na doença de parkinson,⁹ distonias, tremor essencial, síndrome de Tourette, bem como em caráter mais limitado, como para o tratamento da epilepsia e de doenças psiquiátricas.³⁸⁻⁴⁰ O principal método não invasivo compreende a estimulação magnética transcraniana,⁴¹ o qual, em vários estudos realizados, não trouxe qualquer efeito analgésico para os pacientes.^{1,42}

Na ECP, os eletrodos são implantados em alvos cerebrais e acoplados a um gerador de pulso que permite ajuste de frequência, largura de pulso e amplitude para modulação da dor. O procedimento é realizado por técnica estereotáxica e seu mecanismo de ação não é totalmente compreendido.⁴³ Estudos apontam que ocorre inibição funcional por meio de estímulos provenientes do gerador de pulsos, os quais contribuem para inibir o disparo neuronal e a liberação de neurotransmissores excitatórios, com dessincronização de oscilações anormais de impulsos nervosos.^{40,44} As principais complicações cirúrgicas variam de 1% a 4% e incluem hemorragias e hematomas intracranianos, convulsões, infecções, migração do eletrodo, entre outras.^{43,45,46}

Os principais alvos utilizados na dor central talâmica são: núcleo ventral pósterolateral ou pósteromedial para alívio da dor neuropática; substância cinzenta periaquedutal, braço anterior ou posterior da cápsula interna e substância periventricular para alívio da dor nociceptiva.^{22,47-49} No entanto, a maioria dos pacientes possui componente neuropático e nociceptivo; por esta razão, uma das estratégias é a implantação simultânea de eletrodos no tálamo e na substância cinzenta periaquedutal ou na cápsula interna.⁵⁰⁻⁵² No paciente do caso relatado, foi realizada ECP com implante de eletrodos no núcleo ventral pósterolateral do tálamo e no braço posterior da cápsula interna à direita.

O alívio da dor a longo prazo obtido com ECP tem sido amplamente documentado.²⁰ Uma metanálise abordando 45 pacientes com dor neuropática pós-AVC tratados por ECP revelou que 53% alcançaram alívio da dor suficiente para justificar a implantação permanente dos eletrodos. Entre aqueles pacientes permanentemente implantados, 58% relataram no seguimento que o alívio da dor foi mantido.²⁰ Em uma série de 15 pacientes com dor central pós-AVC, 12 (80%) atingiram alívio da dor que justificou a implantação permanente da ECP. Desses, sete pacientes (58%) obtiveram alívio prolongado da dor que foi suficiente para descontinuar todos os

medicamentos para seu controle.²⁰ Em estudo que incluiu 18 casos de ECP no tálamo sensorial, constatou-se que 72% dos pacientes tiveram alívio da dor, sendo a técnica considerada bem-sucedida ao longo de 10 meses de acompanhamento.⁵³ Em outro estudo feito com 141 pacientes que apresentavam dor central e foram submetidos a ECP (84 estimulados no tálamo sensorial e 57 na substância cinzenta periventricular), houve alívio da dor em 60% deles. Porém, após 6 anos do procedimento neurocirúrgico, menos de um terço dos pacientes manteve a melhora da dor.⁵⁴ Em uma série de 84 pacientes com dor neuropática submetidos a ECP, tanto no núcleo ventral póstero-lateral quanto no póstero-medial, a taxa de sucesso inicial foi de 61%, mas apenas 30% deles tiveram alívio de dor a longo prazo depois de pelo menos 2 anos.⁵³ No presente caso, o paciente obteve importante redução da dor, pois o EVN foi reduzido de 10 para 3 e se mantém sustentado até a presente data, três anos após o procedimento do implante dos eletrodos.

Conclusão

A dor central após AVC talâmico é um fenômeno raro e sua identificação se torna um desafio. No caso relatado, o paciente obteve excelente resposta terapêutica de forma sustentada. A ECP torna-se uma opção terapêutica viável e eficaz em casos

selecionados e refratários ao tratamento conservador.

Referências

1. Alves Neto O, Costa CMC, Siqueira FTT, Teixeira MJ. Dor: princípios e prática. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2009.
2. Rowland PL, Pedley AT. Merritt: Tratado de neurologia. 12ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.
3. Klit HM, Finnerup NB, Jensen TS. Diagnosis, prevalence, characteristics, and treatment of central poststroke pain. *Pain Clin Updates*. 2015; 23(3):1-7.
4. Russo FJ, Sheth SA. Deep brain stimulation of the dorsal anterior cingulate cortex for the treatment of chronic neuropathic pain. *Neurosurg Focus*. 2015; 38(6):E11.
5. Ping CP, Ip JWY, Lam JMK, et al. Recommendations for the management of central post-stroke pain. Multidisciplinary Panel on Neuropathic Pain. 2009; 5-9. [acesso em 2 Abr 2016]. Disponível em: <http://www.neuropainhk.org/Portals/0/mpnp-recommendations-poststroke-pain-update-jan-2009.pdf>
6. International Association for the Study of Pain. Epidemiology of neuropathic pain: how common is neuropathic pain, and what is its impact? Washington, DC; 2014. [acesso em 16 Mar 2016]. Disponível em: <http://iasp.files.cms-plus.com/AM/Images/GYAP/Epidemiology%20of%20Neuropathic%20Pain.pdf>

7. Henry JL, Lallo C, Yashpal K. Central post stroke pain: an abstruse outcome. *Pain Res Manag.* 2008; 13(1):41-9.
8. O'Donnell MJ, Diener HC, Sacco RL, Panju AA, Vinisko R, Yusuf S. Chronic pain syndromes after ischemic stroke: PRoFESS trial. *Stroke.* 2013; 44(5):1238-43.
9. Gaspar AT, Antunes T. Dor crônica após acidente vascular cerebral. *Sinapse.* 2010; 10(2):38-44.
10. Kindler LL, Bennett RM, Jones KD. Central sensitivity syndromes: mounting pathophysiologic evidence to link fibromyalgia with other common chronic pain disorders. *Pain Manag Nurs.* 2011; 12(1):15-24.
11. Harrison RA, Field TS. Post stroke pain: identification, assessment and therapy. *Cerebrovasc Dis.* 2015; 39(3-4):190-201.
12. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2^a ed. Seattle: International Association for the Study of Pain; 1994. [acesso em 20 Abr 2016]. Disponível em: <http://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/Publications2/FreeBooks/Classification-of-Chronic-Pain.pdf>
13. Stroke Association. Pain after stroke. London; 2012. [acesso em 12 Mar 2016]. Disponível em: https://www.stroke.org.uk/sites/default/files/pain_after_stroke.pdf
14. Nogueira M, Teixeira MJ. Central pain due to stroke: cognitive representation and coping according to gender. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2012; 70(2):125-8.
15. Kumar B, Kalita J, Kumar GM, Misra UK. Central poststroke pain: a review of pathophysiology and treatment. *Anesth Analg.* 2009; 108(5):1645-57.
16. Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol.* 2009; 8(9):857-68.
17. Szczudlik A, Dobrogowski J, Wordliczek J, et al. Diagnosis and management of neuropathic pain: review of literature and recommendations of the Polish Association for the Study of Pain and the Polish Neurological Society – part two. *Neurol Neurochir Pol.* 2014; 48(6):423-35.
18. Bhattacharyya R, Goswami S, Ghosh KC, Ghosh S, Mondai GP. Clinical features and imaging of central poststroke pain. *Indian J Pain.* 2016; 30(1):34-7.
19. Tuling JR, Tunks E. Thalamic pain syndrome (central post-stroke pain) in a patient presenting with right upper limb pain: a case report. *J Can Chiropr Assoc.* 1999; 43(4):243-8.
20. Flaster M, Meresh E, Rao M, Biller J. Central post stroke pain: current diagnosis and treatment. *Top Stroke Rehabil.* 2013; 20(2):116-23.
21. Vilela-Filho O, Cavalcante RB, Moura MU, Morais BA, Dalle CR, Grandi FT. Pathophysiology of the constant burning,

- tingling element of neuropathic pain: a new hypothesis. *Med Hypotheses*. 2014; 83(4):441-9.
22. Pickering AE, Thornton SR, Love-Jones SJ, Steeds C, Patel NK. Analgesia in conjunction with normalization of thermal sensation following deep brain stimulation for central post-stroke pain. *Pain*. 2009; 147(1-3):299-304.
23. Bae SH, Kim GD, Kim KY. Analgesic effect of transcranial direct current stimulation on central post-stroke pain. *Tohoku J Exp Med*. 2014; 234(3):189-95.
24. Schmahmann JD. Vascular syndromes of the thalamus. *Stroke*. 2003; 34(9):2264-78.
25. Rocha APC, Kraychete DC, Lemonica L, et al. Dor: aspectos atuais da sensibilização periférica e central. *Rev Bras Anesthesiol*. 2007; 57(1):94-105.
26. Chari V, Tunks E. Post stroke pain – but multiple pain mechanisms. *Pain Res Manag*. 2010; 15(1):24-6.
27. Ohara PT, Vit JP, Jasmin L. Cortical modulation of pain. *Cell Mol Life Sci*. 2005; 62(1):44-52.
28. Karmacharya P, Shah K, Pathak R, Ghimire, S, Alweis R. Touch me not. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2014; 4:23148.
29. Schwartzman RJ, Grothusen J, Kiefer TR, Rohr P. Neuropathic central pain epidemiology, etiology, and treatment options. *Arch Neurol*. 2001; 58(10):1547-50.
30. Schaible HG. Peripheral and central mechanisms of pain generation. *Handb Exp Pharmacol*. 2007; (177):3-28.
31. Alves MI. Compreender a dor neuropática crónica: revisão bibliográfica. Mestrado [dissertação]. Porto: Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Universidade do Porto; 2008/2009. [acesso em 10 Abr 2016]. Disponível em: https://sigarra.up.pt/fmup/pt/pub_geral.show_file?pi_gdoc_id=593614
32. Schestatsky P. Definição, diagnóstico e tratamento da dor neuropática. *Rev HCPA*. 2008; 28(3):177-87.
33. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010; 17(9):1113-88.
34. Selph, S, Carson S, Fu R, Thakurta S, Low A, McDonagh M. Drug class review: neuropathic pain: final update 1 report. *Drug Class Reviews*. Portland: Oregon Health & Science University; 2011.
35. Mendlik MT, Uritsky TJ. Treatment of neuropathic pain. *Curr Treat Options Neurol*. 2015; 17(12):50.
36. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007; 132(3):237-51.
37. Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, et al. Interventional management of neuropathic

- pain: NeuPSIG recommendations. *Pain*. 2013; 154(11):2249-61.
38. Smith HS. Neuromodulation and palliative medicine. *Ann Palliat Med*. 2012; 1(1):58-64.
39. Ferreira AG. Estimulação cerebral profunda: nova fronteira no tratamento das doenças do sistema nervoso central. *Acta Med Port*. 2014; 27(5):641-8.
40. Sugiyama K, Nozaki T, Asakawa T, Koizumi S, Saitoh O, Namba H. The present indication and future of deep brain stimulation. *Neurol Med Chir*. 2015; 55(5):416-21.
41. Simpson BA. Invasive neurostimulation in the management of chronic neuropathic pain syndromes. *Eur Neurolog Dis*. 2007; 1:34-6.
42. Treister R, Lang M, Klein MM, Oaklander AL. Non-invasive transcranial magnetic stimulation (TMS) of the motor cortex for neuropathic pain—at the tipping point? *Rambam Maimonides Med J*. 2013; 4(4):e0023.
43. Pandey S, Sarma N. Deep brain stimulation: current status. *Neurol India*. 2015; 63(1):9-18.
44. Mallory GW, Abulseoud O, Hwang SC, et al. The nucleus accumbens as a potential target for central poststroke pain. *Mayo Clin Proc*. 2012; 87(10):1025-31.
45. Owen SL, Green AL, Stein JF, Aziz TZ. Deep brain stimulation for the alleviation of post-stroke neuropathic pain. *Pain*. 2006; 120(1-2):202-6.
46. Levy R, Deer TR, Henderson J. Intracranial neurostimulation for pain control: a review. *Pain Physician*. 2010; 13(2):157-65.
47. Bittar RG, Kar-Purkayastha I, Owen SL, et al. Deep brain stimulation for pain relief: a meta-analysis. *J Clin Neurosci*. 2005; 12(5):515-9.
48. Awan NR, Lozano A, Hamani C. Deep brain stimulation: current and future perspectives. *Neurosurg Focus*. 2009; 27(1):E2.
49. Plow EB, Malone Jr DA, Machado A. Deep brain stimulation of the ventral striatum/anterior limb of the internal capsule in thalamic pain syndrome: study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Trials*. 2013; 14:241.
50. Sprenger T, Seifert CL, Valet M, et al. Assessing the risk of central post-stroke pain of thalamic origin by lesion mapping. *Brain*. 2012; 135(8):2536-45.
51. Machado AG, Baker KB, Plow E, Malone DA. Cerebral stimulation for the affective component of neuropathic pain. *Neuromodulation*. 2013; 16(6): 514-8.
52. Boccard SG, Fitzgerald JJ, Pereira EA, et al. Targeting the affective component of chronic pain: a case series of deep brain stimulation of the anterior cingulate cortex. *Neurosurgery*. 2014; 74(6):628-35.
53. Moore ZN, Lempka FS, Machado A. Central neuromodulation for refractory pain. *Neurosurg Clin N Am*. 2014; 25(1):77-83.

54. Plow EB, Pascual-Leone A, Machado A.
Brain stimulation in the treatment of
chronic neuropathic and non-cancerous
pain. J Pain. 2012; 13(5):411-24.