

Oscilação da atividade cerebral em rato antes (esq.) e após estimulação da medula espinhal

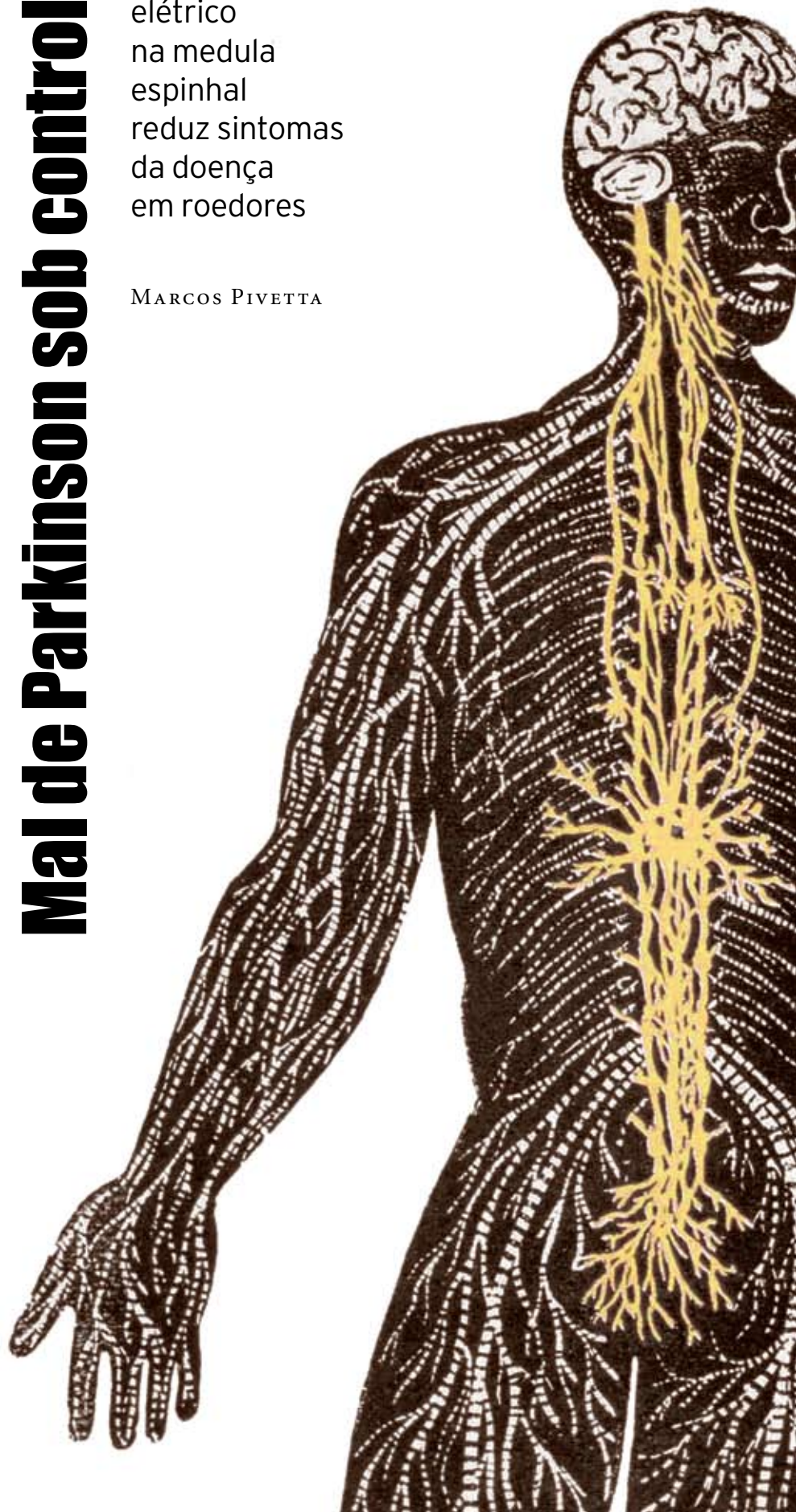
Quando as drogas capazes de estimular a produção do neurotransmissor dopamina deixam de fazer efeito, os pacientes com mal de Parkinson contam hoje com um último recurso terapêutico para reduzir seus tremores persistentes e disfunções motoras: submeter-se a uma cara e delicada cirurgia para implantar um neuroestimulador no cérebro. Os médicos fazem um orifício no crânio e instalam eletrodos na região cerebral associada ao controle dos movimentos. Dos eletrodos saem fios conectados ao neuroestimulador propriamente dito, aparelho que funciona como “bateria” do sistema e é normalmente implantado na região da clavícula, no peito ou até no abdome. Todo esse pequeno aparato fica escondido sob a pele do paciente. Estima-se que cerca de 55 mil pessoas com Parkinson ou outros problemas motores em todo o mundo já recorreram à cirurgia para introduzir essa espécie de marca-passo cerebral, conhecida no jargão médico como *deep brain stimulation* (DBS, na sigla em inglês).

A estimulação profunda do cérebro é um avanço da medicina, mas seu emprego pode se tornar ainda mais seletivo no futuro próximo se a pesquisa neurológica mostrar que é possível obter resultados semelhantes sem a necessidade de abrir o crânio e introduzir eletrodos no cérebro das pessoas. No mês passado, um trabalho coordenado por um neurocientista brasileiro, Miguel Nicolelis, da Universidade Duke (EUA) e fundador do Instituto Internacional de Neurociências de Natal Edmond e Lily Safra (IINN-ELS), deu um importante passo nessa direção e obteve grande repercussão internacional. Por meio de pequenos eletrodos instalados num ponto da medula espinhal de ratos e camundongos que apresentavam distúrbios de movimento similares

Mal de Parkinson sob controle

Estímulo elétrico na medula espinhal reduz sintomas da doença em roedores

MARCOS PIVETTA



Science de
20 de março:
estudo de
brasileiro é capa
da revista



aos enfrentados pelas pessoas com Parkinson, os cientistas estimularam eletricamente a coluna dorsal da medula espinhal dos animais e, dessa forma, restituíram-lhes a capacidade normal de locomoção. “Os roedores responderam à estimulação elétrica de forma quase instantânea”, diz Nicolelis. “O procedimento cirúrgico dura apenas 20 minutos e é seguro. É só abrir a pele e colocar os eletrodos na superfície da medula espinhal.”

Trata-se da primeira candidata a terapia contra Parkinson que atua não sobre o cérebro, onde a doença se origina devido à morte ou mau funcionamento dos neurônios que produzem o neurotransmissor dopamina, imprescindível ao pleno controle dos movimentos, mas sobre outro ponto do sistema nervoso. Os promissores resultados do estudo com roedores foram relatados num artigo que ganhou a capa da edição de 20 de março da *Science*, uma das revistas científicas de maior prestígio internacional. Nicolelis acredita que a nova abordagem poderá ser uma boa alternativa à estimulação profunda do cérebro. “A DBS é uma cirurgia com um certo risco e que só pode beneficiar uma parcela dos pacientes, os casos mais graves”, comenta o neurocientista. “Nosso procedimento é mais simples e poderia ser útil para pessoas em qualquer estágio da doença.”

As pesquisas precisam vencer algumas etapas antes de o novo procedimento ser testado em pacientes com Parkinson. Ainda neste ano estudos com dois tipos de primata, saguis no instituto de Natal e macacos rhesus na Universidade Duke, deverão ter início. Se os experimentos com os símios também confirmarem os benefícios quase imediatos da nova abordagem, a equipe de Nicolelis espera começar os estudos clínicos com seres humanos daqui a um ano.

Não há cura para o Parkinson, doença neurológica progressiva cujas vítimas mais frequentes são pessoas com mais

de 65 anos. Estima-se que 1% da população mundial dessa faixa etária – algo equivalente a 200 mil pessoas no Brasil – tenha o distúrbio, caracterizado clinicamente por tremores, rigidez muscular, lentidão de movimentos e problemas na fala e na escrita. A doença também pode causar comprometimento da capacidade intelectual em diferentes níveis, desde um leve declínio cognitivo até a demência. Os tratamentos hoje disponíveis se destinam a minorar os sintomas do Parkinson e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. “As causas da maioria dos casos da doença de Parkinson ainda não são conhecidas”, comenta o neurocientista Koichi Sameshima, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). “A grande contribuição do trabalho de Nicolelis não seria somente apresentar uma terapia alternativa ao DBS, mas eventualmente produzir um conhecimento que pode ajudar na melhor compreensão do Parkinson. O estudo vê o organismo como um todo e indica que o Parkinson pode ser um problema sistêmico.”

Parkinson e epilepsia - A heterodoxa abordagem proposta pela equipe de Nicolelis sugere que é possível explorar as múltiplas conexões existentes entre o sistema nervoso central e o sistema nervoso periférico na busca por tratamentos mais seguros e eficientes contra algumas doenças neurológicas. Ou seja, pode-se estimular eletricamente uma

ponta da circuitaria nervosa (no caso, a medula espinhal) e produzir resultados em outra região do sistema (o cérebro). Por essa lógica, não seria necessário interferir forçosamente na área do sistema onde se origina o problema neuronal. Talvez seja possível combater uma desordem originada no cérebro, como o Parkinson, acessando outras vias da circuitaria nervosa, como parece demonstrar o experimento com os roedores.

A ideia de testar a estimulação elétrica na medula espinhal contra o Parkinson surgiu depois de Nicolelis ter observado, há alguns anos, que o procedimento aliviava as crises de epilepsia. Em certa medida, a situação do paciente com Parkinson avançado pode ser comparada à de uma pessoa com epilepsia permanente, diz o neurocientista. Em ambos os casos os neurônios motores disparam sinais de forma sincronizada, criando uma disfunção elétrica que dificulta o controle dos movimentos. Na epilepsia a sincronia de disparos é ocasional, ocorre nos momentos de crise. No Parkinson avançado ela é perene e sua gravidade tende a aumentar com o tempo. A estimulação elétrica de fibras nervosas da medula espinhal parece quebrar esse ritmo de disparo, restabelecendo uma saudável dessincronia na atividade elétrica dos neurônios. Dessa forma, o cérebro aparentemente se torna novamente senhor das faculdades motoras. “Fizemos uma conexão entre duas áreas de estudo, epilepsia e Parkinson, que ninguém tinha feito”, diz o neurocientista chileno Romulo Fuentes, outro autor do estudo publicado na *Science*.

Os experimentos com camundongos e ratos foram feitos por Fuentes, hoje concluindo o pós-doutorado na Universidade Duke e de mudança prevista até o final do ano para Natal, onde vai dar aulas na Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) e continuar suas pesquisas no instituto de

A TERAPIA ALTERNATIVA SERÁ AVALIADA EM SAGUIS E MACACOS RHESUS ANTES DE SE INICIAREM OS TESTES CLÍNICOS EM SERES HUMANOS

neurociências ali instalado. Depois que induziu nos animais um estado semelhante ao Parkinson avançado, caracterizado pelo enrijecimento muscular e dificuldade de locomoção decorrente da diminuição na produção de dopamina, Fuentes observava os efeitos da baixa estimulação elétrica na medula espinhal dos bichos. O dispositivo com os eletrodos é do tamanho de uma unha, fino como se fosse uma folha de papel, só que feito de metal. Nos testes, a estimulação elétrica na frequência de 300 hertz, associada a pequenas doses de drogas que induzem a produção de dopamina, deu os melhores resultados. “O procedimento na medula espinhal permitiria que o paciente usasse dosagens muito menores dessas drogas para minorar os sintomas da doença”, comenta Nicolelis. “Dessa forma, ele deverá demorar muito mais tempo para adquirir resistência à ação dos remédios.” Os efeitos da terapia são praticamente instantâneos. Assim que o estímulo elétrico é ligado, os roedores retomam os seus movimentos (*ver vídeo em www.revistapesquisa.fapesp.br*).

Há muitas questões em aberto sobre a nova abordagem terapêutica, embora esses pontos obscuros não sejam exclusivos da estimulação na medula espinhal. Até hoje ainda não são totalmente conhecidos os mecanismos por trás da ação benéfica do próprio DBS, procedimento cirúrgico adotado há anos. “Nosso método funciona”, comenta Fuentes. “Quando eu estiver em Natal, vou me dedicar a tentar entender por que ele funciona.” Mas alguns pesquisadores ainda se mostram reticentes quanto às perspectivas de uso em seres humanos do tratamento testado em roedores. Argumentam que camundongos e ratos não constituem um bom modelo clínico do que é o Parkinson e preferem reservar seu otimismo para quando – e se – a terapia alternativa obtiver os mesmos resultados em macacos. Como o homem, esses primatas têm um sistema nervoso mais sofisticado e sofrem naturalmente da

doença neurodegenerativa, enquanto nos roedores os sintomas do Parkinson são emulados artificialmente.

O neurocirurgião Manoel Jacobsen Teixeira, da FMUSP, alinha-se entre os pesquisadores que adotam uma postura de cautela com relação ao emprego da estimulação elétrica na medula espinhal para tratar o Parkinson. “Vamos esperar os primeiros resultados dos estudos com os primatas”, afirma Jacobsen. “O modelo animal com roedores não tem muito a ver com o ser humano.” O ceticismo do neurocirurgião também é baseado em outra constatação. Segundo Jacobsen, a estimulação elétrica na medula espinhal já foi testada contra um outro tipo de distúrbio do movimento – as distonias, um grupo de doenças caracterizadas por espasmos musculares involuntários – e os resultados não foram bons. “Desde os anos 1970 usamos a estimulação elétrica na medula espinhal apenas para tratar a dor

de origem neuropática e para reduzir o desconforto causado por amputações de membros”, diz o neurocirurgião. A corrente elétrica da estimulação empregada contra a dor fica em torno dos 100 hertz (nos roedores parkinsonianos os melhores resultados foram obtidos com a frequência de 300 hertz).

A postura crítica de Jacobsen é estritamente técnica. Ele não tem nada contra a equipe da Duke. Ao contrário. O neurocirurgião, que também trabalha no Hospital Sírio-Libanês, de São Paulo, é parceiro de Nicolelis em vários estudos. Apesar de questionar, por ora, o potencial de uso da nova abordagem terapêutica contra o Parkinson, Jacobsen está preparado para testá-la em pacientes caso os experimentos com primatas sejam um sucesso. No Brasil, a eficácia da estimulação elétrica na medula espinhal poderá ser submetida à prova em dez indivíduos que sofrem da doença neurodegenerativa. ■

Pequenos choques contra o Parkinson

Uma unidade externa de estimulação gera corrente elétrica até os eletrodos instalados na medula espinhal do roedor

