

**Análise da eficácia da estimulação cerebral profunda na doença de Parkinson**

Analysis of the efficacy of deep brain stimulation in Parkinson's disease

Análisis de la eficacia de la estimulación cerebral profunda en la enfermedad de Parkinson

Pedro Henrique Duarte Varmes¹, João Victor Duarte Varmes¹, Ramon Faria Tomás¹, Bruno Cezario Costa Reis¹.**RESUMO**

Objetivo: Analisar se o local onde o dispositivo de ECP é inserido, interfere de maneira eficaz sobre as complicações da doença de Parkinson. **Métodos:** Foi realizada uma busca nas plataformas digitais BVS e PubMed com os descritores: doença de Parkinson e estimulação encefálica profunda. Os critérios de inclusão foram artigos completos, publicados nos últimos 6 anos (2016-2022), em inglês e do tipo estudo clínico controlado. Foram excluídos os artigos duplicados e os que fogem do tema abordado, resultando num total de 28 trabalhos. **Resultados:** Foi observado que as manifestações da DP (sejam elas motoras ou não motoras) foram melhoradas, em sua maioria, a partir da ECP. Efeitos adversos foram observados, que demandaram até a necessidade de troca do alvo terapêutico da ECP em alguns casos. A depressão foi um dos principais sintomas que não demonstrou melhora após o procedimento cirúrgico. **Considerações finais:** Deste modo, pode-se considerar que houve melhora dos sintomas motores e não motores em pacientes com doença de Parkinson, após estimulação cerebral profunda, as quais puderam demonstrar a eficácia do procedimento. O núcleo abordado que obteve maior eficácia foi o núcleo subtalâmico. Depressão e ansiedade não melhoraram após a ECP.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, Estimulação Cerebral Profunda, Complicações.

ABSTRACT

Objective: To analyze whether the site where the DBS device is inserted effectively interferes with the complications of Parkinson's disease. **Methods:** A search was performed on the digital platforms VHL and PubMed with the descriptors: Parkinson's disease and deep brain stimulation. The inclusion criteria were full articles, published in the last 6 years (2016-2022), in English and of the controlled clinical study type. Duplicate articles and those that deviate from the topic addressed were excluded, resulting in a total of 28 papers. **Results:** It was observed that the manifestations of PD (whether motor or non-motor) were improved, in their majority, from the DBS. Adverse effects were observed, which even demanded the need to change the therapeutic target of DBS in some cases. Depression was one of the main symptoms that showed no improvement after the surgical procedure. **Final considerations:** In this way, it can be considered that there was improvement of motor and non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease, after deep brain stimulation, which could demonstrate the effectiveness of the procedure. The nucleus approached that obtained the greatest efficacy was the subthalamic nucleus. Depression and anxiety did not improve after DBS.

Keywords: Parkinson's Disease, Deep Brain Stimulation, Complications.

RESUMEN

Objetivo: Analizar si el sitio donde se inserta el dispositivo DBS interfiere eficazmente con las complicaciones de la enfermedad de Parkinson. **Métodos:** Se realizó una búsqueda en las plataformas digitales BVS y PubMed con los descriptores: enfermedad de Parkinson y estimulación cerebral profunda. Los criterios de inclusión fueron artículos completos, publicados en los últimos 6 años (2016-2022), en inglés y del tipo de estudio clínico controlado. Se excluyeron los artículos duplicados y aquellos que se desvían del tema tratado, lo que resultó en un total de 28 artículos. **Resultados:** Se observó que las manifestaciones de DP (ya sean motoras o no motoras) mejoraron, en su mayoría, a partir de la DBS. Se observaron efectos adversos, que incluso exigieron la necesidad de cambiar el objetivo terapéutico de la ECP en algunos casos. La depresión

¹ Universidade de Vassouras (UV). Vassouras - RJ.

fue uno de los principales síntomas que no mostró mejoría después del procedimiento quirúrgico. **Consideraciones finales:** De esta manera, se puede considerar que hubo mejoría de los síntomas motores y no motores en pacientes con enfermedad de Parkinson, después de la estimulación cerebral profunda, lo que podría demostrar la efectividad del procedimiento. El núcleo abordado que obtuvo la mayor eficacia fue el núcleo subtalámico. La depresión y la ansiedad no mejoraron después de la ECP.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, estimulación cerebral profunda, complicaciones.

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é a segunda afecção neurológica mais comum no mundo (BEITZ JM, 2014). O sexo masculino tem maior prevalência para essa afecção e a sua prevalência aumenta constantemente com o avanço da idade, independente do sexo. Trata-se de uma doença neurodegenerativa com amplas implicações para os pacientes que, na maioria das vezes, ficam dependentes de suas famílias, limitados e até mesmo isolados em certas situações, o que afeta diretamente na qualidade de vida (QOL) dessas pessoas (PRINGSHEIM T, et al., 2014; TOMLINSON CL, 2012). A DP é caracterizada pela apresentação clínica de sintomas motores (SM) e não-motores (SNM). Os achados motores clássicos dessa doença são: tremores, bradicinesia, acinesia, instabilidade postural e rigidez, que deixam o paciente incapacitado. E, os não-motores são: ansiedade, depressão, declínio cognitivo, disautonomia, sintomas gastrointestinais e urinários, distúrbios do sono e até mesmo anosmia. Embora os distúrbios não-motores apareçam com o passar do tempo de evolução da doença, eles são tão importantes e debilitantes quanto os motores (HAYES MT, 2019).

A causa da DP ainda não é clara, mas estudos mostram que o marco patológico é a despigmentação da substância negra e do *locus coeruleus* com perda neuronal da *pars compacta* da substância negra. Não existem evidências de que iniciar o tratamento precocemente impacta na evolução da doença, desta forma, este só é iniciado quando os sintomas da DP começam a prejudicar o paciente na realização de suas atividades de vida diária (AVDs) (HAYES MT, 2019). Pacientes com Mal de Parkinson apresentam QOL reduzida, quando comparados com pacientes saudáveis na maioria dos casos, especialmente quando se refere à função física e saúde mental (ZHAO N, et al., 2020). Várias ferramentas foram desenvolvidas para avaliação do Parkinson, sendo algumas delas a Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (EUADP) e o Questionário de Doença de Parkinson (QDP-39) (GOULART F e PEREIRA LX, 2005).

O tratamento da doença é amplo e pode ser dos tipos não farmacológico, farmacológico ou cirúrgico. O não farmacológico pode variar desde intervenções fisioterapêuticas e, até mesmo, exercícios físicos (TOMLINSON CL, 2012). A DP idiopática tem seus sintomas mitigados efetivamente pelo método farmacológico com a utilização da Levodopa - medicamento de primeira escolha para tratamento dos sintomas do Parkinson. Na intervenção cirúrgica, a Estimulação Cerebral Profunda (ECP) - é o método mais frequente utilizado como terapia cirúrgica para a DP e é caracterizado pela implantação de eletrodos nos núcleos cerebrais, como: subtalâmico (NST), *globus thalamus* (GP), *globus pallidus internus* (GPI), núcleo ventral intermediário, dentre outros; fornecendo estímulos elétricos contínuos de altas e baixas frequências (BEITZ JM, 2014; LISTIK C, et al., 2020).

A partir da combinação de imagens geradas por ressonância magnética (RNM) e tomografia computadorizada (TC), bem como do mapeamento intra operatório cerebral, é feita a localização anatômica dos núcleos almejados para refinar o máximo possível o alvo de implante do dispositivo de estimulação (BERNARDO WM, et al., 2019). A ECP é uma opção terapêutica bem estabelecida para o Mal de Parkinson, embora a sua eficácia ainda seja controversa (MANSOURI A, et al., 2018). Este procedimento visa melhorar os fenômenos motores e não motores, além da qualidade de vida em pacientes com DP avançada (DAFSARI HS, et al., 2016); principalmente naqueles, cujos a terapia farmacológica sozinha não fornece o alívio suficiente dos sintomas do paciente ou está associada a complicações, como: flutuações motoras precipitadas e imprevisíveis, discinesia incapacitante ou a presença de tremor instável (HAYES MT, 2019). Nesse viés, como esse procedimento é indicado nos casos mais graves da DP, o presente estudo buscou analisar se o local onde o dispositivo de ECP é inserido, interfere de maneira eficaz nas complicações da doença de Parkinson.

MÉTODOS

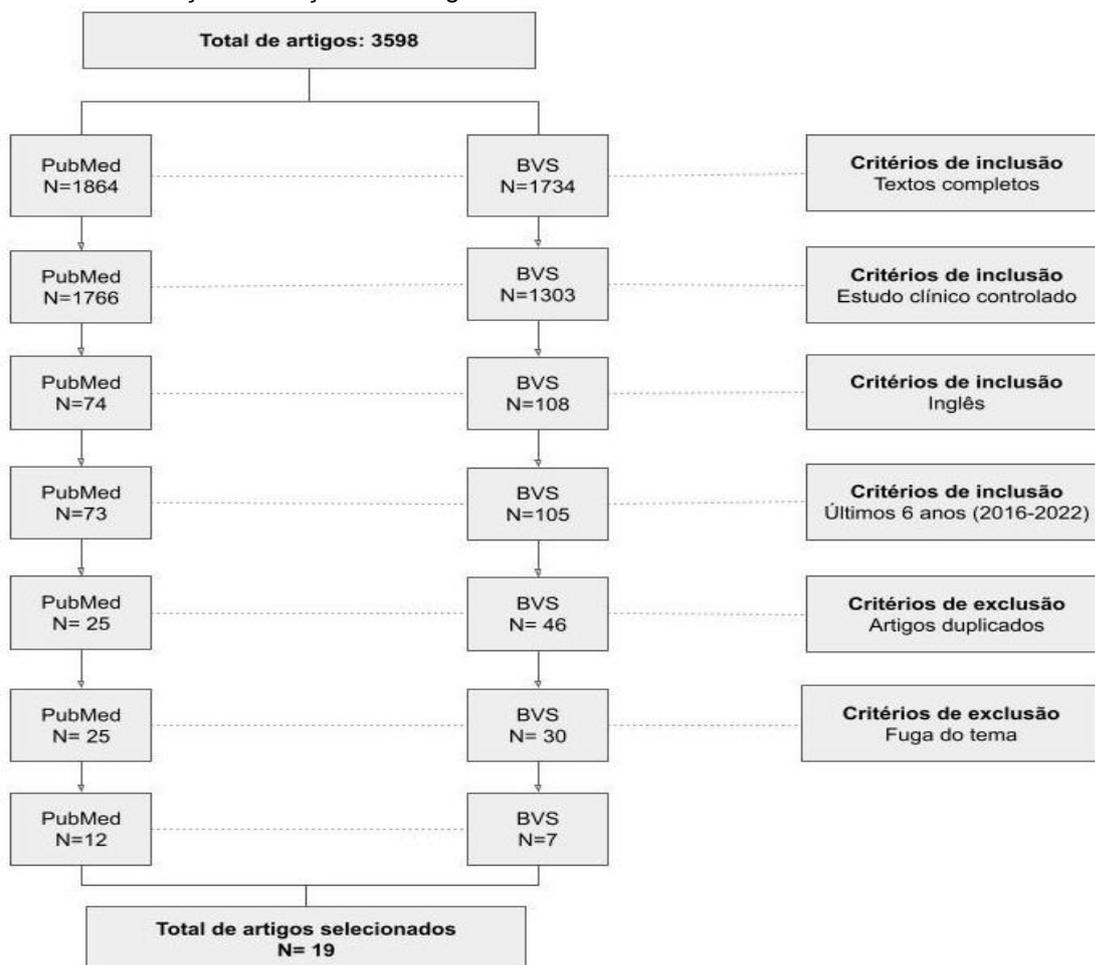
Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal executado por meio de uma revisão integrativa da literatura. Os dados para essa pesquisa foram coletados em bases de dados virtuais. As bases utilizadas foram o Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e a National Library of Medicine (PubMed). A busca pelos artigos foi efetuada considerando os descritores “parkinson 's disease”, “deep Brain Stimulation” e “complications”, utilizando o operador booleano “AND”.

A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: definição do tema; delimitação dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Foram incluídos no estudo artigos cujos textos eram completos, publicados nos últimos 6 anos (2016-2022); no idioma inglês; e artigos cujos estudos eram do tipo estudo clínico controlado. Foram excluídos os artigos duplicados e os que fogem do tema abordado.

RESULTADOS

A busca realizada nas plataformas digitais de trabalhos científicos publicados resultou em um total de 3598 trabalhos. Foram encontrados 1864 na base PubMed e 1734 no Portal Regional da BVS. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 12 artigos na base de dados PubMed e 7 artigos na BVS conforme apresentado na **Figura 1**.

Figura 1 - Identificação e seleção dos artigos nas bases de dados PubMed e BVS.



Fonte: Varmes PHD, et al., 2024.

Com base nos resultados encontrados, considerou-se as seguintes informações para elaboração de um quadro demonstrativo: autor e ano de publicação, complicações iniciais da doença presentes nos participantes do estudo, o estudo realizado e as respectivas principais conclusões. As pesquisas foram dispostas em ordem cronológica decrescente do ano de 2021 a 2016 conforme apresentado no **Quadro 1**.

Os artigos sobre SM confirmaram a melhora do congelamento da marcha, do equilíbrio, das funções motoras e físicas, do tremor ortostático, de flutuações de resposta severas, da bradicinesia, das discinesias e distonias dolorosas, da acinesia e dos sintomas motores axiais sobre as variáveis da estimulação cerebral profunda.

Os melhores resultados foram obtidos a partir da implantação do dispositivo de ECP no núcleo subtalâmico, embora tenha suas variáveis na frequência do estímulo (alta e baixa) e, implantação em outros núcleos cerebrais, como no núcleo pedunculo pontino, zona caudal incerta, globus pallidus pars interna, núcleo ventral intermédio e núcleo basalis de Meynert que também afetam o prognóstico do paciente.

Nove artigos expuseram pesquisas sobre DP com repercussões motoras, oito sobre sintomas não-motores e dois a respeito de ambos os tipos de sintomas. Dos 9 estudos no tocante a SM, apenas um demonstrou piora do tremor de repouso; um não confirmou melhora significativa da deglutição nos pacientes e, um outro, demonstrou eficácia em sua terapêutica em uma parte dos pacientes com a implantação da ECP no GPi, mas o dispositivo teve que ser realocado para o NST após um tempo por falha no tratamento com aparecimento de novos sintomas.

A partir dos 8 artigos sobre SNM, um demonstrou efeito negativo, mesmo após a NST-ECP, principalmente no humor em pacientes com sintomas depressivos; e, um outro não apontou mudanças significativas relacionados à demência causada pelo Parkinson, mas com predisposição à melhora, nesse mesmo estudo, no que se refere a alucinações visuais.

No entanto, os demais estudos obtiveram resultados positivos quanto à implantação do dispositivo no NST para os SNM, como: melhora na qualidade do sono, nos sintomas depressivos, melhora da dor crônica, da fluência verbal e de memória, além da melhora do comprometimento cognitivo.

A ECP não demonstrou eficácia sobre sintomas neuropsiquiátricos. Os dois artigos que mencionaram tanto as apresentações clínicas motoras e as não motoras, um relata que a distonia dos pacientes foi melhorada com a ECP, além de melhora da cognição e do bem-estar mental; e, o outro expôs que há uma redução da dosagem de Levodopa do paciente com o implante do dispositivo de ECP no núcleo subtalâmico e melhora da marcha e do equilíbrio com implante no GPi. Todas essas informações podem ser observadas também no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Caracterização dos artigos conforme autor e ano de publicação, complicações iniciais, número de pacientes (N), estudo realizado e principais conclusões.

Autor e ano	Complicações iniciais	N	Estudo realizado	Principais conclusões
JOST ST, et al., 2021	Distúrbios do sono e sintomas neuropsiquiátricos	159	75 pacientes sob STN-DBS bilateral comparados com 84 com tratamento medicamentoso. Todos com DP.	O estudo relatou evidência de classe IIb de efeitos benéficos na qualidade do sono após a DBS. Não foram notados resultados significativos para sintomas neuropsiquiátricos.
CONWAY ZJ, et al., 2021	Congelamento da marcha e instabilidade postural	14	Todos os pacientes foram submetidos à HFS-DBS e LFS-DBS.	71% dos pacientes apresentaram piora do tremor de repouso sob LFS-DBS. Em alguns, as melhorias na marcha vieram ao custo de redução da eficácia terapêutica para o manejo do tremor. 29% dos pacientes não suportaram a LFS-DBS.
IRMEN, et al., 2020	Sintomas depressivos	116	Estudo foi realizado em 3 centros de DBS. Todos os pacientes tinham Mal de Parkinson e foram submetidos à cirurgia de STN-DBS.	O estudo contribui para entender melhor como os efeitos negativos do humor originaram após o STN-DBS, possibilitando uma percepção de que a DBS deve ser escolhida de maneira personalizada ao perfil individual do paciente.
PFLUG C, et al., 2020	Deglutição prejudicada	47	15 pacientes com DP foram divididos: 7 pacientes sob estimulação convencional de STN e 8 sob estimulação de STN combinada com SNr; comparados com um grupo controle de 32 pessoas saudáveis. Todos os indivíduos com DP foram submetidos aos dois métodos de DBS.	Ambos os meios de estimulação cerebral não melhoraram a deglutição. Porém, o resultado do estudo demonstrou que o estímulo combinado pôde melhorar os sintomas axiais, como o congelamento de marcha, nos pacientes com DP, sem necessariamente prejudicar a deglutição.
JOST ST, et al., 2020	Distúrbios não motores e motores	151	67 pacientes submetidos à STN-DBS e 84 sob tratamento medicamentoso para DP.	Foi identificado melhora dos sintomas motores, urinários, de fadiga e sono, dor, olfato e da função sexual no grupo da STN-DBS em comparação com os indivíduos que estavam sob tratamento medicamentoso.
BARBE MT, et al., 2019	Congelamento da marcha e outros sintomas axiais	251	124 pacientes sob STN-DBS comparado com 127 sob melhor tratamento medicamentoso. Todos com DP.	O estudo apontou que 52% dos pacientes tinham congelamento da marcha no parâmetro inicial do estudo. Após a STN-DBS, no grupo sob estimulação, houve redução para 34% neste parâmetro; enquanto, no grupo sob medicamento, permaneceu em 52%.
CELIKER O, et al., 2019	Desfecho motor, função de marcha e equilíbrio, risco de queda e sintomas não motores	12	6 pacientes sob STN-DBS comparados com 6 pacientes sob GPI-DBS.	O estudo mostrou que STN-DBS pode ser usada quando é almejada a diminuição da dose de medicamentos; enquanto, GPI-DBS pode ser abordada para questões de marcha e equilíbrio. Portanto, a seleção do alvo terapêutico depende do objetivo da DBS.

Autor e ano	Complicações iniciais	N	Estudo realizado	Principais conclusões
WITTE LP, et al., 2018	Noctúria, frequência e incontinência urinária	128	Estudo realizado em pacientes com DP, distribuídos em: 62 utilizando GPi-DBS e 63 sujeitos a STN-DBS. 3 não concluíram o estudo.	Após o estudo, elucidou-se que a STN-DBS é melhor para o tratamento de sintomas do trato urinário inferior, principalmente, da incontinência urinária e da frequência em comparação com o GPi-DBS. Ambos sendo úteis para o tratamento da DP.
GRATWICKE J, et al., 2018	Demência	8	O estudo foi realizado em pacientes com DP de um centro neurocirúrgico do Reino Unido, sendo submetidos à NBM-DBS. 2 pacientes não finalizaram o estudo.	Não houve mudança significativa nos desfechos cognitivos em todo o grupo com estimulação, mas houve sugestão de melhora nos sintomas neuropsiquiátricos, principalmente, das alucinações visuais.
HOGG E, et al., 2018	Distonia, função física e comprometimento cognitivo	37	De todos os selecionados, apenas 29 pacientes finalizaram o estudo. 28 foram submetidos a GPi-DBS e 1 a STN-DBS. Análise pós-operatória de pacientes sob DBS.	A distonia teve melhora após a DBS, além de grande melhora na saúde mental e na função física. Além disso, a função cognitiva se manteve preservada pós-DBS.
BLOMSTEDT P, et al., 2018	Distúrbio motor: tremor, acinesia e sintomas axiais	25	Apenas 19 finalizaram o estudo, sendo que 9 pacientes foram submetidos à cZi-DBS e os outros 10 ao melhor tratamento médico.	O estudo mostrou que pacientes operados apresentaram 45% de melhora após a DBS em comparação ao seu escore motor de base no pré-operatório; quando comparados com os pacientes em medicação, apresentaram 47% de melhora nos escores de funções motoras. O grupo sob medicação não teve alteração significativa em seus escores, mesmo em tratamento.
XIE T, et al., 2018	Disfagia, congelamento da marcha e outros sintomas motores.	11	Todos os pacientes foram submetidos a LFS-DBS e HFS-DBS. Apenas 10 concluíram o estudo.	Foram notados efeitos benéficos nos dois métodos da DBS, mas com maior benefício na LFS-DBS a curto e longo prazo em todos os sintomas iniciais de base dos pacientes, exceto na disfagia.
DAFSARI HS, et al., 2018	Sintomas não motores, qualidade de vida prejudicada.	67	Todos os 67 pacientes foram submetidos a STN-DBS bilateral.	O estudo mostrou melhora da linha de base dos parâmetros no pós-DBS em comparação ao pré-DBS. Entretanto, a longo prazo, os efeitos benéficos sobre os sintomas não motores decaíram.
MEROLA A, et al., 2017	Tremor ortostático	17	Pacientes sob Vim-DBS	Foi notada melhora do tremor e de 22% no escore de atividades de vida diária após DBS, além de aumento no tempo de latência para o ressurgimento do tremor ortostático. Notou-se também diminuição da eficácia com o passar do tempo pós-implantação do Vim-DBS.

Autor e ano	Complicações iniciais	N	Estudo realizado	Principais conclusões
DAFSARI HS, et al., 2017	Desordem motora, qualidade de vida prejudicada.	120	Neste estudo, todos os pacientes foram submetidos a STN-DBS bilateral.	50% dos pacientes com idade menor ou igual a 59 anos apresentaram melhora dos tremores após o procedimento. Os melhores desfechos ocorreram em pacientes mais jovens. Aproximadamente, $\frac{2}{3}$ dos pacientes apresentaram melhora da QOL.
BELASEN A, et al., 2017	Dor crônica	19	13 pacientes foram incluídos no estudo sob STN-DBS unilateral e 6 sob DBS bilateral. em HFS e LFS	O estudo mostrou que a LFS DBS altera os limites sensoriais dos pacientes submetidos a esse procedimento independente do seu estado de dor. A LFS, aumentou o limiar de detecção mecânica e vibração e diminuiu o de calor, quando comparado à HFS-DBS. Mostrou também que a LFS pode ser uma opção futura em pacientes que permanecem com dor após a HFS. Além disso, a HFS não deixou de ser eficaz para o tratamento da DP.
TRÖSTER AI, et al., 2016	Sintomas gerais da DP.	136	Todos foram submetidos a STN-DBS. 101 pacientes tiveram estimulação imediata após implante do DBS e 35 foram o controle, que teve ativação posterior ao outro grupo. A ativação dos estímulos ocorreu em tempos diferentes nos grupos.	Os pacientes apresentaram mudanças leves na fluência verbal, cujo declínio aparece em 25 a 50% dos pacientes, anos após a cirurgia. Foi evidenciado também declínios leves na velocidade de processamento, pequena melhora na memória e dos sintomas depressivos nos tempos pós-DBS.
MESTRE TA, et al., 2016	congelamento da marcha e o comprometimento do equilíbrio (quedas)	9	O estudo foi dividido em dois tempos, 8 pacientes participaram do primeiro e 6, do segundo. Paciente sob unilateral PPN-DBS avaliando eficácia a longo prazo.	Estudo expõe que no primeiro momento, o paciente apresenta melhora no congelamento da marcha. No segundo momento, $\frac{1}{3}$ mostraram benefícios relacionados a marcha e às quedas, mas não foram tão significativas.
ODEKERKEN VJJ, et al., 2016	Flutuações de resposta severas, bradicinesia, discinesias, ou distonias dolorosas	128	90 pacientes concluíram o seguimento do estudo. 47 sob STN-DBS e 43 sob GPi-DBS, em fase de uso e não uso de medicamentos para o Parkinson.	Eficácia demonstrada com evidência classe IIb. Ambos os métodos demonstraram benefícios de longa data aos pacientes sob os dois tipos de DBS; entretanto, o maior sucesso sobre os sintomas motores foi visto em pacientes sob STN-DBS fora da fase do uso de drogas. 18% dos pacientes sob Gpi-DBS tiveram que refazer a cirurgia e mudar para STN-DBS, devido a falha no tratamento.

Legenda: GPi: globus pallidus pars interna; STN: núcleo subtalâmico; SNr: substantia nigra pars reticulata; NBM: núcleo basal de Meynert; cZi: zona caudal incerta; LFS: “*low frequency stimulation*” - estimulação de baixa frequência; HFS: “*high frequency stimulation*” - estimulação de alta frequência; DP: doença de parkinson; PPN: núcleo pedunculopontino; DBS: “*deep brain stimulation*” - estimulação cerebral profunda; Vim: núcleo ventral intermédio; QOL: qualidade de vida.

Fonte: Varmes PHD, et al., 2024.

DISCUSSÃO

A presente revisão encontrou que os sintomas da doença de Parkinson tiveram redução com eficácia após a implantação do dispositivo de estimulação profunda no núcleo subtalâmico (NST), no globus pallidus pars interna (GPi), no núcleo pedunclopontino (NPP), no núcleo ventral intermédio (NVI) e na zona caudal incerta (ZCi). Além disso, embora tenham funcionado, alguns núcleos apresentaram efeitos adversos ou até mesmo não obtiveram resultados significativos sobre os sintomas avaliados. Contudo, os estudos analisados cuja cirurgia foi feita sobre o núcleo subtalâmico provou-se como o alvo terapêutico de maior efetividade sobre os sintomas gerais da DP, principalmente nos sintomas motores da doença (JOST ST, et al., 2021; CONWAY ZJ, et al., 2021; BARBE MT, et al., 2019; XIE T, et al., 2018).

Segundo Jost ST, et al. (2021), efeitos benéficos da NST-ECP bilateral sobre os sintomas subjetivos do sono foram notados, sendo relacionados à melhora da qualidade de vida do paciente e de distúrbios motoras, principalmente em pacientes mais jovens (DAFSARI HS, et al., 2017), em comparação com o uso dos medicamentos para tratamento da DP.

Tröster AI, et al. (2016), também demonstrou com os seus estudos que a NST-ECP foi eficaz sobre os sintomas gerais da DP com pequena melhora na memória e dos fenômenos depressivos em até 50% dos pacientes submetidos ao procedimento. Um outro estudo feito por Jost St, et al. (2021), com esses mesmos pacientes do estudo citado anteriormente, no qual foi realizado o seguimento dos resultados da NST-ECP, confirmou-se a sua eficácia da cirurgia sobre os sintomas motores e não motores, tais como: urinários inferiores, no olfato, na fadiga, no sono e na dor dos pacientes, comprovados pelas escalas que avaliaram a qualidade de vida dos doentes (DAFSARI HS, et al., 2018).

Estudo analisado por Conway Zj, et al. (2021), cuja cirurgia de ECP foi feita no NST bilateralmente, avaliou a frequência utilizada nos eletrodos do dispositivo de estimulação em alta (100 Hz) e baixa (60 Hz) e a sua eficácia comparando ambos os estímulos sobre a rítmica de marcha e a estabilidade postural das pessoas com DP submetidas ao estudo. Conway conseguiu concluir que estímulos de baixa frequência tiveram predomínio de eficácia clínica nos pacientes com esse tipo de estímulo em comparação com as pessoas sujeitas à ECP de alta, a partir de resultados obtidos de questionários que avaliavam o congelamento da marcha e a escala de confiança de equilíbrio específica para atividades. Isso forneceu suporte clínico para este tratamento na DP. Observou-se também que os benefícios desta terapia foram diminuídos em pacientes com tremores demasiados antes de realizarem o procedimento de estimulação cerebral, justificado pelas frequências mais baixas, de alguma maneira, causarem ressurgimento desse sintoma.

Corroborando com o estudo anterior abordando o NST comparando alta e baixa frequência, Xie T, et al. (2018), também realizaram um estudo avaliando altas e baixas frequências no NST a partir da ECP, porém neste trabalho com nível maior de 130 Hz na alta e mantendo 60 Hz na baixa. Evidenciou-se eficácia em ambos os métodos da cirurgia sobre os sintomas motores, mas com maior valor significativo nas baixas frequências de estímulo (XIE T, et al., 2018; BELASEN A, et al., 2017).

A dor crônica e a disfagia foram sintomas analisados também utilizando dessa variável de frequência em outros estudos, onde ficou comprovado, em alguns pacientes, que ambas as variáveis são eficazes no núcleo subtalâmico, entretanto com prevalência das baixas frequências (PFLUG C, et al., 2020; BELASEN A, et al., 2017). Percebeu-se também que, em caso de dor no pós-cirúrgico da NST-ECP de alta frequência, a de baixa pode ser uma alternativa para esses pacientes (BELASEN A, et al., 2017).

A revisão feita sobre a abordagem no núcleo pedunclopontino demonstrou eficácia do procedimento de estimulação cerebral profunda unilateral desse alvo terapêutico foi referente ao congelamento da marcha e do equilíbrio a curto-médio prazo, além da melhora considerável de ambos os sintomas a longo prazo, porém não muito significativas. Entretanto, essa melhora dos sintomas não foi sustentada. Em um primeiro momento, após a cirurgia, os benefícios não foram mantidos em conjunto com a segurança a longo prazo e tolerância ao procedimento. A partir de 2 anos de seguimento desses pacientes, pós-cirúrgico, evidenciou-se melhora clínica no congelamento da marcha a partir da avaliação da Escala Unificada de Avaliação da Doença

de Parkinson (EUADP, do inglês: “*Unified Parkinson Disease Rating Scale*”- (UPDRS)) com o paciente sem o uso de medicamentos para o Parkinson. Apesar dos resultados, esse estudo demonstrou limitação devido à falta de instrumentos de avaliação mais focados no congelamento de marcha e no monitoramento domiciliar (MESTRE TA, et al., 2016).

O trabalho avaliando a inserção do dispositivo na zona caudal incerta demonstrou a eficácia do procedimento sobre os sintomas motores do Parkinson a partir da análise da EUADP, que evidenciou melhora dos pacientes submetidos à cirurgia e confirmada segurança e eficiência do procedimento (BLOMSTEDT P, et al., 2018).

O tremor ortostático, um dos sintomas motores comuns na doença de Parkinson, foi abordado com a cirurgia no NVI em pacientes resistentes à terapia medicamentosa e foi comprovada eficácia, a partir do instrumento de análise de atividades de vida diária que mostrou progresso de quase 22% no escore em comparação com os dados de base do paciente pré-ECP (MEROLA A, et al., 2017).

É visto que a ECP é o principal método de escolha para tratar pacientes graves com Parkinson refratários aos demais meios de tratamentos da doença (DAFSARI HS, et al., 2016), ainda assim ocorrem falhas e aparecimento de outros sintomas relacionados ao alvo terapêutico escolhido para implantação do dispositivo estimulador.

A comparação da ECP no globus pallidus pars interna (GPi) com a implantação no NST foi analisada em vários estudos e demonstrou eficácia considerável sobre alguns desses sintomas: flutuações de resposta severas, bradicinesia, discinesias ou distonias dolorosas (CELIKER O, et al., 2019; WITTE LP, et al., 2018; HOGG E, et al., 2018; ODEKERKEN VJJ, et al., 2016).

Ambos os meios de abordagem demonstraram eficácia, porém a NST-ECP teve vantagem em relação à GPi-ECP em alguns casos; entretanto, mesmo com a eficácia, há um risco parecido entre os dois alvos para o aparecimento de efeitos adversos como complicações cognitivas, do humor e comportamental tais como disartria, disfagia, labilidade emocional e tremores leves. Além disso, alguns pacientes que foram submetidos ao GPi-ECP tiveram de realocar o dispositivo para o NST devido ao declínio clínico causado na abordagem ao globus pallidus (CONWAY ZJ, et al., 2021; ODEKERKEN VJJ, et al., 2016).

Outros estudos analisando o GPi e o NST na estimulação cerebral mostraram a efetividade da cirurgia com prevalência da NST-ECP, mas sendo necessário escolher o alvo terapêutico a partir do perfil do paciente e do objetivo do procedimento (CELIKER O, et al., 2019; WITTE LP, et al., 2018; DOSHI PK et al., 2002). Segundo Irmen, et al. (2020), pacientes com Parkinson que foram submetidos à NST-ECP apresentaram piora dos sintomas depressivos, especificamente, quando se optou pela conectividade do dispositivo de ECP na área pré-frontal à esquerda, onde fibras do NST cruzavam anteromedialmente o córtex pré-frontal.

Foi sugerido por esse estudo que fosse evitado ao máximo utilizar da conectividade pré-frontal esquerda, a fim de maximizar a melhora dos sintomas depressivos, o que contribui para entender melhor o surgimento de efeitos negativos no humor após a cirurgia. Outro estudo mostrou que a NST-ECP bilateral é geralmente uma terapia tolerada pelos pacientes com Parkinson, mas a depressão severa causada pós-cirurgia fez com que pessoas tentassem o suicídio (DOSHI PK et al., 2002).

Outros estudos sobre NST-ECP, também, revelaram que os sintomas neuropsiquiátricos avaliados, tais como depressão e ansiedade, além da disfagia, não obtiveram resultados benéficos, mantendo-se até mesmo inalterados após o procedimento de ECP (JOST ST, et al., 2021; XIE T, et al., 2018).

Foi evidenciado também com os nossos estudos, pequena queda na velocidade de processamento nos pacientes submetidos à cirurgia nesse mesmo alvo terapêutico (TRÖSTER AI, et al., 2016). Sintomas neuropsiquiátricos também não demonstraram mudanças significativas após intervenção no NBM (GRATWICKE J, et al., 2018). Trombose venosa profunda após a cirurgia de ECP também foi relatada, porém na zona caudal incerta (BLOMSTEDT P, et al., 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão mostrou melhorias dos sintomas motores e não motores em pacientes com doença de Parkinson, após estimulação cerebral profunda, que puderam demonstrar a eficácia do procedimento. No entanto, ainda não há consenso sobre qual método de ECP utilizar para o tratamento da DP, por isso, torna-se necessário avaliar o perfil do paciente e o objetivo da cirurgia para a decisão de qual alvo cerebral abordar na ECP. O núcleo abordado que obteve maior eficácia foi o núcleo subtalâmico; principalmente, em decorrência da maioria dos estudos sobre ECP na DP serem realizados nesse sítio cerebral, apesar de que ele não é isento de eventos adversos. Além disso, a GPI-ECP também demonstrou uma tendência para melhora em alguns pacientes. Depressão e ansiedade foram os sintomas que menos tiveram interferência positiva, podendo ser até mesmo agravadas, após a ECP.

REFERÊNCIAS

1. BARBE MT, et al. Deep Brain Stimulation for Freezing of Gait in Parkinson's Disease With Early Motor Complications. *Movement Disorders*, 2019; 35(1): 82–90.
2. BEITZ JM. Parkinson's disease: a review. *Frontiers in Bioscience (FBS)*, 2014; S6(1): 65–74.
3. BELASEN A, et al. Effect of low-frequency deep brain stimulation on sensory thresholds in Parkinson's disease. *Journal of Neurosurgery*, 2017; 126(2): 397–403.
4. BERNARDO WM, et al. Deep brain stimulation in parkinson disease. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2019; 65(4): 541–6.
5. BLOMSTEDT P, et al. Deep brain stimulation in the caudal zona incerta versus best medical treatment in patients with Parkinson's disease: a randomized blinded evaluation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2018; 89(7): 710–6.
6. CELIKER O, et al. Comparison of subthalamic nucleus vs. globus pallidus interna deep brain stimulation in terms of gait and balance; a two year follow-up study. *Turkish Neurosurgery*, 2019; 29(3): 355-361.
7. CONWAY ZJ, et al. Low-frequency STN-DBS provides acute gait improvements in Parkinson's disease: a double-blinded randomized cross-over feasibility trial. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, 2021; 18(1): 125.
8. DAFSARI HS, et al. Beneficial Effects of Bilateral Subthalamic Stimulation on Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Brain Stimulation*, 2016; 9(1): 78–85.
9. DAFSARI HS, et al. Quality of life outcome after subthalamic stimulation in Parkinson's disease depends on age. *Movement Disorders*, 2017; 33(1): 99–107.
10. DAFSARI HS, et al. Nonmotor symptoms evolution during 24 months of bilateral subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2018; 33(3): 421–30.
11. DOSHI PK, et al. Depressão que levou à tentativa de suicídio após estimulação do núcleo subtalâmico bilateral para a doença de Parkinson. *Mov Disord.*, 2002; 17: 1084-5.
12. GRATWICKE J, et al. Bilateral Deep Brain Stimulation of the Nucleus Basalis of Meynert for Parkinson Disease Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA neurology*, 2018; 75(2): 169–78.
13. GOULART F e PEREIRA LX. Uso de escalas para avaliação da doença de Parkinson em fisioterapia. *Fisioter Pesq.*, 2005; 11(1): 49-56.
14. HAYES MT. Parkinson's Disease and Parkinsonism. *AMJ*, 2019; 132(7): 802–7.
15. HOGG E, et al. Sustained quality-of-life improvements over 10 years after deep brain stimulation for dystonia. *Movement Disorders*, 2018; 33(7): 1160–7.
16. IRMEN F, et al. Left Prefrontal Connectivity Links Subthalamic Stimulation with Depressive Symptoms. *Annals of Neurology*, 2020; 87(6): 962–75.
17. JOST ST, et al. Subthalamic Stimulation Improves Quality of Sleep in Parkinson Disease: A 36-Month Controlled Study. *JPD*, 2021; 11(1): 323–35.
18. JOST ST, et al. A prospective, controlled study of non-motor effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: results at the 36-month follow-up. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2020; 91(7): 687–94.

19. LISTIK C, et al. Deep brain stimulation treatment in dystonia: a bibliometric analysis. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 2020; 78(9): 586–92.
20. MANSOURI A, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: meta-analysis of results of randomized trials at varying lengths of follow-up. *JNS*, 2018; 128(4): 1199–213.
21. MEROLA A, et al. Thalamic deep brain stimulation for orthostatic tremor: A multicenter international registry. *Movement Disorders*, 2017; 32(8): 1240–4.
22. MESTRE TA, et al. Long-term double-blinded unilateral pedunculopontine area stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2016; 31(10): 1570–4.
23. ODEKERKEN VJJ, et al. GPi vs STN deep brain stimulation for Parkinson disease. *Neurology*, 2016; 86(8): 755–61.
24. PFLUG C, et al. Impact of simultaneous subthalamic and nigral stimulation on dysphagia in Parkinson's disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2020; 7(5): 628–38.
25. PRINGSHEIM T, et al. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, 2014; 29(13): 1583–90.
26. TOMLINSON CL, et al. Physiotherapy intervention in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2012; 345: e5004–4.
27. TRÖSTER AI, et al. Neuropsychological outcomes from constant current deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2016; 32(3): 433–40.
28. WITTE LP, et al. Does deep brain stimulation improve lower urinary tract symptoms in Parkinson's disease? *Neurourology and Urodynamics*, 2018; 37(1): 354–9.
29. XIE T, et al. Long-term effect of low frequency stimulation of STN on dysphagia, freezing of gait and other motor symptoms in PD. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2018; 89(9): 989–94.
30. ZHAO N, et al. Quality of life in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2020; 27(3): 270–9.